

# Université de Montréal

Les IgG et les IgE spécifiques aux isocyanates  
chez les apprentis en carrosserie automobile à risque  
de développer de l'asthme professionnel

par  
Dragos Mircea Claudiu

Département de médecine sociale et préventive  
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de

Maître en Sciences (M.Sc.)  
en Sciences Biomédicales  
option Recherche Clinique Biomédicale

Décembre, 2003

© Dragos Mircea Claudiu, 2003

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures



W

4

U58

2004

v. 151

**Direction des bibliothèques**

**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.

Ce mémoire intitulé :

**Les IgG et les IgE spécifiques aux isocyanates chez les apprentis  
en carrosserie automobile à risque de développer  
de l'asthme professionnel**

présenté par :  
**Dragos Mircea Claudiu**

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

**Lise Goulet M.D., Ph.D.**  
président-rapporteur

**Denyse Gautrin Ph.D.**  
directeur de recherche

**Jean-Luc Malo M.D.**  
co-directeur

**Jean Lambert Ph.D.**  
membre du jury

## Résumé

### **Titre : Les IgG et les IgE spécifiques aux isocyanates chez les apprentis en carrosserie automobile à risque de développer de l'asthme professionnel**

Les isocyanates sont la cause principale de l'asthme professionnel (AP) dans plusieurs pays industrialisés ; la prévalence de l'AP induit par les isocyanates est estimée à 10% chez les travailleurs exposés. L'histoire naturelle du développement de cette affection respiratoire est mal connue; une meilleure connaissance de celle-ci permettrait de détecter l'AP aux isocyanates à un stade précoce.

#### **Objectifs**

Les objectifs de cette étude sont : a) d'analyser le comportement des paramètres suivants, considérées comme témoins des changements physiologiques survenus après l'exposition au HDI durant la formation professionnelle: le niveau d'anticorps spécifiques (IgE et IgG) au diisocyanate d'hexaméthylène (HDI) et la réactivité bronchique ; b) d'analyser la relation entre ces paramètres et la présence de symptômes au travail : les symptômes respiratoires et les symptômes de rhinoconjonctivite.

#### **Méthodologie**

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective composée au départ de 342 apprentis en peinture d'automobiles, suivis pendant leur formation professionnelle de 18 mois. L'état de santé respiratoire des sujets a été évalué au début et à la fin de l'exposition, à l'aide d'un questionnaire, de tests de provocation bronchique à la méthacholine, ainsi que de mesures des anticorps de type IgE et IgG spécifiques au HDI. Les titres d'IgE et

d'IgG ont été déterminés par RAST et ELISA, respectivement. La réactivité bronchique a été estimée à partir de la courbe dose-réponse à la méthacholine obtenue avec le test de provocation bronchique. La régression linéaire multiple a été employée pour analyser les relations entre les paramètres étudiés – les variations des niveaux d'anticorps et de réactivité bronchique- et les facteurs de risque. Les associations entre ces paramètres et la présence de symptômes au travail ont été testées avec le test *t* de Student.

### Résultats

L'information est complète pour 267 apprentis (78,7%), sauf pour l'évaluation des IgE et des IgG spécifiques dont les résultats sont disponibles actuellement pour 137/267 sujets (48%). L'apparition d'au moins un symptôme respiratoire au travail seulement est notée chez 4,8% des apprentis (13 cas), une augmentation de réactivité bronchique à la méthacholine est présente chez 5,6% des apprentis (15 cas) et la sensibilisation immunologique au HDI (développement d'anticorps spécifiques IgE et/ou IgG jugés élevés) est détectée chez 3% des apprentis (8 cas). Les niveaux des IgG présentent une tendance à l'augmentation avec le temps d'exposition, mais avec une faible signification statistique ( $p=0,08$ ); les IgE ne présentent pas de variation dans cette étape d'exposition. L'analyse de régression linéaire multiple montre que l'augmentation de réactivité bronchique est significativement associée avec la présence de symptômes de rhinoconjonctivite ( $p<0,001$ ) et inversement à l'augmentation des IgG ( $p=0,04$ ). La présence de symptômes respiratoires au travail est en relation inverse avec la variation des IgG ( $p=0,04$ ) et n'est pas associée avec la variation des IgE ni avec la variation de la réactivité bronchique (tests *t* de Student). La présence de symptômes de rhinoconjonctivite au travail n'est pas associée avec les variations des niveaux d'anticorps, ni avec celles de la réactivité bronchique.

## **Conclusion**

L'augmentation des niveaux des IgG spécifiques avec le temps semble déjà présente dès les premiers mois d'exposition, mais non celle des IgE spécifiques. Dans la première étape d'exposition, l'augmentation des IgG spécifiques semble avoir un effet protecteur qui s'oppose à la détérioration de la fonction respiratoire. L'apparition de symptômes respiratoires, l'augmentation de la réactivité bronchique et l'évolution de sensibilisation immunologique au niveau des IgG spécifiques au HDI justifie une surveillance chez les sujets exposés.

**Mots clés:** diisocyanates, asthme professionnel, sensibilisation immunologique, IgG, IgE, anticorps spécifiques, hyperréactivité bronchique, symptômes respiratoires.

## Summary

### **Title: Specific IgG and IgE to isocyanates among car-painting apprentices at risk of developing occupational asthma**

Isocyanates are the main cause of occupational asthma (OA) in several industrialized countries. The prevalence of OA induced by isocyanates is estimated at 10% among exposed workers. The natural history of this respiratory disease is still not well known; a better knowledge would allow the identification of the OA due to isocyanates at an early stage.

#### **Objectives**

The objectives of this study are the following:

- a) to analyze the variation in the following parameters thought to reflect the physiological changes caused by exposure to hexamethylene diisocyanates (HDI): 1) the level of specific antibodies (IgE and IgG) to HDI, and 2) bronchial reactivity,
- b) to analyze the relationship between these parameters and the presence of work-related respiratory and rhinoconjunctivitis symptoms,

in apprentices starting a career program in car painting.

#### **Methods**

This is a prospective cohort study of 267 among 342 recruited apprentices in car painting followed during their vocational training of 18 months. The respiratory health of these subjects was assessed at the start and end of the program with a questionnaire,

methacholine bronchial challenge tests, and measures of specific IgE and IgG antibodies to HDI. IgE and IgG titers were determined by RAST and ELISA, respectively. Bronchial reactivity was estimated from the methacholine dose-response curve. Multiple linear regression was used to analyze the relationship between the study parameters: the variation in specific antibody levels and in bronchial reactivity, and potential risk factors. The associations between these parameters and the presence of work-related symptoms were tested with Student's *t* test.

### **Results**

The participation rate at follow-up was 78.7% (267/342) and results from antibody assays are available at the moment for 137/267 subjects (51%). The development of at least one work-related respiratory symptom was seen in 4.8% of subjects (13 cases), an increase in bronchial reactivity was present in 5.6% of apprentices (15 cases) and immunological sensitization to HDI was detected in 3% of subjects (8 cases). The IgG levels showed a tendency for an increase with the duration of exposure but of borderline statistical significance ( $p=0.08$ ); no variation of IgE levels was seen at this stage of exposure. Multiple linear regression analysis indicated that the increase in bronchial reactivity was associated with personal rhinoconjunctivitis ( $p<0.001$ ) and inversely increase in IgG levels ( $p=0.04$ ). New work-related respiratory symptoms were inversely related with the increase in IgG titers ( $p=0.04$ , in a Student *t* test) but no relation was seen with variations in IgE or in bronchial reactivity. Incident work-related rhinoconjunctivitis was not associated with changes in antibody levels or in bronchial reactivity.

## **Conclusions**

The increase in specific IgG levels with time is almost significant after a few months of exposure to HDI, however specific IgE levels do not show the same tendency. At the first stage of exposure, the increase in specific IgG appears to have a protective effect on bronchial reactivity and on the development of work-related respiratory symptoms. The development of work-related respiratory symptoms, the increase in bronchial reactivity and in levels of specific IgG antibodies warrants surveillance of subjects exposed to HDI.

**Key words:** diisocyanates, occupational asthma, immunological sensitization, IgG, IgE, specific antibodies, bronchial hyperreactivity, respiratory symptoms.

## TABLE DES MATIÈRES

Page de titre .....	i
Identification du jury .....	ii
Résumé et mots clés.....	iii
Summary and Key words.....	vi
Table des matières.....	ix
Liste des tableaux.....	xii
Liste des figures .....	xiv
Liste des sigles et abréviations .....	xv
Remerciements.....	xvii
Introduction .....	1
Etat de la question .....	1
Justification de l'étude .....	2
Buts de l'étude .....	2
Présentation générale du travail de ce mémoire.....	3
Revue de littérature .....	4
<b>1. Les Isocyanates</b> .....	4
1.1 Principaux types d'isocyanates utilisés dans l'industrie .....	5
1.2 Les types chimiques des isocyanates .....	6

1.3 Propriétés chimiques des isocyanates .....	6
1.4. Propriétés physiques et utilisation des isocyanates .....	8
1.5. Toxicité des isocyanates .....	11
<b>2. L'asthme bronchique professionnel.....</b>	<b>14</b>
2.1. Fréquence de l'asthme professionnel.....	15
2.2. Facteurs de risque de l'AP.....	20
2.3. Physiopathologie de l'asthme professionnel.....	27
<b>3. L'asthme professionnel et les isocyanates.....</b>	<b>31</b>
3.1. Historique .....	31
3.2. Sources d'exposition aux isocyanates.....	32
3.3. Fréquence de l'AP induit par les isocyanates.....	34
3.4. Mécanismes physiopathologiques de l'asthme professionnel aux isocyanates .....	35
<b>4. Le diagnostic d'AP: tests et leur application au diagnostic de l'AP aux isocyanates.....</b>	<b>41</b>
4.1. Algorithme pour le diagnostic.....	41
4.2. Outils pour dépister un AP.....	44
<b>5. Relation entre l'exposition aux diisocyanates et les anticorps spécifiques.....</b>	<b>54</b>
Liste des références .....	59

Article : « <i>Les IgG et les IgE spécifiques aux isocyanates chez les apprentis en carrosserie automobile à risque de développer de l'asthme professionnel</i> » .....	71
Liste des références .....	108
Discussion sur les avantages et limites de l'étude .....	111
Annexes.....	xviii
1. Questionnaire première visite .....	xviii
2. Questionnaire deuxième visite.....	xix
2. Formulaire de consentement .....	xx
Curriculum Vitae.....	xxi

## LISTE DES TABLEAUX

## Revue de littérature

Tableau I. Propriétés physiques des principaux monomères d'isocyanates utilisés dans l'industrie. ....	9
Tableau II. Caractéristiques de l'asthme professionnel causé par des agents de haut et faible poids moléculaires. ....	16
Tableau III. Nombre de nouveaux cas d'AP indemnisés au Québec entre 1989 et 1999 selon l'agent causal. ....	18

## Article

Tableau I. Caractéristiques de base des sujets .....	87
Tableau II. Relation entre la durée d'exposition et la variation des anticorps IgG spécifiques (modèle final). ....	91
Tableau III. Changement de la réactivité bronchique (CP20) durant la période d'apprentissage. ....	92
Tableau IV. Facteurs associés à la variation de réactivité bronchique (modèle final). ....	94

Tableau V. Symptômes présents au travail dix-huit mois après le début de l'exposition (n=267). .....	95
Tableau VI. Relations entre les symptômes au travail et la variation des anticorps spécifiques et de la réactivité bronchique. ....	97
Tableau VII. Description des sujets présentant des symptômes respiratoires incidents au travail, une augmentation de la réactivité bronchique ou des valeurs immunologiques élevées. ....	98-99

## LISTE DES FIGURES

## Revue de littérature

Figure 1. Algorithme pour le diagnostic de l'AP. ....	43
---	----

## Article

Figure1. La variation d'IgG en fonction du temps d'exposition.....	89
Figure 2. La variation d'IgE en fonction du temps d'exposition .....	90
Figure 3. La variation de la réactivité bronchique en fonction du temps d'exposition. ....	93

## LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AP : Asthme professionnel

l'ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygiene

CP<sub>20</sub> : Concentration de méthacholine causant une chute de 20% du VEMS

ECRHS : European Community Respiratory Health Survey

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay

FEV : Forced Expiratory Volume in one second

FVC : Forced Vital Capacity

GSH : Glutathiol

G-STP1 : Glutathion S-transférase P1

HBNA : hyperréactivité bronchique non allergénique

HDI : Diisocyanate d'hexaméthylène

HMDI : MDI hydrogéné

HSA : Human Serum Albumin

IgE : Immunoglobulines de type IgE

IgG : Immunoglobulines de type IgG

IPDI : Isophorone diisocyanate

IRIA : Asthme induit par irritant

MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein-1

MDI : Diphényle méthane diisocyanate

mARN : ARN messenger

NCO : Formation cyanate

NDI : Naphtalène diisocyanate

NIOSH : National Institute of Occupational Safety and Health

OSHA : Occupational Safety and Health Administration

PPI : Polyphényle polyméthylène diisocyanate

RADS : Reactive Airways Dysfunction Syndrome

RAST : Radio Allergo Sorbent Test

SENSOR : Sentinel Event Notification System for Occupational Risks

SIB : Syndrome d'irritation bronchique

SWORD : Surveillance for Work-Related and Occupational Respiratory Disease

TDI : Toluène diisocyanate

TLV-TWA : Threshold Limit Value-Time Weighted Average

TLV-STEL : Threshold Limit Value-Short-Term Exposure Limit

TLV-C : Threshold Limit Value-Ceiling

VEMS : Volume expiratoire maximal - une seconde

## REMERCIEMENTS

Vifs remerciements à Madame Denyse Gauthrin, et au Professeur Docteur Jean-Luc Malo pour leur précieuse aide et pour leurs encouragements qui m'ont soutenu tout au long du déroulement de cette étude et pendant la réalisation de mon mémoire. Ce travail représente le résultat de nos efforts conjoints.

Je souhaite également exprimer par cette voie mes remerciements à tous mes professeurs de l'Université de Montréal qui m'ont toujours aidé.

Je remercie aussi toute l'équipe de l'Axe de recherche en santé respiratoire de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.



## Introduction

L'asthme bronchique professionnel (AP) est défini comme un type d'asthme causé par des agents présents dans le milieu de travail. Newman Taylor le définit comme un rétrécissement variable des voies aériennes en rapport avec l'exposition à des poussières, à des gaz, à des vapeurs ou à des fumées présents dans le lieu du travail.

Les isocyanates organiques sont des agents chimiques caractérisés par la présence d'un ou de plusieurs groupements isocyanates (NCO) attachés à un radical organique. Le premier représentant de cette famille chimique a été synthétisé par Wurtz en 1849. Les isocyanates organiques n'ont cependant suscité un intérêt commercial qu'après leur utilisation extensive par le complexe militaro-industriel allemand durant la seconde guerre mondiale. Depuis lors, leurs propriétés chimiques ont été largement mises à profit par l'industrie pour produire des polymères de haut poids moléculaire. Ces polymères, connus sous le nom de polyuréthanes, présentent une grande variété de propriétés physico-chimiques offrant une vaste gamme d'applications industrielles et commerciales.

## Etat de la question

En 1951, l'existence d'un syndrome asthmatique a été démontrée chez sept travailleurs exposés au toluène diisocyanate (TDI) (un type d'isocyanates) dans une usine fabriquant des plastiques à base de polyuréthane. Par la suite, plusieurs publications en Europe et aux États-Unis ont confirmé cette observation initiale. Depuis



lors, on a rapporté des cas d'asthme induit par les autres monomères d'isocyanate les plus utilisés dans l'industrie.

Le diagnostic d'asthme professionnel doit reposer sur des bases objectives car les conséquences sont lourdes pour le travailleur.

### Justification de l'étude

L'étalon-or pour le diagnostic de l'AP est le test de provocation bronchique spécifique (i.e., avec l'agent soupçonné causal). Très peu de centres hospitaliers dans le monde administrent ces tests qui exigent un équipement spécial et une formation adéquate pour le personnel technique ; en plus ces tests sont coûteux. Il est donc important de développer et d'évaluer de nouveaux outils diagnostiques. Différentes méthodes et tests sont employés aujourd'hui pour déterminer le diagnostic avec un maximum de précision. Les anticorps spécifiques font partie des méthodes récemment étudiées et qui donnent des résultats jugés utiles comme élément de diagnostic de l'asthme professionnel pour certains agents. Le faible prix des méthodes de diagnostic basées sur le niveau d'anticorps spécifiques fait de ces derniers un marqueur potentiel à utiliser dans le dépistage précoce d'AP.

### Buts de l'étude

Dans cette étude, nous regardons l'évolution des anticorps spécifiques au début de l'exposition et les relations entre cette évolution et d'autres changements dus à

l'exposition, soit les symptômes liés au travail et les changements de réactivité bronchique dans cette phase d'exposition. Nous espérons ainsi que l'évolution ultérieure des anticorps spécifiques et le rôle joué par ceux-ci dans les changements dus à l'exposition, seront mieux connus.

## Présentation générale du travail de ce mémoire

La première partie de ce mémoire sera dédiée aux présentations des connaissances actuelles dans le domaine des isocyanates et de l'asthme bronchique professionnel (revue générale). Dans la deuxième partie, les résultats de notre étude concernant la cohorte de sujets exposés pour la première fois aux isocyanates en conditions industrielles (pendant la période d'apprentissage) seront présentés sous forme d'article.

## Revue de littérature

### 1. Les Isocyanates

Les isocyanates organiques sont des agents chimiques caractérisés par la présence d'un ou de plusieurs groupements cyanates (NCO) attachés à un radical organique. Le premier représentant de cette famille chimique a été synthétisé par Wurts en 1849. Les isocyanates organiques n'ont cependant suscité un intérêt commercial qu'après la seconde guerre mondiale. Depuis lors, les isocyanates ont été largement utilisés dans l'industrie pour produire des polymères, connus sous le nom de polyuréthanes, qui offrent une vaste gamme d'applications industrielles et commerciales (1).

Les isocyanates ont une forte tendance à se combiner à d'autres molécules pour donner naissance à des composés de haut poids moléculaire (polymères). Le plus souvent, le polymère est constitué de « sous-éléments » différents, par exemple des isocyanates et des polyalcools ; on parle alors de copolymère. Le terme oligomère est parfois utilisé pour caractériser des molécules formées d'un petit nombre de « sous-éléments », mais il n'y a pas de limite nette entre oligomères et polymères.

Les monomères d'isocyanates se distinguent entre eux par le nombre de groupements de NCO portés par le radical organique constituant le squelette de la molécule, ainsi que par la nature de ce radical organique qui peut être aromatique, aliphatique ou alicyclique.

## 1.1. Principaux types d'isocyanates utilisés dans l'industrie

### 1.1.1. Monomères

Monoisocyanates : les isocyanates possédant un seul groupement NCO ont des applications industrielles restreintes. Le principal monoisocyanate est le méthyleisocyanate, dont sont dérivés différents insecticides et herbicides.

### 1.1.2. Polymères

Les polyisocyanates ou les oligoisocyanates sont les isocyanates qui ont résulté d'une réaction répétée entre les monomères. Les monomères de diisocyanates peuvent réagir entre eux pour former des oligomères ou des polymères ayant de sous-unités identiques. Les monomères d'isocyanates les plus fréquemment utilisés dans la production de polyuréthanes sont ceux qui portent deux groupes de NCO fonctionnels, soit les diisocyanates. L'oligomère le plus utilisé est le trimère de HDI, aussi appelé HDI-biuret. Les prépolymères, au sens strict du terme, résultent d'une réaction incomplète entre des monomères d'isocyanates et des polyalcools, en présence d'un excès de molécules d'isocyanates. Les prépolymères constituent donc des composés intermédiaires possédant toujours des groupements NCO fonctionnels, mais ayant un poids moléculaire plus élevé que le monomère initial.

## 1.2 Les types chimiques des isocyanates

Les principaux monomères de diisocyanates, en fonction de la nature chimique de leur radical organique et leur structure chimique sont les suivants :

a) Diisocyanates aromatiques :

- le toluène diisocyanate (TDI) est principalement utilisé sous forme d'un mélange de ses deux formes isomériques, soit le 2,4- et le 2,6-TDI dans une proportion de 80 pour 20 et plus rarement de 65 pour 35 ;
- le diphenyle méthane diisocyanate ou méthylène diphenylène diisocyanate (MDI) consiste habituellement en un mélange des isomères 4,4'- et 2,4'- ;
- le 1,5 naphthalène diisocyanate (NDI).

b) Diisocyanates aliphatiques :

- le 1,6-hexaméthylène diisocyanate (HDI)

c) Diisocyanates alicycliques :

- le 1-isocyanato-3-isocyanatométhyl-3,5,5-triméthyl-cyclohexane ou isophorone diisocyanate (IPDI) ;
- le 4,4'-dicyclohexylméthane-diisocyanate ou MDI hydrogéné (HMDI).

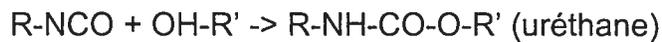
## 1.3. Propriétés chimiques des isocyanates

Le groupement isocyanate (NCO) s'avère extrêmement réactif, particulièrement avec les porteurs des ions d'hydrogène actif. Les principales réactions chimiques impliquant

les isocyanates, sont :

- La réaction avec les groupes hydroxyles :

Lorsque le groupement NCO réagit avec un groupement hydroxyle (OH), il donne naissance à un groupe uréthane selon l'équation :



Les polyols aliphatiques ayant un groupement OH primaire sont les plus réactifs. Lorsque les molécules « élémentaires » sont porteuses de deux groupements fonctionnels (diisocyanates et diols), il en résulte un polymère à structure linéaire. Par contre, si les molécules « élémentaires » possèdent plus de deux groupes fonctionnels (poly-isocyanates et/ou polyols), des liaisons covalentes « inter-chaînes ». Le polymère prendra alors une structure ramifiée.

De façon générale, les isocyanates aromatiques sont plus réactifs que les isocyanates aliphatiques. La présence d'un radical aliphatique (tel que dans le HDI et l'PDI) confère une stabilité à la lumière et une grande résistance aux intempéries, des qualités recherchées dans la fabrication de peintures et de revêtements plastifiés. D'autres propriétés, telles que la volatilité des différents isocyanates, ont une influence importante sur leur toxicité pulmonaire potentielle, en déterminant les conditions dans lesquelles ils sont susceptibles d'être inhalés. Ainsi, les isocyanates les plus volatiles (TDI et HDI) libèrent des vapeurs inhalables à température ambiante.

## 1.4. Propriétés physiques et utilisation des isocyanates

Le poids moléculaire et la volatilité (exprimée par la concentration dans l'air à la température ambiante) des principaux diisocyanates sont donnés au tableau I.

A titre indicatif, la production mondiale d'isocyanates en 1978 a été estimée à 635 000 tonnes pour le TDI et 454,000 tonnes pour le MDI. En 1988, la production de MDI atteignait 800 000 tonnes, tandis que celle de TDI semble plafonner à 700 000 tonnes. Ces chiffres témoignent de l'importance des diisocyanates dans l'industrie chimique mondiale.

### 1.4.1 Monomères

Parmi les composés porteurs de groupements NCO, les diisocyanates sont les plus importants d'un point de vue commercial.

Le TDI est l'isocyanate le plus utilisé dans la production de mousses de polyuréthane flexibles. Il entre également dans la composition des « durcisseurs » pour peintures et vernis « à deux composants », mais en raison de sa haute volatilité, on lui préfère actuellement d'autres types d'isocyanates.

Le MDI se présente, à l'état pur, sous forme d'un produit blanc-jaunâtre de structure cristalline utilisé pour la synthèse d'élastomères de haute qualité. Le plus souvent, le MDI est commercialisé sous forme d'un liquide constitué d'un mélange de monomères, d'oligomères et de polymères.

Tableau I

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES DES PRINCIPAUX MONOMÈRES  
D'ISOCYANATES UTILISÉS DANS L'INDUSTRIE

Isocyanates	Poids moléculaire	Pression de vapeur*
TDI	174	3,33 (25°C)
MDI	250	$6 \times 10^{-4}$ (25°C)
HDI	168	6,80 (25°C)
IPDI	222	0,04 (20°C)
NDI	210	0,4 (25°C)

Légende: volatilité des isocyanates définie par leur pression de vapeur exprimée en Pa à la température indiquée entre parenthèses.

Le MDI, sous sa forme polymérique (polyméthylène polyphénil isocyanate ou PPI), est commercialisé sous les noms de Mondur (Mobay) et PAPI (Upjohn). Comme le PPI a une grande résistance à la chaleur, il est fréquemment employé pour la fabrication de matériaux d'isolation.

Le HDI est utilisé essentiellement dans les peintures, vernis et revêtements plastifiés, car les produits à base de HDI sont très stables.

L'IPDI est un isocyanate de structure alicyclique permettant d'obtenir des polyuréthanes qui, comme l'HDI, résistent aux intempéries. Il est utilisé dans la fabrication de peinture, de revêtements et d'élastomères.

#### **1.4.2. Polymères**

Parmi les isocyanates modifiés, les oligomères et les polymères les plus fréquemment utilisés sont le biuret (ou trimère) de HDI et les polymères de MDI, dont le polyméthylène polyphénil diisocyanate. Ils sont moins volatiles que le monomère initial en raison de leur poids moléculaire plus élevé, ce qui permet de diminuer l'inhalation d'isocyanates sous forme de vapeur.

## 1.5. Toxicité des isocyanates

### 1.5.1. Chez l'animal

Les isocyanates ont un degré de toxicité différent, en fonction du niveau et de la voie d'exposition. Appliqués en solution directement sur la peau, ils ont un effet irritant. Au niveau de l'arbre respiratoire, ils peuvent entraîner une inflammation d'intensité croissante en fonction des concentrations inhalées.

### 1.5.2. Chez l'homme

À des concentrations supérieures à 30 ppb (2), les isocyanates ont habituellement un effet irritant aigu sur les muqueuses oculaires et respiratoires. Des effets respiratoires aigus ont été observés chez des pompiers exposés accidentellement à des concentrations élevées de TDI lors de l'incendie d'une usine fabriquant des polyuréthanes(3). Chez les travailleurs exposés au TDI dans des conditions usuelles, plusieurs investigateurs ont observé à court terme (au cours d'une semaine de travail) une détérioration asymptotique des tests de la fonction respiratoire, dont l'importance semble liée à l'intensité de l'exposition (4;5).

L'effet à long terme de l'exposition aux isocyanates demeure un sujet de controverse. Il est à noter qu'il n'existe pratiquement aucune données concernant le métabolisme des isocyanates administrés par inhalation chez l'homme. Une seule étude

réalisée à ce sujet montre qu'environ 20% de la dose inhalée est éliminée rapidement dans les urines (6).

Les isocyanates peuvent également induire des phénomènes d'hypersensibilité chez certains travailleurs exposés. Cette hypersensibilité se manifeste le plus souvent par de l'asthme (parfois associé à de la rhinoconjunctivite) et plus rarement par une atteinte alvéolaire accompagnée de manifestations systémiques (fièvre, myalgies et hyperleucocytose). Quelques cas d'allergie cutanée ont également été décrits. Les manifestations cliniques d'hypersensibilité aux isocyanates peuvent être induites par des concentrations d'isocyanate bien inférieures à celles provoquant des phénomènes irritatifs.

Les concentrations maximales d'isocyanates auxquelles les travailleurs peuvent être exposés sont actuellement fixées à :

- 1.) 0.005 ppm (parties par million) pour les moyennes établies sur des périodes de huit heures de travail (Threshold Limit Value-Time Weighted Average, TLV-TWA) ;
- 2.) 0.002 ppb (parties par billion) pour les valeurs moyennes établies sur des périodes de 15 minutes (Threshold Limit Value-Short-Term Exposure Limit, TLV-STEL) ou lorsque les mesures sont effectuées en continu (Threshold Limit Value-Ceiling, TLV-C).

Ces normes sont applicables à tous les monomères d'isocyanates. Les concentrations excédant ces limites sont susceptibles d'induire des phénomènes irritatifs au niveau des voies respiratoires. Il est cependant important de souligner que des concentrations de loin inférieures à ces normes sont susceptibles d'induire des phénomènes de sensibilisation respiratoire.

*En résumé, les isocyanates sont des produits organiques largement utilisés dans l'industrie pour produire des polyuréthanes, offrant une vaste gamme d'applications industrielles et commerciales. Les principaux types d'isocyanates utilisés dans l'industrie sont : le TDI, le MDI, le NDI, le HDI et l'IPDI.*

*Les isocyanates les plus volatiles (TDI et HDI) libèrent des vapeurs inhalables à température ambiante. Les isocyanates ont un effet irritant aigu sur les muqueuses oculaires et respiratoires à des concentrations élevées. Les isocyanates peuvent également induire des phénomènes d'hypersensibilité, souvent manifestée par de l'AP chez les travailleurs exposés.*

## 2. L'asthme bronchique professionnel

L'asthme bronchique professionnel (AP) est défini comme un type d'asthme causé par le milieu de travail. Newman Taylor le définit comme un rétrécissement variable des voies aériennes en rapport avec l'exposition à des poussières, à des gaz, à des vapeurs ou à des fumées présents dans le lieu du travail (7). Au Québec, la loi 42, adoptée en 1985, définit l'AP comme une maladie induite par une substance spécifiquement présente dans l'environnement professionnel et ayant un caractère sensibilisant. Cette définition légale n'inclut pas l'AP induit par les agents irritants, asthme qui est toutefois reconnu comme professionnel par les cliniciens. Certains auteurs ont inclus, comme causes de l'AP, tous les facteurs susceptibles de causer ou d'aggraver une obstruction bronchique. La plupart des auteurs s'accordent actuellement pour la restreindre à l'asthme causé de façon spécifique par un agent sensibilisant présent dans le milieu de travail. Cette définition repose sur la notion d'un processus de sensibilisation spécifique à un agent professionnel, qui se manifeste cliniquement par le fait que les symptômes apparaissent généralement chez une minorité des travailleurs exposés, après une période de latence variable, et récidivent à chaque exposition à l'agent causal, même lorsqu'il est présent en concentrations minimales.

Dans le contexte clinique, il existe deux formes d'AP que l'on peut distinguer selon la présence ou l'absence d'une période de latence : l'AP avec période de latence nécessaire à la sensibilisation, la forme la plus fréquente, et l'AP sans période de latence ou le syndrome d'irritation bronchique (SIB), quand le travailleur développe des symptômes asthmatiques après une seule ou quelques fortes expositions (8).

a) La forme d'AP avec la période de latence, la plus fréquente, comporte une période pour l'acquisition de la sensibilisation et de l'asthme. Cette forme peut être causée par des agents professionnels de haut poids moléculaire (protéine) et faible poids moléculaire (produits chimiques). Il faut tenir compte de ces deux types d'agents dans l'étude d'AP à cause de leurs caractéristiques. Les caractéristiques de ces deux types d'agents (haut et faible poids moléculaires) sont présentées au tableau II .

b) La forme sans période de latence est une autre forme d'AP, plus récemment reconnue. Dans la littérature anglo-saxonne est appelé « irritant-induced asthma »(IrlA) ou « reactive airways dysfunction syndrome » (RADS).

Selon le mécanisme d'induction, on considère deux types d'asthmes possibles : l'asthme de type immunologique (avec période de latence) et l'asthme de type non-immunologique (sans période de latence) (9).

## 2.1. Fréquence de l'asthme professionnel et agents causaux

L'AP est actuellement la maladie pulmonaire d'origine professionnelle la plus fréquente au Québec et dans d'autres pays industrialisés (statistiques médico-légales, déclarations de maladies professionnelles pulmonaires par les médecins « sentinelles »). Dans la population générale, environ 5 à 10% de tous les cas d'asthme pourraient avoir une étiologie professionnelle (8).

Dans les milieux de travail à risque, l'AP a une prévalence de 5 à 10% pour les agents de faible poids moléculaire et de moins de 5% pour les agents de haut poids

Tableau II. Caractéristiques de l'asthme professionnel causé par des agents de haut et faible poids moléculaires.

	Agents de haut poids moléculaire (protéines)	Agents de faible poids moléculaire (produits chimiques)
Poids moléculaire	≥ 1 000 daltons	< 1 000 daltons
Exemples	Enzymes, farines	Isocyanates
Mécanisme immunologique	Identifié le plus souvent (immunoglobulines E)	Non identifié le plus souvent
Histoire clinique		
Facteurs de prédisposition	Atopie, tabagisme	Inconnus
Intervalle entre début de l'exposition et symptômes	Long	Court
Associé à et précédé de rhinocconjunctivite	Souvent	Rare
Éléments fonctionnels	Immédiate	Retardé
Type temporel de réaction lors de l'exposition en laboratoire	Double	atypique
Épidémiologie, fréquence	< 5%	5-10%
Modèle	asthme extrinsèque, atopique	asthme intrinsèque

Tiré de : Malo et al, Asthme professionnel avec et sans période de latence, Encycl Méd-Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, Pneumologie, 6-039-V-10, 2000, p.7

moléculaire (8). Il y a plus de 250 agents différents connus qui peuvent causer l'AP (10).

En Espagne, le risque d'asthme attribuable au travail a été estimé, dans la population générale, à 5% (IC 95%: 2,4%-10,6%) (11). Avec une méthodologie semblable, Fishwick et coll. (12) ont estimé ce risque à 3,1% en Nouvelle-Zélande. Également, une étude menée auprès de six communautés au Canada a révélé que la fréquence possible et probable d'AP était de 36,1 % (IC 95 %: 31,3%- 41,0%) (13). La plus grande limite des études dans la population est la pénurie de confirmation objective de l'AP. De plus, il peut exister une mauvaise classification, car des fuites d'irritants, qui ne sont pas généralement considérés à risque élevé par les industries, peuvent survenir dans des milieux de travail. Un avantage des études épidémiologiques à base populationnelle est le fait qu'elles comprennent les sujets atteints d'AP qui ont quitté leur milieu de travail.

Les registres nationaux sont efficaces pour aider à mesurer la fréquence d'AP. Les études d'incidence d'AP au Québec et en Finlande sont particulièrement intéressantes, car les problèmes respiratoires ont été étudiés pour plusieurs professions.

Le tableau III fait état du nombre de cas d'AP indemnisés au Québec sur une période de 10 ans (1989-1999) selon les agents qui ont causé ce problème (14).

En Finlande, l'incidence d'AP rapportée était de 17,4 cas par 100 000 employés (1989-1995, Registre finlandais pour les maladies professionnelles)(15), par rapport à environ 2 cas rapportés par 100 000 employés au Québec, une différence difficile à expliquer (1989-1999, direction de la Commission de la santé et de la sécurité du travail Québec (CSST)).

Tableau III

Nombre de nouveaux cas d'AP indemnisés au Québec entre 1989 et 1999 selon l'agent causal. \*

Année	AP avec période de latence	AP sans période de latence	Total	Incidence	Agent causal						
					Farine et semoules	Isoocyanates	Poussière de bois	Métaux	Latex	Animaux laboratoires	Médicaments
1989	54	8	62	19.8	12	17	6	3	0	2	5
1990	58	7	65	20.7	12	18	6	3	0	3	3
1991	70	5	75	24.3	18	23	5	6	0	3	2
1992	51	10	61	20.1	7	16	3	6	0	4	1
1993	61	2	63	20.7	10	25	8	4	0	2	1
1994	59	3	62	20.0	15	8	3	4	1	5	1
1995	40	2	42	13.4	9	7	1	1	7	1	0
1996	59	0	59	18.8	16	11	6	6	6	3	1
1997	48	4	52	16.3	12	9	6	2	4	0	2
1998	53	2	55	16.8	10	8	7	3	7	6	0
1999	50	5	55	16.4	13	9	2	5	2	3	0

\* Valeurs obtenues de la direction de la Commission de la Santé et Sécurité du travail Québec(CSST) ; les cas d'AP ont été confirmés avec le test de provocation spécifique chez plus de 90% des sujets.

Les données, provenant des institutions médico-légales ou de la Commission de l'indemnisation des victimes de maladies professionnelles, sous-estiment généralement la vraie incidence d'AP, car certains travailleurs ne font pas affaire avec ces institutions.

Des projets sentinelles de cas signalés parmi les patients des médecins spécialisés, comme le projet SWORD (Surveillance for Work-Related and Occupational Respiratory Disease) du Royaume-Uni et le projet SENSOR (Sentinel Event Notification System for Occupational Risks ) de 6 états des États-Unis, ont été mis en place.

Le projet SWORD a démontré une incidence stable d'AP au Royaume-Uni, avec certains changements parmi quelques professions (par exemple: l'augmentation du nombre de cas présents chez les infirmières, les travailleurs de la construction, les mineurs et les boulangers, mais une diminution de cas chez les coiffeurs et les techniciens de laboratoire)(16).

Il n'est pas clair si les programmes de surveillance sous-estiment (tous les cas ne sont pas rapportés et très peu de médecins prennent part au projet) ou sur-estiment (les données sont compilées selon le diagnostic global du médecin et non selon une confirmation objective) la fréquence réelle de la maladie (17).

Une autre source utile de renseignements pour estimer la fréquence de l'AP est issue de la pratique de la médecine (18-20). Dans les cliniques de soins, environ 5 % des patients asthmatiques souffraient d'AP.

Des études transversales menées dans le milieu de travail sont la source la plus fréquente pour estimer le nombre de cas d'AP. Il existe une très grande différence dans l'estimation de la prévalence de l'AP aux agents spécifiques, à cause des divers outils utilisés pour documenter les cas (questionnaires, exploration fonctionnelle respiratoire et

tests cutanés) et à cause des biais d'observation provenant des différences au niveau des critères retenus pour un diagnostic d'AP.

En Europe, une étude multicentrique menée en 1999 a trouvé une prévalence de 0,2-0,5% d'AP probable ou d'asthme exacerbé par le milieu de travail parmi les jeunes adultes asthmatiques (21).

Les études de cohorte offrent une meilleure estimation de la fréquence, mais elles sont plus coûteuses et difficiles à réaliser. Gautrin et al (22) ont mené une étude longitudinale sur 769 apprentis boulangers, techniciens vétérinaires et hygiénistes dentaires dès leur exposition à des agents de haut poids moléculaire, jusqu'à quatre ans après le début de l'exposition. Dans la cohorte de techniciens vétérinaires, l'incidence d'AP probable était de 2,7% ( 28/1 043 personne-années) après la période d'exposition étudiée (4 ans).

En France, 2 178 cas d'AP ont été rapportés sur une période de trois ans (1996-1999). La majorité des cas (16,4% ) étaient dans le groupe d'âge des 25-29 ans (23)

En Finlande, une étude de cohorte réalisée entre 1986-1998 sur la population âgée entre 25 et 59 ans a estimé le risque relatif d'AP des sujets à risque (peintres-automobile, boulangers, nettoyeurs, etc) par rapport à ceux ayant des occupations administratives à 1,45 (IC 95%: 1,37-1,53) pour les hommes et à 1,27 (IC 95% : 1,23-1,31) pour les femmes (24).

## 2.2. Facteurs de risque de l'AP

Les facteurs de risque de l'AP sont liés à l'hôte et à l'environnement et jouent un rôle

important dans le développement ultérieur d'un AP.

### **2.2.1. L'atopie**

L'atopie est un facteur prédisposant associé à la sensibilisation immunologique et à l'AP pour la majorité des agents de haut poids moléculaire. Dans le cadre de l'exposition des animaux de laboratoire, un tiers des sujets atopiques développent des symptômes de rhinoconjonctivite ou d'asthme au travail dans les 5 premières années de leur exposition (25). Environ 50% des adultes à 20 ans sont atopiques (26).

### **2.2.2. Le tabac**

L'influence du tabac dans le développement de l'AP est actuellement mal connue et semble varier selon l'agent incriminé. Il a été rapporté que le tabac favorise la sensibilisation à certains agents professionnels, comme l'anhydride tétrahydrophthalique, les sels de platine, le café, le ricin et le crabe (27). Dans ces cas, l'effet du tabac pourrait être lié à une augmentation de la perméabilité de l'épithélium bronchique, facilitant la pénétration des antigènes au sein de la muqueuse et favorisant donc la sensibilisation. On peut également évoquer un effet du tabac sur la réponse immunitaire elle-même puisqu'il a été démontré, sur un modèle animal, que l'exposition à la fumée de tabac stimule la production d'IgE, peut-être en relation avec les modifications lymphocytaires. Pour d'autres agents, et en particulier les isocyanates, le tabac ne semble pas constituer un facteur de risque (28;29).

### **2.2.3. La concentration de l'agent causal dans le lieu de travail**

Le risque de sensibilisation et de développer des symptômes respiratoires augmente en relation directe avec l'augmentation de la concentration environnementale (30), Il est possible de quantifier les agents professionnels dans l'atmosphère du travail grâce à des capteurs personnels (31;32). De plus, par la méthode «d'immuno-buvardage», il est possible de déterminer les fractions protéiques responsables plus spécifiquement de la sensibilisation. Actuellement, on suppose que les concentrations élevées de façon ponctuelle mettent plus à risque les travailleurs que les concentrations moins fluctuantes (33).

### **2.2.4. La prédisposition génétique**

Il semblerait que la susceptibilité génétique de développer de l'AP ne soit pas différente de celle de l'asthme non professionnel, notamment pour les agents de haut poids moléculaire (par exemple, les agents protéiques), pour lesquels l'atopie (la prédisposition génétique au développement de l'hypersensibilité immunoglobuline E (IgE)) est un facteur important de sensibilisation. Il n'est pas clair pourquoi seulement une faible proportion de travailleurs exposés aux diisocyanates développe de l'AP. Les caractéristiques principales de diisocyanates, de l'exposition (par exemple, la durée, le pic) et de la voie de l'exposition (respiratoire ou cutanée), peuvent causer différentes réactions de sensibilisation immunologiques, plus ou moins importantes. Cette sensibilisation est différente d'un individu à l'autre. Seulement 5% à 15% des travailleurs

exposés sont susceptibles de faire de l'AP, mais les facteurs impliqués dans le développement de cette maladie n'ont pas été encore bien identifiés. L'atopie n'est pas un facteur de risque pour l'asthme généré par les agents de faible poids moléculaire, en particulier, l'asthme généré par les diisocyanates (34;35).

Les études sur l'AP induit par des agents à haut poids moléculaire n'ont pas trouvé de fortes associations avec les antigènes HLA (human leukocyte antigen). Un excès de HLA-DR3 et un déficit de HLA-DR6 ont été rapportés chez les travailleurs dans les raffineries de platine ayant des réponses positives aux tests cutanés, comparativement aux témoins appariés sur l'intensité et la durée de l'exposition et sur la typologie ethnique. Les études sur les travailleurs exposés aux animaux de laboratoire ont trouvé une prévalence deux fois plus grande de HLA-DR4 et B15 chez les patients allergiques par rapport aux témoins sains. Dans une autre étude, un excès de HLA-DR4, HLA-DR11, et HLA-DRW17 a été trouvé chez les sujets allergiques par rapport aux témoins (36).

Les allèles spécifiques de l'HLA de classe II peuvent être incriminés dans la susceptibilité ou la résistance, en ce qui concerne l'asthme induit par les diisocyanates. Bignon et coll. (37) ont isolé le type de HLA de sujets atteints d'AP aux diisocyanates et ont trouvé que l'allèle DQB1\*0503 était associé avec la susceptibilité de développer un AP et que DQB1\*0501 était protecteur. Balboni et coll. (38) et Mapp et coll. (39) ont trouvé des associations similaires. Les études sur l'asthme induit par les diisocyanates ont aussi démontré que la région chromosomique des allèles de HLA de classe II paraît être associée avec l'augmentation ou la diminution du risque d'AP aux isocyanates : la présence de HLA-DQB1\*0503 et de l'allèle combiné HLA-DQB1\*0201/0301 serait associée avec une susceptibilité pour l'asthme aux isocyanates, tandis que la présence

de HLA-DQB1\*501 et de l'haplotype HLA-DQA\*0101-DQB\*0501-DR1 confèrerait une protection significative chez les témoins sains exposés (40;41). Cette association entre les isocyanates et le système HLA reste cependant controversée pour certains auteurs (42).

Récemment (en 2000), une association entre l'asthme au cèdre rouge (un agent de bas poids moléculaire) et les gènes HLA de classe a été rapportée (43). Les sujets ayant un asthme induit par le cèdre rouge avaient une fréquence significativement plus grande des allèles HLA-DQB1\*0603 (23,2% versus 9,4%, odds ratio=2,9, p=0,05) et HLA-DQB1\*0302 (19,6% versus 4,7%, odds ratio=4,9, p=0,02) par rapport aux témoins. La fréquence de l'allèle HLA-DQB\*0501 était significativement réduite par rapport aux témoins (10,7% versus 28,1%, odds ratio=0,3, p=0,02), ce qui suggère un effet protecteur. Il est possible que l'haplotype DRB1-DQB1 soit une partie de l'haplotype étendu HLA sur le chromosome 6 et cela reflète un déséquilibre de liaison (*linkage*) avec quelques allèles à proximité. Si les allèles de susceptibilité sont différents pour l'asthme induit par le cèdre rouge et pour l'asthme induit par les diisocyanates, les allèles protecteurs sont les mêmes pour les deux types d'AP. Young et al ont rapporté une association entre HLA-DR3 et la présence des anticorps IgE spécifiques à l'anhydride trimellitique conjuguée avec l'albumine sérique humaine (44).

L'association de l'AP avec les différents allèles de HLA a probablement des implications biologiques. Elle serait impliquée dans la réponse immunologique spécifique accompagnant le développement de l'AP initié par les composés de faible poids moléculaire, comme pour l'asthme au cèdre rouge et l'asthme induit par les diisocyanates.

Le glutathion S-transférase P1 (GST P1) serait associé à l'asthme induit par les diisocyanates (45). Piirila et coll. (46) ont étudié les génotypes du GST et la réponse allergique à l'exposition aux diisocyanates chez 109 travailleurs diagnostiqués avec AP et 73 témoins. L'absence du gène GSTM1 était associée avec un risque accru d'asthme induit par les diisocyanates et d'autres génotypes GST étaient associés à la présence d'IgE spécifiques aux diisocyanates et à une réponse retardée aux provocations spécifiques. Ces résultats suggèrent que GST polymorphe peut-être un important déterminant du risque d'asthme aux diisocyanates et du type de réponse immunologique.

#### **2.2.5. La prédisposition naturelle due au cytochromes**

Une étude expérimentale récente a montré que les cytochromes P450 du poumon peuvent être affectés par l'inhalation de polluants. Dans une étude prospective, il a été montré que l'inhalation aiguë de toluène diisocyanate (TDI), réduit l'expression du CYP2B1 dans les poumons des rats. Dans ce travail, l'effet du TDI a été investigué dans le modèle d'induction de l'asthme. Les rats ont été sensibilisés avec le TDI via la peau durant deux jours consécutifs, ensuite huit jours après, ils ont été sensibilisés par voie respiratoire. L'expression et l'activité du CYP2B1 ont été observées 24h après l'agression, et ont été trouvées diminuées de 40% (47).

Une augmentation significative de l'expression de la protéine CYP1A1 a été détectée par la méthode « western blotting » dans le poumon des souris sensibilisées et agressées par le TDI. Aucune modification de l'expression des autres CYP étudiées CYP2B, CYP2e1 et CYP3A n'a été observée. L'augmentation de la protéine CYP1A1

était associée avec l'augmentation de mRNA CYP1A1, aussi observée via la chaîne de la réaction de polymérisation après la transcription inverse de l'ARN total du poumon. Par ailleurs, une diminution de l'activité de CYP1A1, mesurée par O-dééthylation de éthoxyresorufin a été observée dans le poumon des souris sensibilisées et agressées, ce qui suggère que le TDI puisse inhiber la fonction du CYP1A1. En concordance avec ces hypothèses, les expériences « in vitro », concluant à une sur-expression de CYP1A1 dans les microsomes du foie montrent que le TDI inhibe l'activité du CYP1A1 d'une manière dose-dépendante. En conclusion, l'expression de CYP1A1, connue comme exprimant des fonctions assez négatives dans le poumon, augmente chez les souris sensibilisées et agressées avec le TDI. Cet effet est aussi associé à une baisse de l'activité des enzymes qui limitent les conséquences toxicologiques de l'augmentation de l'expression de CYP1A1 (48).

#### **2.2.5. L'existence préalable d'une HBNA (hyperréactivité bronchique non allergénique)**

Bien que l'AP, lorsqu'il est asymptomatique, est généralement accompagné au moment du diagnostic d'une HBNA (49), il n'y a actuellement aucune preuve que cette HBNA précède l'apparition de l'AP et constitue un facteur de risque. Les informations actuellement disponibles tendent plutôt à démontrer que cette HBNA est la conséquence et non la cause de la maladie asthmatique (50). En effet, l'HBNA peut s'atténuer progressivement et même disparaître après l'éviction de l'agent responsable, du moins en ce qui concerne certains agents de faible poids moléculaire comme les isocyanates (51;52). D'autre part, il a été clairement démontré que l'exposition à un

agent responsable de l'AP professionnel peut augmenter et même faire apparaître l'HBNA (53).

### 2.3. Physiopathologie de l'asthme professionnel

Plusieurs modèles animaux d'AP ont été développés, surtout dans le cas des agents de faible poids moléculaire. Ces modèles demeurent insatisfaisants pour plusieurs raisons, les principales étant la nécessité d'utiliser des doses importantes d'agent professionnel pour exposer l'animal et les lacunes d'adéquation entre l'atteinte immunologique ou fonctionnelle respiratoire observée et la maladie.

Selon le mécanisme d'induction, on considère deux types possibles d'AP : l'asthme de type immunologique et l'asthme de type non-immunologique (10).

En ce qui a trait à l'asthme de type immunologique, il existe effectivement une période de latence. De plus, le mécanisme de type immunologique est surtout présent pour les agents des haut poids moléculaire et pour quelques agents de bas poids moléculaire.

Le type non-immunologique comprend à la fois l'asthme induit par irritant (IrlA) et le syndrome d'irritation des bronches (SIB ou RADS). Ce type d'asthme peut survenir après une exposition unique ou après plusieurs expositions à une forte concentration d'irritants non-spécifiques.

### 2.3.1. Mécanisme immunologique

Même si quelques agents (comme par exemple, les agents de haut poids moléculaire) produisent l'asthme par une réaction d'hypersensibilité de type 1 et la production d'anticorps spécifiques à ces agents, le ou les mécanismes immunologiques responsables pour d'autres agents, par exemple, l'acide plicatique (cèdre rouge), n'ont pas été encore clairement identifiés. Des mécanismes immunologiques et non-immunologiques sont présents pour certaines agents de bas poids moléculaire, dont les diisocyanates.

Le rôle déterminant de l'inflammation bronchique et des changements structuraux de la paroi bronchique dans l'asthme a été très discuté au cours des dernières années. L'examen histologique de biopsies bronchiques provenant de travailleurs atteints d'AP montre que les altérations sont tout à fait indissociables de celles de l'asthme personnel extrinsèque et intrinsèque. En plus de l'infiltration avec plusieurs cellules inflammatoires, dont les lymphocytes T et les éosinophiles, une atteinte de l'épithélium bronchique et un épaissement de la membrane basale ont été identifiés (54).

Même si les cellules T activées sont très bien représentées au niveau des voies respiratoires chez les sujets avec asthme aux diisocyanates, les sous-types des cellules T impliqués ne sont pas bien définis. Les études « in vitro » ont montré une réponse de la cytokine mixte Th1/Th2 (55). Une neutrophilie significative au niveau des voies respiratoires a été observée, ce qui suggère plus un mécanisme par la médiation du Th1 (56).

Le rôle des IgE a été mis en évidence pour les agents de haut poids moléculaire. Concernant les agents de faible poids moléculaire, sauf pour certains agents comme les isocyanates et les sels de platine, les IgE ne semblent pas impliqués.

### 2.3.2. Mécanisme irritatif

L'asthme induit par les irritants est caractérisé par l'absence d'une période de latence. Le mécanisme de base n'est pas connu, mais il semblerait qu'il soit dû à une dénudation excessive de l'épithélium résultant de l'inflammation des voies aériennes, causée, entre autres, par l'exposition des terminaisons nerveuses et l'activation non spécifique des mastocytes avec décharge de médiateurs de l'inflammation (57). Les lésions épithéliales peuvent aussi être suivies d'une restructuration des voies respiratoires, observée particulièrement dans la région sous-épithéliale sous forme de fibrose intense.

Les autres mécanismes de l'AP aux isocyanates comportent les réactions pharmacologiques à certains agents broncho-constricteurs. La propriété des isocyanates de bloquer les récepteurs  $\beta$ 2-adrénergiques (58) et la propriété de l'acide plicatique à concentration élevée à bloquer le complément (59) font partie de cette catégorie.

*L'asthme bronchique professionnel (AP) est un type d'asthme causé par le milieu de travail. Il est défini comme un rétrécissement variable des voies aériennes en rapport avec l'exposition à des poussières, gaz, vapeurs ou fumées, présents sur le lieu du*

travail. Au Québec, la loi, définit l'AP comme une maladie induite par une substance spécifiquement présente dans l'environnement professionnel et ayant un caractère sensibilisant.

Dans le contexte clinique, il existe deux formes d'AP que l'on peut distinguer selon la présence ou l'absence d'une période de latence : l'AP avec période de latence nécessaire à la sensibilisation (l'asthme de type immunologique), la forme la plus fréquente, et l'AP sans période de latence ou le syndrome d'irritation bronchique (SIB), (l'asthme de type non-immunologique ou irritatif).

L'AP est actuellement la maladie pulmonaire d'origine professionnelle la plus fréquente au Québec et dans d'autres pays industrialisés. Dans la population générale, environ 5 à 10% de tous les cas d'asthme pourraient avoir une étiologie professionnelle. Dans les milieux de travail à risque, l'AP a une prévalence de 5 à 10% pour les agents de faible poids moléculaire et de moins de 5% pour les agents de haut poids moléculaire.

Les facteurs de risque, liés à l'hôte (l'atopie, la susceptibilité génétique, les cytochromes, l'HBNA) et à l'augmentation de la concentration environnementale de l'agent causal, jouent un rôle important dans le développement de l'AP.

### 3. L'asthme professionnel et les isocyanates

#### 3.1. Historique

Fuchs et Valade ont été les premiers à décrire, en 1951, l'existence d'un syndrome asthmatique chez sept travailleurs exposés au TDI dans une usine fabriquant des plastiques à base de polyuréthane (60). Les auteurs rapportent que ces travailleurs présentaient des symptômes respiratoires caractérisés par de la toux, de l'oppression thoracique et de la dyspnée survenant à la fin de la journée et durant la nuit. Ces symptômes « asthmatiformes » s'amélioraient lorsque les sujets n'étaient plus exposés et récidivaient dès leur retour au travail, si bien que les auteurs soupçonnèrent un phénomène de nature allergique chez cinq des sept sujets. Par la suite, plusieurs publications en Europe et aux Etats-Unis ont confirmé cette observation initiale. Depuis lors, des cas d'asthme induit par les autres monomères d'isocyanate les plus utilisés dans l'industrie : MDI, HDI, IPDI et NDI, ont été rapportés. De ces différentes publications, il ressort clairement que les isocyanates sont susceptibles de causer de l'asthme par un phénomène de sensibilisation spécifique et non par un effet irritant non spécifique au niveau de l'arbre bronchique.

### 3.2. Sources d'exposition aux isocyanates

En 1974, le *National Institute of Occupational Safety and Health* (NIOSH) estimait à 50 000 le nombre de travailleurs exposés aux isocyanates aux États-Unis. Il faut noter que ce chiffre se rapporte uniquement aux industries primaires (synthèse des isocyanates et production de mousses de polyuréthane) et que de nombreux autres travailleurs sont également exposés. Il est, en outre, fort probable que ce nombre sera en augmentation, vu l'utilisation sans cesse croissante des isocyanates dans l'industrie chimique. Il faut enfin signaler que l'exposition aux isocyanates peut survenir en dehors de l'industrie primaire et du milieu professionnel. L'exposition aux isocyanates peut survenir durant leur synthèse, leur transport, la fabrication industrielle de polyuréthanes, l'application de peintures, vernis et produits de revêtement à base d'isocyanates et la combustion de produits contenant des polyuréthanes. Les polyuréthanes sont des substances stables et insolubles, ne libérant des isocyanates que lorsqu'ils sont décomposés par la chaleur.

L'arbre respiratoire et la peau sont les deux voies potentielles pour l'exposition aux diisocyanates. L'exposition peut avoir lieu sous forme liquide, de vapeurs ou d'aérosols, en fonction du type d'isocyanate utilisé dans le processus industriel.

Il est démontré que la voie primaire d'exposition et de sensibilisation est la voie respiratoire. La pénétration des isocyanates à l'intérieur des voies aériennes peut s'opérer de différentes façons :

- par inhalation d'isocyanates sous forme de vapeur, comme cela peut se produire avec les monomères d'isocyanate suffisamment volatiles, soit à la température ambiante pour le TDI et le HDI, soit après le chauffage pour le MDI. Des vapeurs

- d'isocyanates peuvent également être dégagées lors de la décomposition thermique de polyuréthanes « finis », par exemple, lorsqu'ils sont découpés à chaud ou lorsque l'on soude des surfaces métalliques recouvertes de produits à base de polyuréthane.
- par inhalation d'isocyanates sous forme d'aérosols ou de fines gouttelettes en suspension dans l'air qui peuvent être générés lors de l'application de peintures, surtout au pistolet à air comprimé.
  - par inhalation de particules en suspension (poussière) provenant de l'utilisation d'isocyanates à l'état de cristaux solides (MDI et NDI), lors de la fabrication d'élastomères.

L'exposition dermique aux diisocyanates peut induire une sensibilisation des voies respiratoires chez les animaux. Même si les données sont limitées, l'exposition dermique peut aussi être une voie de sensibilisation chez les humains. Une étude récente (2000), de surveillance sur les nouveaux travailleurs exposés au liquide de MDI, a démontré un risque accru de développer une « nouvelle attaque de symptômes asthmatiformes » chez les travailleurs qui ont déclaré avoir eu une exposition cutanée au MDI par rapport à ceux qui ne l'ont pas eue (61).

L'exposition aux diisocyanates sur le lieu du travail est difficilement quantifiable et contrôlable. Les composants contenant des diisocyanates sont plus fréquemment utilisés par les petites compagnies ayant quelques travailleurs, comme les ateliers de carrosserie automobile qui emploient des peintres utilisant un pistolet générant des isocyanates sous forme d'aérosol. L'exposition consiste en un mélange d'aérosols et de vapeurs, aussi bien avec différents types des monomères qu'avec des polymères, ce qui rend les mesures dans l'air techniquement difficiles. En plus, les expositions aux diisocyanates, comme celles durant les opérations générant des aérosols, sont souvent

sporadiques et très variables, ce qui ajoute encore de la complexité dans la quantification de l'exposition.

### 3.3. Fréquence de l'AP induit par les isocyanates

Entre 1993 et 1995, dans le cadre du programme SWORD (The Surveillance of Work Related and Occupational Respiratory Disease), au Royaume-Uni, 768 nouveaux cas d'asthme professionnel ont été enregistrés, dont 99 (11%) à cause de l'exposition aux isocyanates (62). En Afrique du Sud, dans le cadre de programme SORDSA (Surveillance of Work-Related and Occupational Respiratory Diseases in South Africa), ressemblant au programme SWORD, lancé en 1996, une incidence moyenne annuelle d'AP aux isocyanates de 13,1 pour 1 000 000 travailleurs a été constatée pour la période 1996-1998 (63).

En Suisse, en 1987, 24% de 110 cas d'AP rapportés par l'Agence Nationale d'Assurance Accident (SUVA) ont été attribués à l'exposition aux isocyanates.

En Finlande, un risque relatif de 1,92 (IC 95% :1,7-2,17) pour les hommes et de 1,45 (IC 95% : 1,03-2,02) pour les femmes a été estimé pour les travailleurs exposés aux peintures à base d'isocyanates par rapport à la population non-exposée (administrateurs et fonctionnaires) (64).

Une étude réalisée récemment en France, a trouvé dans la population de travailleurs en peinture 8,1% de cas d'AP : 12,4% pour les hommes et 0,7% pour les femmes (65). L'estimation a été faite seulement chez les employés salariés. L'incidence annuelle d'AP est de 326 (IC 95%:265-387) pour un million de sujets employés.

En Europe, une étude réalisée en 1992, sur des données de la ECRHS (European Community Respiratory Health Survey), à partir d'échantillons randomisés de la population d'adultes de 20 à 44 ans provenant de 12 pays d'Europe de l'Ouest et d'autres pays industrialisés (Etats Unis, Royaume-Uni, Australie et Nouvelle-Zélande), a estimé un risque relatif de développer une hypersensibilité bronchique avec symptômes ou avec prise de médication de 2,3 (IC 95% :1,04 – 5,28), dans la population de travailleurs exposés à la peinture industrielle par rapport à une population non exposée formée de travailleurs cléricaux et administratifs (66).

### **3.4. Mécanismes physiopathologiques de l'asthme professionnel aux isocyanates**

L'identification des cibles cellulaires spécifiques pour les isocyanates est essentielle pour la compréhension de l'hypersensibilisation et de l'AP induit par ces agents. Une substance importante pour le mécanisme de l'induction de l'AP par les isocyanates est le glutathion (GSH), un tripeptide. Le GSH est le thiol intracellulaire le plus fréquent, ayant une grande concentration au niveau de la membrane épithéliale du poumon, où il se trouve en quantité plus grande qu'au niveau plasmatique (53) ; cela suggère un rôle important dans la protection du poumon. Le GSH participe aux fonctions fondamentales, comme : la réduction des radicaux libres, les réactions Redox (réduction-oxydation), le métabolisme xénobiotique, la prolifération cellulaire et la régulation de l'expression des gènes. Le GSH a un rôle important dans la protection du poumon envers différents agents comme la silice, le chrysolite, l'amiante, le phosgène et l'ozone (67). Sa présence dans la composition de différentes protéines (par exemple,

dans la cellule présentatrice des antigènes ou les cellules structurales) peut avoir une influence critique sur les conséquences de l'exposition. Ainsi, nous rencontrons des niveaux réduits de GSH dans les cellules présentatrices des antigènes dans le phénotype Th2 (68). La composition cellulaire en thiol peut donc influencer la susceptibilité de conjugaison de l'isocyanate et les séquelles de l'exposition.

Les recherches réalisées « in vitro », sur la réaction du TDI avec le GSH, suggèrent l'hypothèse que la réaction des isocyanates avec les cellules contenant du thiol est essentielle dans le processus d'hypersensibilisation. La réduction du niveau intracellulaire du GSH peut apparaître suite à la suite d'une lésion oxydative (« oxydative damage »), « apoptosis » et mort cellulaire, qui peuvent contribuer à la perte épithéliale au niveau des voies respiratoires, phénomène rencontré chez les asthmatiques aux isocyanates (69).

« In vivo », les études ont confirmé la réaction entre les isocyanates (TDI) et le thiol pulmonaire. Le niveau de thiol a été réduit de 40% dans le tissu pulmonaire de souris qui ont reçu du TDI intra-bronchique (70). De même, il a été démontré que les diisocyanates inhibent la glutathion-réductase, l'enzyme qui intervient dans le maintien de l'homéostasie cellulaire du GSH (71). Ainsi, la réduction du niveau du GSH et des enzymes GSH-dépendantes, induite par les isocyanates, suggère que l'altération de l'état du REDOX et le stress oxydatif peuvent contribuer à la pathogenèse de l'AP induit par les isocyanates.

Les isocyanates ont des affinités pour créer des liaisons avec une série de protéines sériques, d'une façon sélective (72). L'albumine, protéine sérique majeure, présente aussi dans la sécrétion bronchique, peut se conjuguer avec les isocyanates, à la suite d'une exposition par les voies respiratoires. La majorité des investigations sur

l'antigénicité des isocyanates, utilise des données sur les diisocyanates conjugués avec l'albumine de synthèse.

#### **3.4.1. Le mécanisme irritatif de l'AP aux isocyanates**

Les études « in vitro », montrent que les diisocyanates peuvent se lier à l'épithélium des voies aériennes. Le TDI lié à la surface apicale de l'épithélium respiratoire a été mis en évidence par immunohistochimie (73;74). Des changements inflammatoires caractéristiques de l'asthme (niveaux d'éosinophiles et de cellules T augmentés) et la présence de molécules d'HDI ont été mis en évidence dans les biopsies bronchiques réalisées après une provocation spécifique chez des sujets avec AP à l'HDI (75). Plus récemment, il a été démontré que les cellules des tissus épithéliaux spécifiques sont la cible sélective des isocyanates. L'HDI lié à la kératine bronchique a été trouvé dans la biopsie endo-bronchique humaine et l'albumine est la protéine principale de liaison du HDI (76). De même, les isocyanates augmentent la sécrétion épithéliale de mucus, condition considérée primordiale dans l'asthme bronchique. Cet effet sur les cellules épithéliales suggère des agressions cellulaires et des modifications de la perméabilité des voies respiratoires.

#### **3.4.2. Le mécanisme immunologique de l'AP aux isocyanates**

Le tableau clinique de l'AP induit par les isocyanates suggère un mécanisme immunologique. Les biopsies réalisées chez les asthmatiques aux diisocyanates

montrent des modifications similaires à celles des biopsies chez les sujets atopiques (65). Ces modifications se caractérisent par : infiltrat inflammatoire de la paroi bronchique, mucus dans les voies respiratoires, cellules hyperplasiées, desquamation épithéliale, musculature lisse hyperplasiée et fibrose sous-épithéliale (77). L'inflammation des voies respiratoires se caractérise par l'augmentation du nombre de cellules T et d'éosinophiles, avec des cellules neutrophiles (78-81) et des mastocytes. L'inflammation causée par l'agent de sensibilisation, a lieu à la suite d'un mécanisme en cascade qui se solde avec l'influx des cellules inflammatoires et la décharge des médiateurs chimiques dans les voies respiratoires.

L'augmentation des cellules T CD8<sup>+</sup> dans l'AP induit par les diisocyanates, suggère le rôle important joué par la cellule T CD8<sup>+</sup> dans la réaction d'hypersensibilité retardée obtenue aussi pour d'autres molécules à faible poids moléculaire.

Une autre preuve a été apportée par des études « in vitro » sur le rôle des lymphocytes T dans l'AP induit par les isocyanates. La réponse des lymphocytes dans le sang périphérique est la prolifération des cytokines ou des récepteurs des lymphocytes T (TCR).

La biopsie bronchique montre l'augmentation du nombre de cellules T CD4<sup>+</sup> activées, ainsi que l'augmentation du niveau des cytokines Th2, notamment IL4 et IL5, (82-84). Une autre étude a trouvé que la majorité des cellules T provenant d'une biopsie bronchique avait le phénotype CD8 et produisait IFN- $\gamma$  et IL-5, avec quelques clones de IL-4 (85). Cela suggère le rôle central joué par les cellules T CD8 dans l'AP.

Bernstein et coll. ont trouvé dans le sang périphérique une prolifération préférentielle des familles T CR-V $\beta$ 1 et -V $\beta$ 5, ce qui suggère l'implication de T CR-V $\beta$  dans l'AP induit par les isocyanates (86).

Même si le mécanisme immunologique semble très évident, seulement 5-30% parmi les travailleurs ayant des symptômes et moins de 1% parmi les exposés asymptomatiques présentent un niveau d'IgE spécifiques aux isocyanates considéré représentatif. En plus, la concentration des IgE spécifiques est en général plus faible, par rapport à celle rapportée pour les protéines-antigènes. Cependant, les IgE spécifiques, quand elles sont présentes, peuvent être utiles dans le diagnostic de l'AP (bonne spécificité). Les sujets qui ont développé des IgE spécifiques ont tendance à présenter des réactions immédiates à l'allergène (87).

Les anticorps IgG spécifiques ont été retrouvés chez les sujets ayant un diagnostic d'AP induit par les isocyanates et aussi, chez des travailleurs exposés, mais qui n'ont pas un asthme diagnostiqué (88;89;90).

Des études récentes ont trouvé une prévalence élevée d'IgG spécifiques chez des travailleurs asymptomatiques exposés au MDI. Dans le cas des travailleurs asymptomatiques exposés au HDI, les anticorps IgG spécifiques sont plus particulièrement considérés comme des marqueurs de l'exposition que de la maladie (91).

*En résumé, des dizaines de milliers de travailleurs aux Etats-Unis seulement sont exposés aux isocyanates, et ce dans plusieurs types d'industrie allant des industries primaires de synthèse à l'application de peintures. La principale voie d'exposition et de*

*sensibilisation est la voie respiratoire. L'inhalation d'isocyanates lors de l'application de peintures se fait sous forme d'aérosols. L'exposition ambiante est difficilement mesurable, en particulier lors de pulvérisation de peintures.*

*Les statistiques sur l'AP et les études à base populationnelle indiquent que les isocyanates sont la principale cause de l'AP dans les pays industrialisés.*

*Les mécanismes d'induction de l'AP aux isocyanates sont encore peu connus, plusieurs hypothèses sont considérées. La présence de HDI sur la surface cellulaire de l'épithélium bronchique démontrée dans des biopsies bronchiques de sujets avec AP aux isocyanates suggère que l'AP peut être induit par un mécanisme irritatif. Un mécanisme immunologique est toutefois présent comme l'indiquent le tableau clinique, l'inflammation des voies respiratoires et le type de cellules inflammatoires qui sont semblables à ce que l'on retrouve dans l'asthme induit par des agents protéiniques. Des anticorps spécifiques aux isocyanates de type IgE et IgG sont présents chez les sujets atteints d'AP. On retrouve également des IgG spécifiques chez des travailleurs exposés mais non symptomatiques. Une hypothèse de ce mémoire est que les anticorps spécifiques pourraient être associés au développement d'autres caractéristiques de l'AP aux isocyanates et être des marqueurs précoces de ce syndrome.*

## 4. Le diagnostic d'AP: tests et leur application au diagnostic de l'AP aux isocyanates

### 4.1. Algorithme pour le diagnostic

Le diagnostic d'AP est difficile à faire et souvent problématique, à cause de la variabilité des symptômes, de l'absence du diagnostic simple par test de dépistage, des mécanismes d'induction peu connus et de la multitude de facteurs qui peuvent causer l'AP ou l'asthme bronchique personnel. Les symptômes de l'AP induit par les isocyanates se manifestent normalement après une période de temps, pouvant aller de quelques mois à quelques années. Les symptômes commencent d'une manière insidieuse, et incluent : la toux, l'oppression thoracique, des difficultés à respirer et des sifflements/sifflements ('wheezing'), relatés sur le lieu du travail (92).

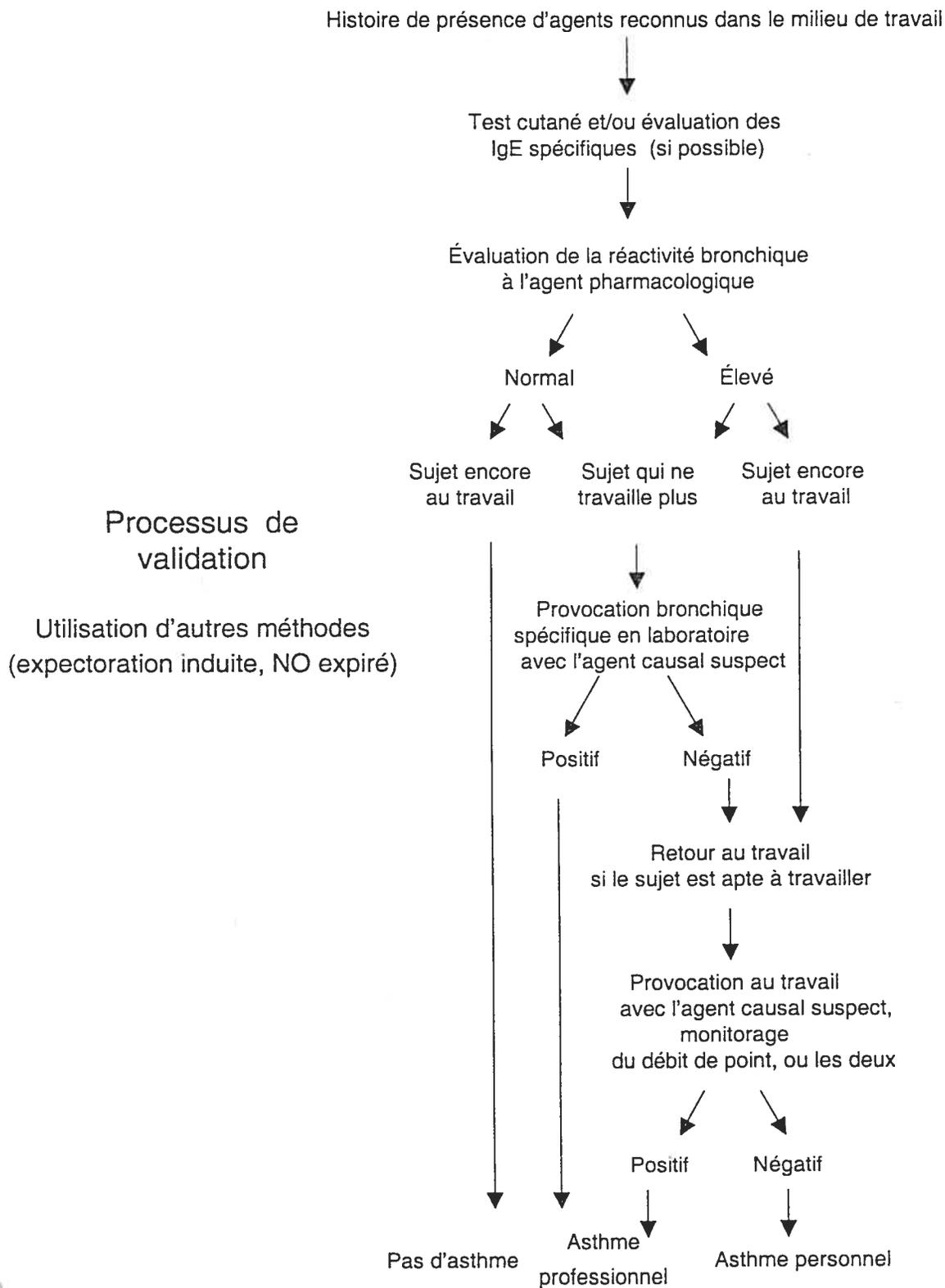
La réaction asthmatique après un test de provocation spécifique, effectuée de façon contrôlée en laboratoire spécialisé, peut être immédiate (<1h après l'exposition), semi-retardée (survenant à 2 - 4 h plus tard) ou double (la première immédiate et la deuxième plus tard). La réaction immédiate seule n'est pas habituelle dans l'AP induit par les isocyanates, ce qui suggère qu'il n'est pas strictement médié par un mécanisme de type IgE. Une fois la sensibilisation développée, l'exposition même à des doses très faibles d'isocyanates, en deçà de celles admises par OSHA (Occupational Safety and Health Administration) et par l'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygiene), peut précipiter les symptômes, en les rendant difficilement contrôlables

(93;94). L'aspect clinique incluant le temps de latence, la réponse à des doses extrêmement faibles et la réponse retardée, tous suggèrent un mécanisme de médiation immunitaire.

La démarche pour le diagnostic de l'AP est présentée dans la figure 1. D'abord, il faut établir le diagnostic d'asthme bronchique, soit en constatant l'obstruction bronchique respiratoire réversible, soit par la présence d'une hyperréactivité respiratoire à la provocation non spécifique avec la méthacoline ou l'histamine. L'AP induit par les isocyanates est rarement sans réaction au test de provocation non spécifique, chez les patients encore exposés aux isocyanates (95;96).

Une fois le diagnostic d'asthme établi, la relation entre l'exposition aux isocyanates et l'asthme doit être prouvée. Il est difficile de différencier l'AP de l'aggravation irritative d'un asthme personnel déjà existant, pour des irritants comme : la poussière, les particules, les solvants, qui co-existent souvent avec les diisocyanates dans le lieu de travail. Il est important d'investiguer l'exposition aux isocyanates, comme la présence d'autres irritants respiratoires ou d'autres facteurs déclencheurs du milieu. Cela est d'habitude réalisé par une analyse attentive de l'histoire personnelle et professionnelle du patient, avec en supplément des données recueillies auprès de l'employeur. Pour le diagnostic d'asthme professionnel induit par irritation (syndrome d'irritation bronchique (SIB)), dans le cas d'un sujet sans histoire de symptômes respiratoires, il est nécessaire qu'il ait eu une exposition unique, parfois répétée, à une concentration élevée de l'agent irritant, avec des symptômes respiratoires apparus immédiatement après l'exposition.

Figure 1. Algorithme pour le diagnostic de l'AP



Les preuves environnementales, comme les dosages environnementaux pour les contaminants de l'air (isocyanates et autres), sont rarement disponibles, notamment pour les lieux ayant peu d'employés. Ainsi, la mise en évidence d'une liaison entre l'exposition aux isocyanates et la modification et/ou l'apparition des symptômes ou les atteintes au niveau de la physiologie pulmonaire est difficile, notamment chez les sujets qui ne travaillent plus dans le lieu où l'exposition aux isocyanates a provoqué la maladie. Pour cela, des méthodes variées ont été développées et adaptées, y compris l'analyse de l'histoire, les questionnaires, la mesure des débits de pointe au travail et hors travail, les tests de provocation spécifiques, l'analyse de l'expectorat induit, des mesures biologiques.

## 4.2. Outils pour dépister un AP

Il existe plusieurs méthodes utilisées pour établir le diagnostic d'AP. Les méthodes les plus couramment utilisées pour le diagnostic clinique d'AP seront présentées dans les paragraphes suivants.

### 4.2.1. Historique et questionnaire

L'AP peut être suspecté chez tous les adultes exposés à des contaminants d'origine professionnelle et présentant des symptômes d'asthme pour la première fois. Avec une histoire de travail bien documentée, il est possible d'obtenir des informations sur la

présence, l'intensité et la durée de l'exposition, comme sur l'équipement de protection personnelle utilisé. La sensibilisation aux agents liés au travail apparaît après une période variant de quelques mois à quelques années, le plus souvent durant les deux premières années après le début de l'exposition. Le questionnaire est l'outil de base utilisé dans la plupart des enquêtes épidémiologiques ainsi que lors des évaluations cliniques (97). Un sujet qui, selon son histoire, souffre d'un AP, présente une réaction aux allergènes du milieu du travail mais son état s'améliore après la cessation de l'exposition en fin de semaine ou lors des vacances. Cependant, cette tendance est parfois difficile à observer pour la raison que les symptômes se manifestent souvent ailleurs que dans le milieu de travail, étant déclenchés par des irritants tels que : l'air froid, la fumée ou même l'exercice physique, en particulier s'il y a un asthme personnel (non-professionnel). Si le sujet a déjà souffert d'asthme, le diagnostic d'AP peut être difficile à établir (98).

Les symptômes de rhinoconjonctivite précèdent en général les symptômes respiratoires suggestifs d'asthme dans le cas des agents de haut poids moléculaire, mais pas aussi fréquemment dans le cas des agents de faible poids moléculaire. Chan-Yeung et ses collègues (99;100) ont démontré que la rhinite présente chez les employés qui sont exposés au cèdre rouge d'Amérique, est un facteur prédisposant pour le développement de l'AP (101;102).

Même si le questionnaire a une sensibilité acceptable, il n'a pas une bonne spécificité : par exemple, dans l'étude sur les travailleurs exposés au latex, après la validation d'AP, grâce au test de provocation spécifique, la sensibilité du questionnaire était de 87%, mais la spécificité était de 14% (103). Une étude prospective sur une population de sujets suspectés d'avoir de l'AP, a montré, pour le questionnaire

administré par un médecin, une sensibilité de 87%, une spécificité de 22% et une valeur prédictive positive de 63% (104). Une histoire d'asthme professionnel, n'est pas suffisante donc pour prononcer un diagnostic, même lorsque l'employé est exposé à des agents sensibilisants. Les questionnaires sont un outil facile à utiliser et peu coûteux, mais subjectifs et peu spécifiques. La confirmation d'AP avec des méthodes objectives est essentielle parce que le diagnostic d'AP implique des conséquences financières et sociales importantes (105).

#### **4.2.2. Tests de fonction pulmonaire et de réactivité bronchique**

L'atteinte de l'organe cible, les bronches, doit être confirmée par :

- la démonstration d'un calibre bronchique réduit avec fluctuations spontanées caractéristiques ou une réversibilité significative à l'inhalation d'un broncho-dilatateur ;
- et/ou la présence d'une hyperréactivité bronchique non spécifique provoquée par la méthacholine et/ou une hyperréactivité bronchique suivant une exposition spécifique.

La présence d'hyperréactivité bronchique au travail est le phénomène le plus important dans le diagnostic d'AP, mais il est rencontré aussi dans d'autres conditions, comme la rhinite et les maladies obstructives chroniques pulmonaires. Donc, la présence d'une hyperréactivité bronchique ne confirme pas le diagnostic d'AP. Il peut suggérer que le sujet ait un AP, un asthme personnel, une rhinite ou une maladie obstructive chronique pulmonaire et donc, d'autres indices sont nécessaires pour confirmer le diagnostic d'AP (106). Par contre, l'absence d'hyperréactivité dans le cadre du travail chez les travailleurs qui se plaignent de symptômes, exclut la présence d'AP.

Cependant, l'hyperréactivité bronchique peut être absente dans le cas d'un travailleur non exposé pour une période de quelques jours (une fin de semaine, par exemple) ou quelques semaines (107), mais une fois retourné au travail, l'hyperréactivité pourra réapparaître et être démontrée par un test de provocation spécifique positif (108).

a) Le test de provocation bronchique non-spécifique.

La limite entre une réactivité bronchique normale et anormale (suggestive d'asthme) est établie à une concentration de méthacholine provoquant une diminution de 20% du VEMS (CP20) de 8 mg/ml méthacholine selon Cockcroft et coll. (109), ou de 16 mg/ml méthacholine selon JL Malo et coll. (110). L'administration de solution saline de méthacholine est réalisée avec un nébuliseur et un masque oro-facial. La technique prévoit une augmentation de la concentration inhalée par le sujet de 0 (solution saline initiale) jusqu'à 128 mg/ml. L'administration de solution saline initiale est faite et le VEMS enregistré à 30, 60, et 180 secondes après chaque nébulisation pour établir les paramètres initiaux. Le test est arrêté quand une diminution de 20% du VEMS est constatée ou si toutes les dilutions ont été administrées. Après chaque administration de méthacholine, le pourcentage de chute du VEMS est calculé en utilisant le plus bas VEMS sur trois manœuvres.

La CP20 est interpolée à partir de la courbe dose-réponse tracée sur le graphique de la concentration de méthacholine administrée (abscisse) et du pourcentage de changement du VEMS (ordonnée) en utilisant une échelle semi-logarithmique.

Pour la limite de 8 mg/ml méthacholine, dans l'étude de Malo et coll. seulement 3% d'une population normale est considérée positive à tort (faux positifs); pour la limite

de 16 mg/ml méthacholine les faux positifs représentent 8% d'une population normale (111). Il est préférable d'utiliser dans un dépistage une valeur de CP20 de 16 mg/ml méthacholine. Cette approche est justifiée par le fait qu'un certain pourcentage d'asthmatiques peuvent avoir des valeurs de CP20 de 20mg/ml méthacholine ou plus (112).

#### b) Les mesures du débit de pointe

Les mesures en série du débit de pointe au travail et hors travail durant la période d'exposition sont utiles pour confirmer l'AP (113-115). Cependant, l'observance est faible, particulièrement dans le cas de plusieurs enregistrements par jour. La sensibilité et la spécificité de la mesure du débit de pointe ont été estimées à 73% et 100%, respectivement, en prenant comme standard le test de provocation spécifique (116). Beaucoup d'efforts ont été déployés au cours des dernières années pour améliorer le diagnostic par la surveillance des valeurs du débit de pointe grâce à des appareils portables et peu coûteux. Bien qu'attrayante, simple et intéressante, cette méthode a plusieurs limites :

- mauvaise observance ;
- dépendance du résultat sur l'observance et l'honnêteté du sujet ;
- risque de falsification des valeurs chez des sujets qui peuvent retirer des avantages financiers d'un diagnostic positif d'AP;
- interprétation visuelle des résultats qui repose sur des graphiques et non sur des critères objectifs ;
- impossibilité de contrôler l'exposition au travail ;

- effet confondant des événements qui affectent la physiologie pulmonaire comme les infections virales intermittentes.

L'utilisation des mesures en série du débit de pointe est plus utile pour confirmer que pour exclure l'AP.

### c) Les tests de provocation bronchique spécifiques

Les tests de provocation bronchique spécifiques, tels qu'ils ont été décrits par Pepys (117), représentent la méthode de référence pour établir le diagnostic d'asthme professionnel, dont l'asthme induit par les isocyanates. Ces tests ont pour but d'objectiver d'éventuelles modifications du calibre et/ou de la réactivité bronchique lorsque le sujet est exposé à l'agent incriminé, effectués de façon réaliste, en demandant au travailleur de reproduire le plus fidèlement possible son travail dans un cubicule qui est ventilé. Des efforts effectués récemment par une équipe pluridisciplinaire d'ingénieurs, de chimistes et de médecins, ont permis de mettre au point des appareils qui génèrent en circuit fermé des quantités mesurables, stables et fiables du produit sensibilisant sous forme d'aérosol sec (par exemple, farine ou particules de bois) ou humide (par exemple isocyanates) ou de vapeur (par exemple formaldéhyde). Ce type d'exposition rend ces tests sécuritaires et d'une interprétation scientifique plus sûre (118).

Cette méthode présente cependant certaines limites de coût et des moyens employés. Ces tests sont limités aux centres spécialisés avec du personnel bien formé et des mesures de ressuscitation doivent être disponibles. En dehors du laboratoire, les tests doivent toujours être réalisés sous la surveillance étroite d'un médecin généraliste

expert. Les chambres d'exposition (pour exposition réaliste) doivent être bien ventilées et isolées pour minimiser l'exposition du personnel. Durant le test de provocation réaliste, il existe toujours le risque d'hospitalisation pour les sujets ayant des réactions retardées sévères (119). Dans tous les cas, avant de débiter les tests de provocation spécifiques, la spirométrie (FEV et FVC – la capacité vitale forcée) doit être monitorisée durant une journée contrôle, pour des raisons sécuritaires et pour s'assurer de la stabilité du calibre bronchique (120).

#### **4.2.3. L'expectoration induite**

Il existe des techniques qui permettent d'analyser le contenu de la sécrétion bronchique dans l'expectorât (sputum) soit les marqueurs de l'inflammation bronchique, qui sont une caractéristique importante de l'asthme (121). Obata et coll. ont trouvé une augmentation d'éosinophiles dans la sécrétion bronchique, à 6 et à 24 heures après la provocation avec l'acide plicatique (agent sensibilisant du cèdre rouge) (122). Lemière et coll. ont montré une augmentation significative d'éosinophiles et de protéines cationiques d'éosinophiles dans l'expectorât induit de sujets avec AP pendant la période au travail par rapport à la période hors travail (123).

#### 4.2.4. Les tests immunologiques

##### a) Les tests cutanés

Il existe plusieurs essais réalisés avec des tests cutanés à base d'agents réactifs immunologiques : Hamilton et Adkinson (124) ont notamment développé un agent réactif pour le latex (sensibilité de 95-100%) ; Bernstein et coll. (125) l'ont utilisé pour des travailleurs sensibilisés à la lactase. Les tests immunologiques sont cependant limités par le manque d'agents réactifs commerciaux standardisés pour les tests cutanés en ce qui a trait aux allergènes d'origine professionnelle.

##### b) Radio Allergo Sorbent Test (RAST)

Les anticorps spécifiques IgE (et IgG) envers l'albumine sérique humaine (HSA) liée aux isocyanates (MDI-HSA, TDI-HSA, HDI-HSA) (haptène) sont mesurés avec la méthode Phadebas RAST (Pharmacia et Upjohn Ltd., Uppsala, Sweden) et avec ALLERGO-DISCS R (MIAB, Uppsala, Sweden) (126) sur des sérums gardés à  $-20^{\circ}\text{C}$ . Les tests sont réalisés en duplicata et répétés si le coefficient de variation est supérieur à un pourcentage établi (par exemple 30%). Une courbe avec cinq points standard est utilisée pour assurer la standardisation de l'essai. Les essais sont répétés à plusieurs intervalles de temps avec une partie des sérums pour vérifier qu'il n'y a pas de détérioration des sérums. Pour chaque sujet, le rapport entre le pourcentage d'isotope lié au disque d'haptène de HSA et l'isotope lié à l'HSA est calculé d'après la formule :

RAST (rapport) = (% d'isotope lié au disque d'haptène HSA) / (% d'isotope lié au disque HSA)

Un rapport (ratio) égal ou plus grand que 2 est considéré comme positif (« cut-off ») par Tee et coll. (127). Le seuil (« cut-off ») de 3 a été recommandé par Baur (128) et par Tass et Belin (129).

La prévalence d'anticorps positifs dans les différentes études est dépendante de plusieurs facteurs comme : la méthode d'analyse utilisée et le temps d'exposition et/ou de la cessation d'exposition au moment des prélèvements sanguins.

Tass et Belin ont trouvé seulement 4% de sujets avec des IgE spécifiques parmi les sujets ayant une suspicion d'AP, en raison de symptômes induits par les isocyanates (130). Pezzini et coll. ont trouvé 39% de sujets avec des IgE spécifiques, parmi les sujets avec un AP induit par les isocyanates déjà diagnostiqué (131).

En ce qui concerne les agents de haut poids moléculaire, l'évaluation allergologique joue un rôle important. Si un sujet est référé pour une possibilité d'AP à la farine et que les tests immunologiques excluent une sensibilisation aux céréales, à l'alpha-amylase ou aux acariens, ceci élimine presque à coup sûr la possibilité d'AP.

#### **4.2.4. Les marqueurs biologiques : MCP-1**

L'évaluation réalisée "in vitro" sur les caractéristiques du monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) stimulé par l'albumine humaine liée au diisocyanate (DIISO-HSA) a montré une sensibilité, une spécificité et une efficacité du test de 79%, de 91% et de 87% respectivement, pour l'AP. L'étalon-or (« gold standard ») utilisé était le test de provocation bronchique spécifique (132). Cette étude indique des paramètres de

sensibilité, de spécificité et d'efficacité supérieures pour les tests effectués avec MCP-1 que dans le cas des anticorps spécifiques et suggère que le développement de cette méthode puisse être de grande utilité dans le diagnostic d'AP.

*En résumé, ce chapitre présente l'algorithme pour le diagnostic clinique de l'AP lorsque les meilleurs outils développés à date sont disponibles, et décrit ensuite les principaux outils diagnostiques. La démarche pour le diagnostic de l'AP comporte l'établissement d'un diagnostic d'asthme puis la démonstration que la relation entre l'exposition à l'agent causal soupçonné (par exemple, les isocyanates) existe. Les principaux outils utilisés dans le premier cas sont le questionnaire, les tests de fonction pulmonaire et de réactivité bronchique non spécifique, les mesures de débit de pointe et l'expectoration induite. L'approche pour établir la preuve d'une relation avec l'exposition comporte le questionnaire sur l'histoire professionnelle, les tests immunologiques spécifiques incluant les analyses sériques des anticorps spécifiques, l'analyse de certains marqueurs biologiques sanguins et les tests de provocation bronchique spécifiques. Ces derniers, considérés comme « étalon-or » sont dispendieux et peu accessibles, étant pratiqués uniquement dans quelques centres spécialisés à travers le monde. Il est important de développer et d'évaluer des méthodes diagnostiques objectives, ayant une bonne valeur de prédiction et plus accessibles.*

## 5. Relation entre l'exposition aux diisocyanates et les anticorps spécifiques

Une enquête épidémiologique transversale, réalisée en 2001 par Redlich et coll., chez 75 travailleurs peintres et mécaniciens de carrosserie avait comme objectif de caractériser les effets des diisocyanates chez ces travailleurs (133). La prolifération des lymphocytes spécifiques à l'HDI était présente chez 30% des travailleurs qui avaient été exposés; la présence de gammaglobulines spécifiques à l'HDI a été retrouvée chez 34 % des travailleurs, mais aucune association n'a été trouvée entre ces deux facteurs. Les IgE spécifiques à l'HDI ont été mis en évidence chez deux travailleurs. La prolifération des lymphocytes spécifiques à l'HDI, l'augmentation de la réactivité à la méthacholine, les symptômes de serrement de la poitrine, ainsi que la dyspnée étaient plus communs chez les travailleurs avec l'exposition la plus élevée à l'HDI, soit les peintres d'automobiles comparativement aux mécaniciens. Une étude approfondie plus longue de cette cohorte devrait clarifier la signification des réactions immunologiques, des changements physiologiques et des symptômes spécifiques à l'HDI. En conclusion, cette étude a démontré l'existence de réponses immunitaires spécifiques à l'HDI dans une grande proportion de la population des travailleurs.

En 1998, l'étude réalisée par Donald J et coll. (134) sur le sérum de sujets avec AP et avec hypersensibilité induite par les diisocyanates : MDI (5 sujets), TDI (5 sujets), HDI (2 sujets) a analysé, en utilisant la méthode ELISA, les anticorps spécifiques pour les trois types d'exposition. Les résultats montrent que les anticorps anti-HSA conjugués à la forme polymérique sont plus élevés par rapport à ceux spécifiques à la forme

monomérique pour le MDI. En plus, la méthode ELISA n'a pas détecté les anticorps dans les cas d'exposition à l'HDI et au TDI. Le nombre de sujets était cependant trop petit pour permettre des conclusions fermes dans le cas d'exposition à l'HDI.

L'étude de H. Welinder, réalisée en 1988 sur des sujets exposés aux vapeurs et aux aérosols des monomères et prépolymères d'HDI, a permis d'analyser les anticorps spécifiques en utilisant la méthode ELISA pour les IgG et le RAST pour les IgE (135). Dans le cas des monomères, il n'y a pas d'augmentation significative pour le niveau des IgG spécifiques chez les sujets exposés par rapport aux non-exposés. De même, il n'y a pas d'augmentation significative des niveaux des IgE spécifiques pour les deux types d'HDI analysés, soit le monomère et le prépolymère. Dans le cas des prépolymères d'HDI (IgG-DN-HSA), il y avait une différence significative ( $p=0,01$ ) entre les niveaux des IgG spécifiques de sous-classe 4, sans qu'il n'y ait de différence entre les niveaux des IgG aux monomères (IgG-HDI-HSA). Aucune association n'a été montrée entre les niveaux des IgG et IgE spécifiques et les symptômes.

Une étude réalisée en 1989 par A. Cartier et coll. (137), portant sur 62 travailleurs exposés aux isocyanates (dont 39 au HDI), dont 29 avec un test de provocation spécifique aux isocyanates positif, a montré une augmentation des IgG chez 20 sujets, des IgG et des IgE chez 9 sujets, mais pas d'augmentation des IgE seuls. L'étude a démontré une association entre la présence d'un test de provocation spécifique positif et la présence d'IgE ( $p=0,004$ ), et de façon encore plus évidente, avec la présence d'IgG ( $p=0,001$ ). Le critère utilisé dans cette étude pour déterminer la présence d'anticorps positifs était d'avoir au moins 2 fois la valeur moyenne trouvée dans un échantillon de sujets contrôles négatifs (mesures effectuées avec le micro-lecteur ELISA Artek et basées sur les densités optiques des sérums). La valeur prédictive positive était de 72%

et la valeur prédictive négative était de 76% pour les IgG, valeurs considérées acceptables pour suggérer l'utilisation des IgG spécifiques comme un des test de dépistage de l'AP.

Dans l'étude réalisée en 1998 par Tee et coll. (138) sur 101 patients diagnostiqués avec AP induit par les isocyanates (diagnostic réalisé à l'aide de l'histoire médicale, d'enregistrements en série du débit de pointe « *peak flow* »- et du test de provocation spécifique), les niveaux des anticorps IgE spécifiques aux isocyanates liés à l'HSA (TDI-HSA, MDI-HSA et HDI-HSA) ont été mesurés par la méthode Phadebas RAST (radioallergosorbent). L'étude a trouvé 28% des sujets avec un score de RAST  $\geq 2$  parmi ceux avec un test de provocation spécifique positif (utilisé comme « *gold standard* ») et 20% avec un score  $\geq 3$ . La spécificité était de 92% pour le RAST  $\geq 2$  et de 100% pour le RAST  $\geq 3$ . La sensibilité du test était plus grande pour les mesures prises pendant l'exposition : 41% pour un rapport RAST  $\geq 2$  et 32% pour le RAST  $\geq 3$ . Trente jours après la dernière exposition, les valeurs de la sensibilité étaient diminuées de façon drastique : 14-17% pour un RAST  $\geq 2$  et 2% pour un RAST  $\geq 3$ . Un autre aspect important de l'étude est le fait d'avoir mis en évidence une réactivité croisée entre TDI, HDI et MDI, par le test de provocation spécifique et aussi par l'analyse des IgE spécifiques, même s'il n'y avait pas de concordance entre les deux tests. L'antigène résultant de l'interaction entre l'isocyanate et la protéine humaine HSA est reconnu par les IgE, qui va reconnaître la partie spécifique de ce conglomerat, mais celle-ci est très similaire pour les différents isocyanates et cela peut expliquer la présence des réponses croisées entre les isocyanates (139;140). « In vitro », la réactivité croisée a été démontrée lors de plusieurs études utilisant les méthode RAST et ELISA (136;141). A

cause des différentes spécificités des anticorps présents (il y a plusieurs types d'IgE et d'IgG générés), la réactivité croisée diffère entre les sujets.

Baur et coll. ont estimé en 2000 qu'approximativement 60% de leurs patients atteints d'AP aux isocyanates avaient présenté une réactivité croisée plus ou moins évidente au niveau des anticorps spécifiques (136). En plus, ils ont démontré la présence d'une réactivité croisée au niveau de la réponse respiratoire aux différents isocyanates, mais la concordance entre les deux tests (anticorps spécifiques et provocation à méthacholine) n'était pas significative. La raison serait la nature de la substance utilisée pour le test, d'une part l'isocyanate seul, d'autre part l'isocyanate conjugué, bien qu'il s'agisse toujours du même isocyanate.

Une étude transversale, réalisée en 2000 chez 152 travailleurs exposés aux aérosols ou à la colle chauffée fabriquée à base de diisocyanates (MDI et HDI) et 14 fonctionnaires considérés comme témoins, a montré une association entre l'exposition et la concentration de métabolites plasmatiques et urinaires et aussi entre l'exposition et les IgG spécifiques présents dans le sérum et les symptômes au travail. Par contre, il n'y avait pas de relation significative entre les anticorps spécifiques et les variables caractérisant la fonction pulmonaire. Les niveaux d'IgE n'étaient pas significativement associés à l'exposition aux isocyanates (142).

*Des études épidémiologiques effectuées chez des groupes de travailleurs exposés aux isocyanates ont montré une relation entre l'exposition et les niveaux d'anticorps IgG spécifiques sans qu'il n'y ait de relation entre anticorps élevés et paramètres de la fonction pulmonaire ; ces quelques études sont toutefois de type transversal. Par ailleurs, deux études effectuées chez des patients avec un diagnostic confirmé d'AP ont*

*montré la présence d'IgG spécifiques augmentés chez les sujets avec AP ; la valeur prédictive des IgG spécifiques différait toutefois entre l'étude québécoise et l'étude britannique. Même si la valeur prédictive des anticorps spécifiques demeure controversée la mesure de ceux-ci pourrait s'avérer un élément diagnostique utile. Les anticorps spécifiques, notamment les IgG, semblent jouer un rôle assez important dans le processus d'induction de l'AP.*

## **Conclusion**

À notre avis, il est important de suivre de nouvelles cohortes d'apprentis et/ou de travailleurs exposés pour déterminer si l'apparition des anticorps IgG spécifiques élevés précède le développement de l'AP et si ce marqueur pourrait devenir un outil de dépistage précoce de l'AP.

L'étude qui fait l'objet de ce mémoire porte sur les changements immunologiques (anticorps de type IgE et IgG spécifiques aux isocyanates) en relation avec l'exposition aux isocyanates et avec des changements symptomatologiques et fonctionnels caractéristiques de l'AP chez des sujets n'ayant jamais été exposés au préalable ; cette étude constitue une première étape dans le processus d'évaluation des anticorps spécifiques comme outil complémentaire pour le diagnostic de l'AP aux isocyanates.

## Liste des références

- (1) Chadwick D.H., Cleveland TH. Organic Isocyanates. Encyclopedia of Chemical Technology. 13, 788-817. 1981. John Wiley&Sons.
- (2) Wilson RH, Wilson GL. Toxicology of di-isocyanates. J.Occup.Med. 448-450. 1959.
- (3) Axford AT., McKerrow CB, Jones AP. Accidental exposure to isocyanates fumes in a group of firemen. Br J Ind Med 1976[33/65-71]. 1976.
- (4) Wegman DH, Pagnotto LD, Fine LJ, Peters JM. A dose-response relationship in TDI workers. J Occup Med 1974; 16(4):258-260.
- (5) Holness DL, Broder I, Corey PN, Booth N, Mozzon D, Nazar MA et al. Respiratory variables and exposure-effect relationships in isocyanate-exposed workers. J Occup Med 1984; 26(6):449-455.
- (6) Brorson T, Skarping G, Sango C. Biological monitoring of isocyanates and related amines. IV. 2,4- and 2,6-toluenediamine in hydrolysed plasma and urine after test-chamber exposure of humans to 2,4- and 2,6-toluene diisocyanate. Int Arch Occup Environ Health 1991; 63(4):253-259.
- (7) Newman Taylor AJ. Occupational asthma. Thorax 1980; 35(4):241-245.
- (8) Malo Jean-Luc, Gautrin D., Lemièrre C., Cartier A. Asthme professionnel avec et sans période de latence. Encycl.Med.Chir. 6-039-V-10. 2000.
- (9) Malo JL, Chan-Yeung M. Occupational asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 108(3):317-328.
- (10) Bernstein IL., Chan-Yeung M., Malo JL, Berstein D. Asthma in the workplace. 1999. New-York, Marcel Dekker Inc.
- (11) Baur X, Chen Z, Liebers V. Exposure-response relationships of occupational inhalative allergens. Clin Exp Allergy 1998; 28(5):537-544.
- (12) Fishwick D, Pearce N, D'Souza W, Lewis S, Town I, Armstrong R et al. Occupational asthma in New Zealanders: a population based study. Occup Environ Med 1997; 54(5):301-306.

- (13) Johnson AR, Dimich-Ward HD, Manfreda J, Becklake MR, Ernst P, Sears MR et al. Occupational asthma in adults in six Canadian communities. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6):2058-2062.
- (14) Malo JL, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(3):317-328.
- (15) 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):451-458.
- (16) McDonald JC, Keynes HL, Meredith SK. Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989-97. *Occup Environ Med* 2000; 57(12):823-829.
- (17) McDonald JC, Keynes HL, Meredith SK. Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989-97. *Occup Environ Med* 2000; 57(12):823-829.
- (18) Gautrin D, Newman-Taylor AJ, Nordman H, Malo JL. Controversies in epidemiology of occupational asthma. *Eur Respir J* 2003; 22(3):551-559.
- (19) Tarlo SM, Broder I. Outcome of assessments for occupational asthma. *Chest* 1991; 100(2):329-335.
- (20) Tarlo SM, Broder I. Irritant-induced occupational asthma. *Chest* 1989; 96(2):297-300.
- (21) 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):1750-1754.
- (22) Gautrin D, Infante-Rivard C, Ghezzi H, Malo JL. Incidence and host determinants of probable occupational asthma in apprentices exposed to laboratory animals. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(4):899-904.
- (23) Ameille J, Pauli G, Calastreng-Crinquand A, Vervloet D, Iwatsubo Y, Popin E et al. Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99: the ONAP programme. *Occup Environ Med* 2003; 60(2):136-141.
- (24) Karjalainen A, Kurppa K, Martikainen R, Klaukka T, Karjalainen J. Work is related to a substantial portion of adult-onset asthma incidence in the Finnish population. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(4):565-568.
- (25) Slovak AJ, Hill RN. Does atopy have any predictive value for laboratory animal allergy? A comparison of different concepts of atopy. *Br J Ind Med* 1987; 44(2):129-132.

- (26) Gautrin D, Infante-Rivard C, Dao TV, Magnan-Larose M, Desjardins D, Malo JL. Specific IgE-dependent sensitization, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in apprentices starting exposure to protein-derived agents. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(6):1841-1847.
- (27) Venables KM, Dally MB, Nunn AJ, Stevens JF, Stephens R, Farrer N et al. Smoking and occupational allergy in workers in a platinum refinery. *BMJ* 1989; 299(6705):939-942.
- (28) Gautrin D, Vandenplas O, DeWitte JD, L'Archeveque J, Leblanc C, Trudeau C et al. Allergenic exposure, IgE-mediated sensitization, and related symptoms in lawn cutters. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93(2):437-445.
- (29) Park HS, Nahm DH. Prognostic factors for toluene diisocyanate-induced occupational asthma after removal from exposure. *Clin Exp Allergy* 1997; 27(10):1145-1150.
- (30) Nieuwenhuijsen MJ, Heederik D, Doekes G, Venables KM, Newman Taylor AJ. Exposure-response relations of alpha-amylase sensitisation in British bakeries and flour mills. *Occup Environ Med* 1999; 56(3):197-201.
- (31) Lesage J., Perrault G. Environmental monitoring of chemical agents. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editors. *Asthma in workplace*. 277-298. 1993. New-York, Marcel Dekker.
- (32) Pepys J, Hutchcroft BJ. Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112(6):829-859.
- (33) Butcher BT, Jones RN, O'Neil CE, Glindmeyer HW, Diem JE, Dharmarajan V et al. Longitudinal study of workers employed in the manufacture of toluene-diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116(3):411-421.
- (34) Bernstein JA. Overview of diisocyanate occupational asthma. *Toxicology* 1996; 111(1-3):181-189.
- (35) Venables KM, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Lancet* 1997; 349(9063):1465-1469.
- (36) Kerwin EMFJ, Dresback JK. HLA DR4 DR11 and DR17 function as restriction elements for Mus 1 allergic human T-cells. *J Allergy Clin. Immunol.* 1993; 91;235. 2004.

- (37) Bignon JS, Aron Y, Ju LY, Kopferschmitt MC, Garnier R, Mapp C et al. HLA class II alleles in isocyanate-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(1):71-75.
- (38) Balboni A, Baricordi OR, Fabbri LM, Gandini E, Ciaccia A, Mapp CE. Association between toluene diisocyanate-induced asthma and DQB1 markers: a possible role for aspartic acid at position 57. *Eur Respir J* 1996; 9(2):207-210.
- (39) Bignon JS, Aron Y, Ju LY, Kopferschmitt MC, Garnier R, Mapp C et al. HLA class II alleles in isocyanate-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(1):71-75.
- (40) Bignon JS, Aron Y, Ju LY, Kopferschmitt MC, Garnier R, Mapp C et al. HLA class II alleles in isocyanate-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(1):71-75.
- (41) Balboni A, Baricordi OR, Fabbri LM, Gandini E, Ciaccia A, Mapp CE. Association between toluene diisocyanate-induced asthma and DQB1 markers: a possible role for aspartic acid at position 57. *Eur Respir J* 1996; 9(2):207-210.
- (42) Rihs HP, Barbalho-Krolls T, Huber H, Baur X. No evidence for the influence of HLA class II in alleles in isocyanate-induced asthma. *Am J Ind Med* 1997; 32(5):522-527.
- (43) Horne C, Quintana PJ, Keown PA, Dimich-Ward H, Chan-Yeung M. Distribution of DRB1 and DQB1 HLA class II alleles in occupational asthma due to western red cedar. *Eur Respir J* 2000; 15(5):911-914.
- (44) Young RP, Barker RD, Pile KD, Cookson WO, Taylor AJ. The association of HLA-DR3 with specific IgE to inhaled acid anhydrides. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(1):219-221.
- (45) Mapp CE, Fryer AA, De Marzo N, Pozzato V, Padoan M, Boschetto P et al. Glutathione S-transferase GSTP1 is a susceptibility gene for occupational asthma induced by isocyanates. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(5):867-872.
- (46) Piirila P, Wikman H, Luukkonen R, Kaaria K, Rosenberg C, Nordman H et al. Glutathione S-transferase genotypes and allergic responses to diisocyanate exposure. *Pharmacogenetics* 2001; 11(5):437-445.
- (47) Pons F, Haag M, Corcos L, Bonnet P, Guillouzo A, Lugnier A et al. Inhalation of toluene diisocyanate affects cytochrome P450 2B1 expression in rat lung. *Arch Toxicol* 2000; 74(7):397-403.
- (48) Haag M, Leusink-Muis T, Le Bouquin R, Nijkamp FP, Lugnier A, Frossard N et al. Increased expression and decreased activity of cytochrome P450 1A1 in a murine

model of toluene diisocyanate-induced asthma. *Arch Toxicol* 2002; 76(11):621-627.

- (49) Lam S, Wong R, Yeung M. Nonspecific bronchial reactivity in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63(1):28-34.
- (50) Hopp RJ, Townley RG, Biven RE, Bewtra AK, Nair NM. The presence of airway reactivity before the development of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141(1):2-8.
- (51) Butcher BT, O'Neil CE, Reed MA, Salvaggio JE, Weill H. Development and loss of toluene diisocyanate reactivity: immunologic, pharmacologic, and provocative challenge studies. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70(4):231-235.
- (52) Gautrin D, Lemiere C. Persistence of airway responsiveness to occupational agents: what does it matter? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2(2):123-127.
- (53) Cartier A, L'Archeveque J, Malo JL. Exposure to a sensitizing occupational agent can cause a long-lasting increase in bronchial responsiveness to histamine in the absence of significant changes in airway caliber. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78(6):1185-1189.
- (54) Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, De Marzo N, Milani GF, Pivrotto F et al. Airway mucosal inflammation in occupational asthma induced by toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(1):160-168.
- (55) Lummus ZL, Alam R, Bernstein JA, Bernstein DI. Diisocyanate antigen-enhanced production of monocyte chemoattractant protein-1, IL-8, and tumor necrosis factor-alpha by peripheral mononuclear cells of workers with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(2):265-274.
- (56) Fabbri LM, Boschetto P, Zocca E, Milani G, Pivrotto F, Plebani M et al. Bronchoalveolar neutrophilia during late asthmatic reactions induced by toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136(1):36-42.
- (57) Gautrin D., Bernstein IL., Brooks S. Reactive airway dysfunction syndrome, or irritant-induced asthma. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editors. *ASTHMA IN THE WORKPLACE*. 565-593. 1999. New-York, Marcel Dekker Inc.
- (58) Butcher BT. Inhalation challenge testing with toluene diisocyanate. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64(6 pt 2):655-657.
- (59) Chan-Yeung M, Giclas PC, Henson PM. Activation of complement by plicatic acid, the chemical compound responsible for asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65(5):333-337.

- (60) Fuchs S, Valade P. Etude clinique et experimentale sur quelques cas d'intoxication par le Desmodur T (diisocyanate de toluylene 1-2-4 et 1-2-6). [12:191-196]. 1951. Archives des maladies professionnelles de medecine du travail et de securite sociale.
- (61) Petsonk EL, Wang ML, Lewis DM, Siegel PD, Husberg BJ. Asthma-like symptoms in wood product plant workers exposed to methylene diphenyl diisocyanate. *Chest* 2000; 118(4):1183-1193.
- (62) McDonald JC, Keynes HL, Meredith SK. Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989-97. *Occup Environ Med* 2000; 57(12):823-829.
- (63) Hnizdo E, Esterhuizen TM, Rees D, Lalloo UG. Occupational asthma as identified by the Surveillance of Work-related and Occupational Respiratory Diseases programme in South Africa. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(1):32-39.
- (64) Gautrin D, Newman-Taylor AJ, Nordman H, Malo JL. Controversies in epidemiology of occupational asthma. *Eur Respir J* 2003; 22(3):551-559.
- (65) Ameille J, Pauli G, Calastreng-Crinquand A, Vervloet D, Iwatsubo Y, Popin E et al. Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99: the ONAP programme. *Occup Environ Med* 2003; 60(2):136-141.
- (66) 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):1750-1754.
- (67) Liu RM, Borok Z, Forman HJ. 4-Hydroxy-2-nonenal increases gamma-glutamylcysteine synthetase gene expression in alveolar epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24(4):499-505.
- (68) Peterson JD, Herzenberg LA, Vasquez K, Waltenbaugh C. Glutathione levels in antigen-presenting cells modulate Th1 versus Th2 response patterns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(6):3071-3076.
- (69) Mapp CE, Saetta M, Maestrelli P, Di Stefano A, Chitano P, Boschetto P et al. Mechanisms and pathology of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994; 7(3):544-554.
- (70) Lange RW, Day BW, Lemus R, Tyurin VA, Kagan VE, Karol MH. Intracellular S-glutathionyl adducts in murine lung and human bronchoepithelial cells after exposure to diisocyanatotoluene. *Chem Res Toxicol* 1999; 12(10):931-936.

- (71) Lantz RC, Lemus R, Lange RW, Karol MH. Rapid reduction of intracellular glutathione in human bronchial epithelial cells exposed to occupational levels of toluene diisocyanate. *Toxicol Sci* 2001; 60(2):348-355.
- (72) Brown WE, Green AH, Karol MH, Alarie YC. Inhibition of cholinesterase activity by isocyanates. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982; 63(1):45-52.
- (73) Karol MH, Hauth BA, Riley EJ, Magreni CM. Dermal contact with toluene diisocyanate (TDI) produces respiratory tract hypersensitivity in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981; 58(2):221-230.
- (74) Karol MH, Alarie Y. Antigens which detect IgE antibodies in workers sensitive to toluene diisocyanate. *Clin Allergy* 1980; 10(1):101-109.
- (75) Redlich CA, Karol MH, Graham C, Homer RJ, Holm CT, Wirth JA et al. Airway isocyanate-adducts in asthma induced by exposure to hexamethylene diisocyanate. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23(3):227-231.
- (76) Wisnewski AV, Srivastava R, Herick C, Xu L, Lemus R, Cain H et al. Identification of human lung and skin proteins conjugated with hexamethylene diisocyanate in vitro and in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6):2330-2336.
- (77) Mapp C, Boschetto P, Miotto D, De Rosa E, Fabbri LM. Mechanisms of occupational asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83(6 Pt 2):645-664.
- (78) Bentley AM, Durham SR, Kay AB. Comparison of the immunopathology of extrinsic, intrinsic and occupational asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1994; 4(5):222-232.
- (79) Bentley AM, Maestrelli P, Saetta M, Fabbri LM, Robinson DS, Bradley BL et al. Activated T-lymphocytes and eosinophils in the bronchial mucosa in isocyanate-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89(4):821-829.
- (80) Maestrelli P, Occari P, Turato G, Papiris SA, Di Stefano A, Mapp CE et al. Expression of interleukin (IL)-4 and IL-5 proteins in asthma induced by toluene diisocyanate (TDI). *Clin Exp Allergy* 1997; 27(11):1292-1298.
- (81) Park HS, Hwang SC, Nahm DH, Yim HE. Immunohistochemical characterization of the cellular infiltrate in airway mucosa of toluene diisocyanate (TDI)-induced asthma: comparison with allergic asthma. *J Korean Med Sci* 1998; 13(1):21-26.
- (82) Bentley AM, Durham SR, Kay AB. Comparison of the immunopathology of extrinsic, intrinsic and occupational asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1994; 4(5):222-232.
- (83) Bentley AM, Maestrelli P, Saetta M, Fabbri LM, Robinson DS, Bradley BL et al. Activated T-lymphocytes and eosinophils in the bronchial mucosa in isocyanate-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89(4):821-829.

- (84) Lemiere C, Chaboilliez S, Trudeau C, Taha R, Maghni K, Martin JG et al. Characterization of airway inflammation after repeated exposures to occupational agents. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(6):1163-1170.
- (85) Maestrelli P, Del Prete GF, De Carli M, D'Ellos MM, Saetta M, Di Stefano A et al. CD8 T-cell clones producing interleukin-5 and interferon-gamma in bronchial mucosa of patients with asthma induced by toluene diisocyanate. *Scand J Work Environ Health* 1994; 20(5):376-381.
- (86) Bernstein IL, Splansky GL, Chen SE, Vinegar A. The guinea pig model of diisocyanate sensitization. II. Physiologic studies. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70(5):393-398.
- (87) Karol MH, Tollerud DJ, Campbell TP, Fabbri L, Maestrelli P, Saetta M et al. Predictive value of airways hyperresponsiveness and circulating IgE for identifying types of responses to toluene diisocyanate inhalation challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3 Pt 1):611-615.
- (88) Cullinan P. Occupational asthma, IgE and IgG. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(6):668-670.
- (89) Grammer LC, Shaughnessy MA, Kabalin CS, Yarnold PR, Malo JL, Cartier A. Immunologic aspects of isocyanate asthma: IL-1 beta, IL-3, IL-4, sIL2R, and sICAM-1. *Allergy Asthma Proc* 1998; 19(5):301-305.
- (90) Lushniak BD, Reh CM, Bernstein DI, Gallagher JS. Indirect assessment of 4,4'-diphenylmethane diisocyanate (MDI) exposure by evaluation of specific humoral immune responses to MDI conjugated to human serum albumin. *Am J Ind Med* 1998; 33(5):471-477.
- (91) Redlich CA, Stowe MH, Wisnewski AV, Eisen EA, Karol MH, Lemus R et al. Subclinical immunologic and physiologic responses in hexamethylene diisocyanate-exposed auto body shop workers. *Am J Ind Med* 2001; 39(6):587-597.
- (92) Redlich CA, Karol MH. Diisocyanate asthma: clinical aspects and immunopathogenesis. *Int Immunopharmacol* 2002; 2(2-3):213-224.
- (93) Friedman-Jimenez G, Beckett WS, Szeinuk J, Petsonk EL. Clinical evaluation, management, and prevention of work-related asthma. *Am J Ind Med* 2000; 37(1):121-141.
- (94) Redlich CA, Homer RJ, Smith BR, Wirth JA, Cullen MR. Immunologic responses to isocyanates in sensitized asthmatic subjects. *Chest* 1996; 109(3 Suppl):6S-8S.

- (95) Fabbri LM, Mapp C. Bronchial hyperresponsiveness, airway inflammation and occupational asthma induced by toluene diisocyanate. *Clin Exp Allergy* 1991; 21 Suppl 1:42-47.
- (96) Mapp CE, Dal Vecchio L, Boschetto P, De Marzo N, Fabbri LM. Toluene diisocyanate-induced asthma without airway hyperresponsiveness. *Eur J Respir Dis* 1986; 68(2):89-95.
- (97) Malo JL, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(3):317-328.
- (98) Cartier A. Definition and diagnosis of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994; 7(1):153-160.
- (99) Chan-Yeung M, Desjardins A. Bronchial hyperresponsiveness and level of exposure in occupational asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). Serial observations before and after development of symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(6):1606-1609.
- (100) Malo JL, Ghezze H, D'Aquino C, L'Archeveque J, Cartier A, Chan-Yeung M. Natural history of occupational asthma: relevance of type of agent and other factors in the rate of development of symptoms in affected subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90(6 Pt 1):937-944.
- (101) Chan-Yeung M, Desjardins A. Bronchial hyperresponsiveness and level of exposure in occupational asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). Serial observations before and after development of symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(6):1606-1609.
- (102) Chan-Yeung M, Barton GM, McLean L, Grzybowski S. Bronchial reactions to western red cedar (*Thuja plicata*). *Can Med Assoc J* 1971; 105(1):56-58.
- (103) Vandenplas O, Binard-Van Cangh F, Brumagne A, Caroyer JM, Thimpont J, Sohy C et al. Occupational asthma in symptomatic workers exposed to natural rubber latex: evaluation of diagnostic procedures. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(3):542-547.
- (104) 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):528-532.
- (105) Jean-Luc Malo. Current reviews of allergy and clinical immunology. Moira Chan-Yeung, editor. 108[3]. 2004. *J. Allegy Clin. Immunol.*
- (106) Cartier A. Definition and diagnosis of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994; 7(1):153-160.

- (107) Cockcroft DW, Mink JT. Isocyanate-induced asthma in an automobile spray painter. *Can Med Assoc J* 1979; 121(5):602-604.
- (108) Hargreave FE, Ramsdale EH, Pugsley SO. Occupational asthma without bronchial hyperresponsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130(3):513-515.
- (109) Cockcroft DW, Berscheid BA. Standardization of inhalation provocation tests. Dose vs concentration of histamine. *Chest* 1982; 82(5):572-575.
- (110) 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(1):8-11.
- (111) 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(1):8-11.
- (112) James A, Ryan G. Testing airway responsiveness using inhaled methacholine or histamine. *Respirology* 1997; 2(2):97-105.
- (113) Moscato G, Godnic-Cvar J, Maestrelli P, Malo JL, Burge PS, Coifman R. Statement on self-monitoring of peak expiratory flows in the investigation of occupational asthma. Subcommittee on Occupational Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. American Academy of Allergy and Clinical Immunology. European Respiratory Society. American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Eur Respir J* 1995; 8(9):1605-1610.
- (114) Burge PS, Pantin CF, Newton DT, Gannon PF, Bright P, Belcher J et al. Development of an expert system for the interpretation of serial peak expiratory flow measurements in the diagnosis of occupational asthma. Midlands Thoracic Society Research Group. *Occup Environ Med* 1999; 56(11):758-764.
- (115) Burge PS. Use of serial measurements of peak flow in the diagnosis of occupational asthma. *Occup Med* 1993; 8(2):279-294.
- (116) Moscato G, Godnic-Cvar J, Maestrelli P, Malo JL, Burge PS, Coifman R. Statement on self-monitoring of peak expiratory flows in the investigation of occupational asthma. Subcommittee on Occupational Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. American Academy of Allergy and Clinical Immunology. European Respiratory Society. American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Eur Respir J* 1995; 8(9):1605-1610.
- (117) Pepys J., Hutchcroft BJ. Bronchial provocation test in etiologic diagnosis and analysis of asthma. *Am.Rev.Respir.Dis.* 112:829-859. 1975.

- (118) Cloutier Y, Lagier F, Lemieux R, Blais MC, St Arnaud C, Cartier A et al. New methodology for specific inhalation challenges with occupational agents in powder form. *Eur Respir J* 1989; 2(8):769-777.
- (119) Vergnon JM, Wiesendanger T, Pages J, Cordier G, Mornex JF, Brune J. [Pneumopathy caused by hypersensitivity to isocyanates. Value and dangers of a realistic provocation test]. *Rev Mal Respir* 1985; 2(2):83-90.
- (120) Vandemplas O, Malo JL, Cartier A, Perreault G, Cloutier Y. Closed-circuit methodology for inhalation challenge tests with isocyanates. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(3):582-587.
- (121) Obata H, Dittrick M, Chan H, Chan-Yeung M. Sputum eosinophils and exhaled nitric oxide during late asthmatic reaction in patients with western red cedar asthma. *Eur Respir J* 1999; 13(3):489-495.
- (122) Lemiere C, Pizzichini MM, Balkissoon R, Clelland L, Efthimiadis A, O'Shaughnessy D et al. Diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Eur Respir J* 1999; 13(3):482-488.
- (123) Lemiere C, Pizzichini MM, Balkissoon R, Clelland L, Efthimiadis A, O'Shaughnessy D et al. Diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Eur Respir J* 1999; 13(3):482-488.
- (124) Hamilton RG. Diagnosis of natural rubber latex allergy. *Methods* 2002; 27(1):22-31.
- (125) Bernstein JA, Bernstein DI, Stauder T, Lummus Z, Bernstein IL. A cross-sectional survey of sensitization to *Aspergillus oryzae*-derived lactase in pharmaceutical workers. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(6):1153-1157.
- (126) Tee RD, Cullinan P, Welch J, Burge PS, Newman-Taylor AJ. Specific IgE to isocyanates: a useful diagnostic role in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(5):709-715.
- (127) Tee RD, Cullinan P, Welch J, Burge PS, Newman-Taylor AJ. Specific IgE to isocyanates: a useful diagnostic role in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(5):709-715.
- (128) Baur X. Isocyanates. *Clin Exp Allergy* 1991; 21 Suppl 1:241-246.
- (129) Wass U, Belin L. Immunologic specificity of isocyanate-induced IgE antibodies in serum from 10 sensitized workers. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:126-135.
- (130) Wass U, Belin L, Eriksson NE. Immunological specificity of chloramine-T-induced IgE antibodies in serum from a sensitized worker. *Clin Exp Allergy* 1989; 19(4):463-471.

- (131) Pezzini A, Riviera A, Paggiaro P, Spiazzi A, Gerosa F, Filieri M et al. Specific IgE antibodies in twenty-eight workers with diisocyanate-induced bronchial asthma. *Clin Allergy* 1984; 14(5):453-461.
- (132) Bernstein DI, Cartier A, Cote J, Malo JL, Boulet LP, Wanner M et al. Diisocyanate antigen-stimulated monocyte chemoattractant protein-1 synthesis has greater test efficiency than specific antibodies for identification of diisocyanate asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(4):445-450.
- (133) Redlich CA, Stowe MH, Wisnewski AV, Eisen EA, Karol MH, Lemus R et al. Subclinical immunologic and physiologic responses in hexamethylene diisocyanate-exposed auto body shop workers. *Am J Ind Med* 2001; 39(6):587-597.
- (134) Donald J., Apala B., AmyL.K., Brown WE, Lesage J, Jean-Luc Malo. Specific IgG response to monomeric and polymeric diphenylmethane diisocyanate conjugates in subjects with respiratory reactions to isocyanates. *J.Allergy Clin.Immunol.* 103[5,PART1]. 1998.
- (135) Welinder H, Nielsen J, Bensryd I, Skerfving S. IgG antibodies against polyisocyanates in car painters. *Clin Allergy* 1988; 18(1):85-93.
- (136) Baur X. Immunologic cross-reactivity between different albumin-bound isocyanates. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71:197-205.
- (137) Cartier A, Grammer L, Malo J, Lagier F, Ghezze H, Harris K et al. Specific serum antibodies against isocyanates: association with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:507-14.
- (138) Tee RD, Cullinan P, Welch J, Burge PS, Newman-Taylor AJ. Specific IgE to isocyanates: a useful diagnostic role in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(5):709-715.
- (139) Wass U, Belin L. Immunologic specificity of isocyanate-induced IgE antibodies in serum from 10 sensitized workers. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83(1):126-135.
- (140) Baur X. New aspects of isocyanate asthma. *Lung* 1990; 168 Suppl:606-613.
- (141) Grammer LC, Harris KE, Malo JL, Cartier A, Patterson R. The use of an immunoassay index for antibodies against isocyanate human protein conjugates and application to human isocyanate disease. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86(1):94-98.
- (142) Littorin M, Rylander L, Skarping G, Dalene M, Welinder H, Stromberg U et al. Exposure biomarkers and risk from gluing and heating of polyurethane: a cross sectional study of respiratory symptoms. *Occup Environ Med* 2000; 57(6):396-405.

Les IgG et les IgE spécifiques aux isocyanates  
chez les apprentis en carrosserie automobile à risque  
de développer de l'asthme professionnel

Mircea C Dragos MD<sup>1</sup>,  
Denyse Gautrin PhD<sup>1</sup>, Jean-Luc Malo MD<sup>1</sup>, Heberto Ghezso, PhD

***Ce manuscrit sera soumis pour publication  
à une revue scientifique avec comité de pairs***

1. Du : Service de pneumologie-recherche, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Université de Montréal, Montréal, Canada.
2. La correspondance et les demandes de tirés à part devraient être adressées au Dr Denyse Gautrin, Centre de recherche, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, 5400 Boul. Gouin Ouest, Montréal, Canada, H4J 1C5.  
Téléphone: (514) 338-2222, poste 2568, télécopieur :(514) 338-3123,  
courriel:d-gautrin@crhsc.umontreal.ca
3. Projet financé par l'International Isocyanate Institute et le American Chemistry Council (ACC) (Aliphatic Diisocyanate Panel (ADP)). Mircea C Dragos détient une bourse de la Fondation McAbbie ainsi que de l'ACC-ADP. Denyse Gautrin est chercheur-boursier du Fonds de la recherche en santé du Québec.

**Abréviations utilisées :** AP : asthme bronchique professionnel,

CP<sub>20</sub> : concentration de méthacholine causant une chute de  
20% du VEMS

HDI : diisocyanate d'hexaméthylène

HSA : Human Serum Albumin

IgE : Immunoglobulines de type E

IgG : Immunoglobulines de type G

RAST :Radio Allergo Sorbent Test

VEMS : volume expiratoire maximal- une seconde

## Résumé

Les isocyanates sont la cause principale de l'asthme professionnel (AP) dans plusieurs pays industrialisés ; la prévalence de l'AP induit par les isocyanates est estimée à 10% chez les travailleurs exposés. L'histoire naturelle du développement de cette affection respiratoire est mal connue; une meilleure connaissance de celle-ci permettrait de détecter l'AP aux isocyanates à un stade précoce.

### Objectifs

Les objectifs de cette étude sont : a) d'analyser le comportement des paramètres suivants, considérés comme témoins des changements physiologiques survenus après l'exposition au HDI durant la formation professionnelle: le niveau d'anticorps spécifiques (IgE et IgG) au diisocyanate d'hexaméthylène (HDI) et la réactivité bronchique ; b) d'analyser la relation entre ces paramètres et la présence de symptômes au travail : les symptômes respiratoires et les symptômes de rhinoconjonctivite.

### Méthodologie

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective composée au départ de 342 apprentis en peinture d'automobiles, suivis pendant leur formation professionnelle de 18 mois. L'état de santé respiratoire des sujets a été évalué au début et à la fin de l'exposition, à l'aide d'un questionnaire, de tests de provocation bronchique à la méthacholine, ainsi que de mesures des anticorps de type IgE et IgG spécifiques au HDI. Les titres d'IgE et d'IgG ont été déterminés par RAST et ELISA, respectivement. La réactivité bronchique a été estimée à partir de la courbe dose-réponse à la méthacholine obtenue avec le test de provocation bronchique. La régression linéaire multiple a été employée pour analyser les relations entre les

paramètres étudiés – les variations des niveaux d'anticorps et de réactivité bronchique et les facteurs de risque. Les associations entre ces paramètres et la présence de symptômes au travail ont été testées avec le test *t* de Student.

### Résultats

L'information est complète pour 267 apprentis (78,7%), sauf pour l'évaluation des IgE et des IgG spécifiques dont les résultats sont disponibles actuellement pour 137/267 sujets (48%). L'apparition d'au moins un symptôme respiratoire au travail seulement est notée chez 4,8% des apprentis (13 cas), une augmentation de réactivité bronchique à la méthacholine est présente chez 5,6% des apprentis (15 cas) et la sensibilisation immunologique au HDI (développement d'anticorps spécifiques IgE et/ou IgG jugés élevés) est détectée chez 3% des apprentis (8 cas). Les niveaux des IgG présentent une tendance à l'augmentation avec le temps d'exposition, mais avec une faible signification statistique ( $p=0,08$ ); les IgE ne présentent pas de variation dans cette étape d'exposition. L'analyse de régression linéaire multiple montre que l'augmentation de réactivité bronchique est significativement associée avec la présence de symptômes de rhinoconjonctivite ( $p<0,001$ ) et inversement à l'augmentation des IgG ( $p=0,04$ ). La présence de symptômes respiratoires au travail est en relation inverse avec la variation des IgG ( $p=0,04$ ) et n'est pas associée avec la variation des IgE ni avec la variation de la réactivité bronchique (tests *t* de Student). La présence de symptômes de rhinoconjonctivite au travail n'est pas associée avec les variations des niveaux d'anticorps, ni avec celles de la réactivité bronchique.

### Conclusion

L'augmentation des niveaux d'IgG spécifiques avec le temps semble déjà présente dès les premiers mois d'exposition, mais non celle des IgE spécifiques. Dans la

première étape d'exposition, l'augmentation des IgG spécifiques semble avoir un effet protecteur qui s'oppose à la détérioration de la fonction respiratoire. L'apparition de symptômes respiratoires, l'augmentation de la réactivité bronchique et l'évolution de la sensibilisation immunologique au niveau des IgG spécifiques au HDI justifient une surveillance chez les sujets exposés.

**Mots clés:** diisocyanates, asthme professionnel, sensibilisation immunologique, IgG, IgE, anticorps spécifiques, hyperréactivité bronchique, symptômes respiratoires.

## Introduction

Les isocyanates sont considérés parmi les causes les plus importantes de l'asthme professionnel (AP) dans les pays industrialisés, étant retrouvés dans approximativement 25% parmi tous les cas d'asthme professionnel (1). La prévalence d'AP induit par les isocyanates est estimée à 10% chez les travailleurs exposés (2). L'exposition à hexaméthylène diisocyanate (HDI) peut résulter de l'inhalation des vapeurs produites à la température ambiante ou des aérosols produits pendant les procédés de peinture.

Fuchs et Valade ont démontré pour la première fois que le contact avec les isocyanates (TDI) peut conduire au développement de manifestations asthmatiques caractérisée par: la toux, l'oppression thoracique et la dyspnée survenant à la fin de la journée et durant la nuit (3). Ces symptômes « asthmatiformes » s'amélioraient lorsque les sujets n'étaient plus exposés et récidivaient dès leur retour au travail. Par la suite, plusieurs publications en Europe et aux États-Unis ont confirmé cette observation. Depuis, de nombreux cas d'asthme induit par les isocyanates ont été rapportés dans l'industrie.

Le mécanisme d'induction d'AP par les isocyanates n'est pas encore bien élucidé, mais il est évident que les mécanismes irritatifs, comme ceux immunologiques sont impliqués. La composante immunitaire joue un rôle important dans le processus de déclenchement de l'AP. L'analyse d'anticorps spécifiques fait partie des méthodes étudiées récemment qui donnent des résultats considérés comme utiles pour le diagnostic de l'AP, par exemple dans le cas de l'AP causé par des agents protéiques. Différentes études réalisées sur des populations ayant déjà eu une longue

exposition et/ou un diagnostic d'AP induit par les isocyanates, ont montré une association entre le fait d'avoir été exposé à l'HDI ou d'avoir un AP induit par le HDI et la présence d'anticorps spécifiques à l'HDI. Ainsi, dans une enquête transversale réalisée sur les employés peintres et mécaniciens de carrosserie, la prolifération des lymphocytes spécifiques à l'HDI était présente chez 30% des travailleurs exposés et une augmentation des immunoglobulines spécifiques à l'HDI a été trouvée chez 34 % de ces travailleurs (4). La possibilité d'obtenir une méthode de diagnostic non-invasive, basée sur le niveau d'anticorps spécifiques à un prix avantageux, fait de ces derniers un marqueur potentiel à utiliser dans le dépistage précoce de l'AP. Cependant, il n'y a eu jusqu'à cette date aucune étude prospective sur l'évolution des immunoglobulines spécifiques depuis le début de l'exposition. C'est pour cela que nous proposons ici, pour la première fois, une approche longitudinale pour l'étude d'une population exposée dans le cadre de l'apprentissage en peinture automobile.

## Objectifs

Les objectifs de cette étude sont : a) d'analyser le comportement des paramètres suivants, considérés comme témoins des changements physiologiques survenus après l'exposition au HDI durant la formation professionnelle des apprentis: le niveau d'anticorps spécifiques (IgE et IgG) au diisocyanate d'hexaméthylène (HDI) et la réactivité bronchique ; b) d'analyser la relation entre ces paramètres et la présence de symptômes au travail – soit les symptômes respiratoires et les symptômes de rhinoconjonctivite.

## Matériel et méthodes

### ***Type d'étude, population cible, critères d'inclusion et d'exclusion de sujets***

Il s'agit d'une étude prospective réalisée sur une cohorte de 342 nouveaux apprentis en peinture automobile, recrutés entre 1999 et 2001, dans sept écoles de formation professionnelle situées à Montréal et aux alentours. Les sujets qui ont eu des contacts avec les isocyanates, dans les derniers deux mois avant le début de la formation ou pendant plus de trois mois dans leur vie, n'ont pas été inclus dans l'étude (critère d'exclusion).

Les membres de la cohorte ont été suivis depuis l'entrée dans le programme de formation jusqu'à la fin du programme (18 mois plus tard). Deux mesures ont été effectuées pour les paramètres étudiés : au début et à la fin de l'étude (18 mois après le début), y compris l'évaluation des facteurs de risque personnels. Les données concernant les variables de santé et d'exposition ont été recueillies dans les centres de formation professionnelle.

### ***Investigations cliniques et fonctionnelles***

Au début de l'apprentissage (visite1), l'évaluation de la santé respiratoire comprenait, pour tous les sujets, un questionnaire sur les symptômes généraux et sur les habitudes de vie, des tests cutanés pour les allergènes communs et le test de la

réponse bronchique. Les tests cutanés ont été réalisés seulement à la première visite, pour 11 allergènes communs: pollens d'arbres (mélange), d'herbe à poux (mélange) et de graminées; *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Hormodendrum*, plumes, squames de chat et de chien; l'histamine phosphate (1/200 g/ml) a été utilisé comme contrôle positif et le diluant (phosphate de glycérine) comme contrôle négatif. Les réactions positives immédiates ont été enregistrées. La réaction positive immédiate (test cutané positif) a été définie comme l'apparition d'une papule circulaire de 3 mm ou plus, dans les 10 minutes après l'application de l'allergène.

Les formulaires administrés aux sujets étaient des questionnaires standardisés de l'Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Pulmonaires (5), utilisés dans d'autres études sur l'asthme personnel et professionnel. A la deuxième visite, des questions spécifiques concernant la durée d'exposition, l'environnement de travail et les symptômes au travail ont été ajoutées au questionnaire. Les questions concernant les symptômes au travail étaient : «*Pendant le travail au bloc de peinture, vous arrivait-il d'avoir : des picotements oculaires/ larmoiements/ rougeurs oculaires/ écoulements nasaux/ éternuements/ éruptions, rougeurs ou picotements sur la peau/ de l'essoufflement/ de la toux/ des sifflements dans la poitrine ?* » et si les symptômes persistaient ou étaient rencontrés seulement au travail et disparaissent après la fin du contact avec le matériel du travail (fin du travail, fin de la journée, fin de semaine ou pendant les vacances).

La réactivité bronchique a été évaluée par le test de provocation bronchique à la méthacoline, la procédure standardisée utilisant le spiromètre type Collins (WE Collins, Braintree, MA, USA), en concordance avec les critères de la Société Américaine

Thoracique (6) et le nébuliseur Wright (débit=0.14 ml/min, Roxon Meditech Ltd., Montréal, CA.). Ce test a été réalisé à l'occasion des deux visites pour des concentrations croissantes de méthacholine, à partir de 0,0 (solution saline seulement), puis de 0,03, 0,06, 0,125, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16 et 32 mg/ml méthacholine (concentration maximale utilisée). Lors de l'administration initiale de solution saline, le VEMS a été enregistré à 30, à 60, et à 180 secondes après chaque nébulisation, pour établir les paramètres initiaux. Pour les sujets sans histoire suggestive d'asthme (symptômes suggestifs d'asthme ou asthme diagnostiqué par un médecin), un protocole abrégé a été utilisé, en commençant avec la dilution de 2 mg/ml et en passant à une dilution de 8 mg/ml et de 32 mg/ml, s'il n'y avait pas eu de diminution significative (d'au moins 5%) du VEMS entre les administrations de méthacholine. Le pourcentage de changement du VEMS a été calculé après chaque administration de méthacholine. Le test prenait fin lorsqu'une diminution de 20% du VEMS était constatée (CP20) ou après l'administration de toutes les dilutions. Une valeur initiale du VEMS inférieure à 2 l ou le fait d'être enceinte constituaient des contre-indications pour la participation à ce test (critères d'exclusion).

Les anticorps spécifiques IgG et IgE à l'HDI ont été dosés pour chaque patient à partir des prélèvements sanguins réalisés pendant les deux séances. La méthode utilisée a été celle du RAST (Radio Allergo Sorbent Test) pour les IgE spécifiques et celle de l'ELISA pour les IgG spécifiques. Les mesures ont été réalisées à l'Imperial College School of Medicine (NHLI), London, UK par Dr Meinir Jones. La formule de calcul utilisée pour le score RAST a été celle introduite par Tee et coll. (7) :

RAST (rapport) = (% d'isotope lié au disque d'haptène HSA) / (% d'isotope lié au disque HSA)

### ***Méthodes d'analyse et définition des termes utilisés***

Les caractéristiques des deux groupes dérivés de la population initiale, le groupe qui a été suivi jusqu'à la fin de l'étude et celui qui a abandonné l'étude, ont été comparées pour vérifier l'existence possible d'un biais de sélection dû aux sujets perdus de vue.

Pour les sujets qui ont été suivis lors de cette l'étude, nous avons analysé les paramètres suivants, considérés comme témoins des changements physiologiques survenus après l'exposition (les paramètres d'intérêt) : les niveaux des anticorps IgG et IgE à l'HDI et la réactivité bronchique. Nous avons analysé les facteurs considérés comme étant des facteurs de risque potentiels pour la variation de ces paramètres, et aussi, les associations entre ces paramètres et la présence de symptômes au travail.

Au niveau des anticorps spécifiques, la variation entre la valeur finale et la valeur initiale (delta IgG et delta IgE) a été calculée, puis analysée en fonction des facteurs susceptibles d'influencer leur évolution, soit le temps d'exposition, la présence d'atopie (définie plus bas) et la présence d'hyperréactivité bronchique au début de l'étude. La présence de valeurs élevées d'IgG et d'IgE a également été considérée. Celles-ci ont été choisies à partir de la valeur correspondant aux trois premiers percentiles (la valeur seuil ou « cut-off »), méthode utilisée dans le contexte industriel pour l'étude des anticorps spécifiques chez des sujets atteints d'AP. Dans un tel contexte, la valeur seuil (« cut-off ») a été établie par Tee RD et coll. à une score RAST de 2 (8) et même

de 3 par Baur et coll. (9). Dans notre étude les valeurs seuil ont été établies à 0,6 pour les IgG et à 1,2 pour les IgE.

L'analyse de la réactivité bronchique a été réalisée de deux façons :

- avec une variable continue calculée à partir de la pente de la courbe dose-réponse à la méthacholine. La pente de la courbe dose-réponse donne le maximum d'information quantitative sur l'évolution de la réactivité bronchique sans se limiter à trancher entre les catégories de réactivité (hyperréactivité ou normo-réactivité bronchique).

- avec des variables dichotomiques, à l'aide des valeurs de la CP20: la présence d'hyperréactivité bronchique et la diminution de réactivité bronchique cliniquement significative. La présence d'hyperréactivité bronchique (valeur inférieure ou égale à 16 mg/ml de méthacholine pour la CP20) a été utilisée pour établir : les états fonctionnels dans la population étudiée au début du programme (première visite) et à la fin du programme (deuxième visite), les changements intervenus au niveau fonctionnel entre les deux visites et pour vérifier les différences possibles entre le groupe qui a accepté de participer à la deuxième visite de l'étude et celui qui a renoncé. Une diminution de la CP20 de plus de 3,2 fois entre les deux visites, ce qui reflète une détérioration cliniquement significative(10), a été considérée. Cependant, dans le cadre de cette étude, chez les sujets sains, une diminution de 3,2 fois la valeur de CP20 sera peu fréquente et donc ce paramètre sera de moindre utilité dans l'analyse.

La pente de la courbe dose-réponse de méthacholine a été calculée à partir du pourcentage de changement du VEMS divisé par la dose cumulative administrée. La dose cumulative en micro-moles a été définie comme la somme finale des doses administrées multipliée par le temps d'administration (2 minutes), par le débit d'administration (0,14 ml/min) et par un facteur correctif de la conversion de la

concentration de méthacoline (mg/ml) en micro-moles de 5,116 (11;12). Parce que la distribution des valeurs de la pente n'est pas normale, une transformation logarithmique en base décimale a été faite sur ces valeurs; pour que cela soit possible (cette transformation nécessite des valeurs strictement positives) pour tous les sujets, une constante de 0,14 a été ajoutée (13;14). Les valeurs positives élevées correspondent à une réactivité bronchique prononcée. La différence entre les valeurs logarithmiques des visites post-exposition et pré-exposition a été calculée et utilisée pour analyser la variation de la réactivité bronchique en fonction des facteurs potentiels de risque : le temps d'exposition, la présence d'atopie, la présence d'hyperréactivité bronchique au début de l'étude, la présence de symptômes de rhinoconjonctivite au début de l'étude et les variations des niveaux d'anticorps (IgG et IgE) pendant l'exposition.

La présence d'une hyperréactivité bronchique a été enregistrée en utilisant la valeur de la CP20 intrapolée à partir de la courbe dose-réponse tracée sur une échelle semi-logarithmique sur le graphique de la concentration de méthacoline administrée (en abscisse) et du pourcentage de changement du VEMS (en ordonnée). Les valeurs de CP20 inférieures ou égales à 16 mg/ml indiquent une hyperréactivité bronchique (hyperréactivité bronchique « positive ») (15). Le rapport de 3,2 calculé pour enregistrer les détériorations cliniques présente l'inconvénient d'être peu reproductible pour les valeurs de CP20 peu élevées, à cause de la variabilité de la technique de spirométrie; dans cette première étape de notre étude, ce rapport, important dans la pratique clinique, aura donc une valeur simplement informative.

Les variables utilisées dans l'analyse des paramètres d'intérêt sont décrites dans les paragraphes suivants.

L'atopie a été définie comme étant la présence d'une réaction positive immédiate à au moins un allergène commun parmi les 11 allergènes utilisés.

La rhinoconjonctivite personnelle a été définie comme étant la présence d'au moins un symptôme de rhinite ou de conjonctivite sans facteur provoquant ou en présence de pollens ou d'animaux domestiques.

Les symptômes respiratoires au travail ont été définis comme la présence d'au moins un symptôme respiratoire au travail qui disparaissait après l'arrêt du contact avec l'allergène (après le contact immédiat, à la fin de la journée du travail ou à la fin de semaine). La définition est justifiée par le temps d'exposition court (un à cinq mois) : nous supposons qu'ils ne persisteront pas après l'arrêt du contact (la condition que les symptômes disparaissent à l'arrêt du contact était posée); en plus, le temps court d'exposition justifie la prise en compte à partir d'un seul symptôme.

En mode similaire, la rhinoconjonctivite au travail a été définie comme la présence d'au moins un symptôme, de rhinite ou de conjonctivite au travail qui disparaissait après l'arrêt du contact avec l'allergène.

L'asthme personnel (non professionnel) a été défini comme la présence d'au moins deux symptômes respiratoires et d'une hyperréactivité bronchique, conformément à la définition épidémiologique (16).

L'asthme professionnel probable a été défini comme la présence d'au moins un symptôme respiratoire lié au travail et d'une hyperréactivité bronchique augmentée significativement au travail (CP20 diminuée de plus de 3,2 fois suite à l'exposition).

### ***Méthodes statistiques utilisées***

Les associations entre les différentes variables dichotomiques ont été testées avec le test de ki-carré. Le test McNemar a été utilisé pour analyser le changement de catégorie de réactivité bronchique (CP20) entre les deux visites.

Le test *t* de *Student* a été employé pour analyser les associations entre l'évolution des paramètres étudiés (les anticorps et la réactivité bronchique) et la présence des symptômes au travail. Les relations entre les paramètres d'intérêt et les variables considérées comme étant facteurs potentiels de risque pour ceux-ci ont été analysées avec la régression linéaire multiple.

Le niveau de signification a été choisi à un  $p \leq 0,05$ . Les analyses ont été réalisées à l'aide des logiciels SPSS version 10 et SAS V8.2.

## Résultats

### ***Caractéristiques de base***

Les caractéristiques initiales du groupe de sujets suivis dans l'étude et du groupe de sujets qui ont abandonné apparaissent au Tableau I. Parmi les 342 sujets recrutés, 269 (78,7%) ont complété l'étude et 73 l'ont abandonnée, principalement parce qu'ils ont quitté le programme de formation lui-même. En examinant les données de base des deux groupes (sujets suivis et sujets perdus de vue), nous notons des différences des pourcentages de sujets : ayant des symptômes respiratoires (16,4% et 23% respectivement), présentant une hyperréactivité bronchique (CP20 de 16 mg/ml ou moins) (19% et 25% respectivement) et satisfaisant la définition épidémiologique de l'asthme (symptômes respiratoires associés à de l'hyperréactivité bronchique : 7,4% et 10,9% respectivement). On note que le pourcentage de fumeurs est nettement plus élevé chez les sujets perdus de vue (67,1%) que chez les autres sujets (51,6%).

**Tableau I. Caractéristiques de base des sujets.**

	<b>Participants (n=267*, 78,5%)</b>	<b>Perdus de vue (n=73, 21,5%)</b>
Sexe n, F/ H	27/240	6/67
Âge, moyenne ( $\pm$ SD)	23,58 ( $\pm$ 8,0)	23,42 ( $\pm$ 7,6)
Fumeurs, n (%) ( F + ExF vs NF )	138 (51,6 %)	49 (67,1 %)
Atopie †, n (%)	135 (50,5 %)	23 (31,5 %)
Asthme diagnostiqué par un médecin, n(%)	51 (19,1 %)	14 (19,2 %)
Asthme probable‡, n (%)	20 (7,4 %)	8 (10,9 %)
Exposition passée§, n (%)	14 (5,2 %)	2 (2,7 %)
Symptômes respiratoires hors travail, n (%)	44 (16,4 %)	17 (23,2 %)
Symptômes de RC hors travail, n (%)	54 (20 %)	21 (28 %)
CP20 $\leq$ 8 mg/ml, n (%)	36 (13,5 %)	7 (9,8 %)
CP20 $\leq$ 16 mg/ml, n (%)	51 (19,1%)	18 (25%)
CP20 $\leq$ 32 mg/ml, n (%)	73 (27,3 %)	23 (32 %)
VEMS $\leq$ 80% de la valeur prédite, n (%)	17 (6,4 %)	4 (5,6 %)

\* : données complètes pour 267 sujets ; F : fumeur ; ExF : ex-fumeur ; NF : non-fumeur ;

† :Atopie = présence d'au mois une réaction positive aux tests cutanés à 11 allergènes communs ;

‡ : Asthme probable (définition épidémiologique) = au moins 2 symptômes suggestifs d'asthme et CP20 inférieure ou égale à 16 mg/ml ;

§ Exposition passée = contact antérieur (maximum de 3 mois au total pour être admissible) avec

les isocyanates mais sans avoir eu de contact dans les deux derniers mois.

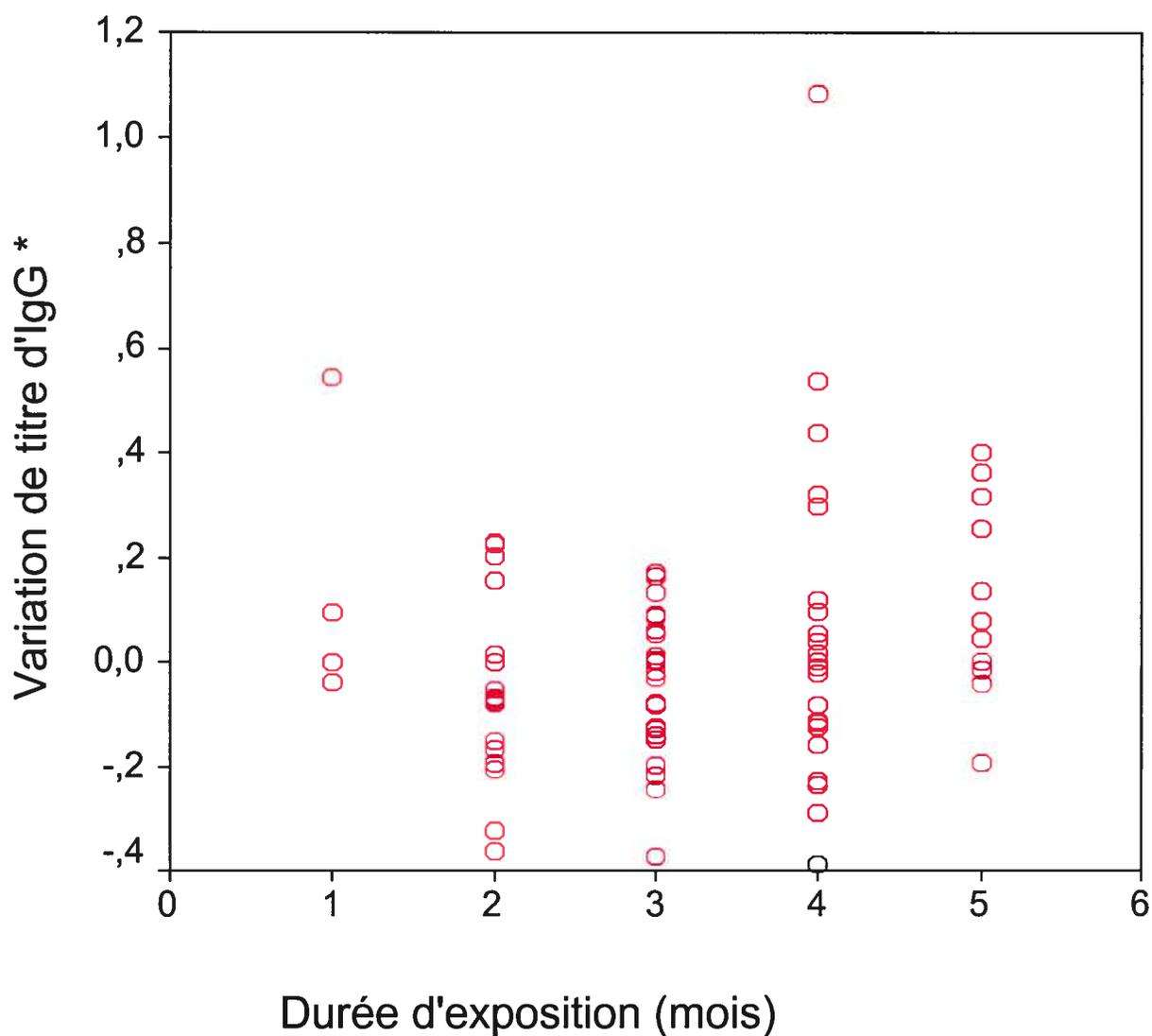
### ***Sensibilisation immunologique à l'HDI***

Les anticorps spécifiques à l'HDI ont été analysés chez 137 sujets à date. Les limites que nous avons établies pour fixer des valeurs élevées ( « *cut-off* » ) sont de 1,2 pour les IgE et de 0,6 pour les IgG, correspondant au troisième centile à partir desquelles les valeurs deviennent plus élevées par rapport au reste des échantillons. À notre surprise (puisque ces apprentis n'avaient pas été exposés de façon significative au HDI avant la première visite), deux sujets avaient des valeurs d'IgE élevées (1,2 et 1,9) et deux autres, des valeurs d'IgG élevées (0,65 et 0,57) dès la première visite. Chez ces quatre sujets, les niveaux d'IgE et d'IgG sont demeurés élevés à la visite de suivi. Aucune association n'a été trouvée entre la présence des valeurs élevées à au moins une de visites et les modifications fonctionnelles au niveau respiratoire (hyperréactivité) ou la présence de symptômes respiratoires au travail. La description détaillée des caractéristiques des sujets concernées est présentée plus loin (tableau VII).

Les variations des anticorps en fonction du temps d'exposition sont présentées dans les figures 1. et 2. On note que les IgG présentent une tendance d'augmentation de leurs niveaux avec le temps d'exposition, tandis que les IgE restent relativement stables. On remarque en plus un plus petit nombre de sujets qui ont eu une variation quelconque des niveaux d'IgE en comparaison avec le nombre de sujets ayant eu une variation des niveaux d'IgG (un plus grand nombre de sujets sont restés à la même valeur –la variation ayant donc une valeur nulle, et ne sont pas représentés dans

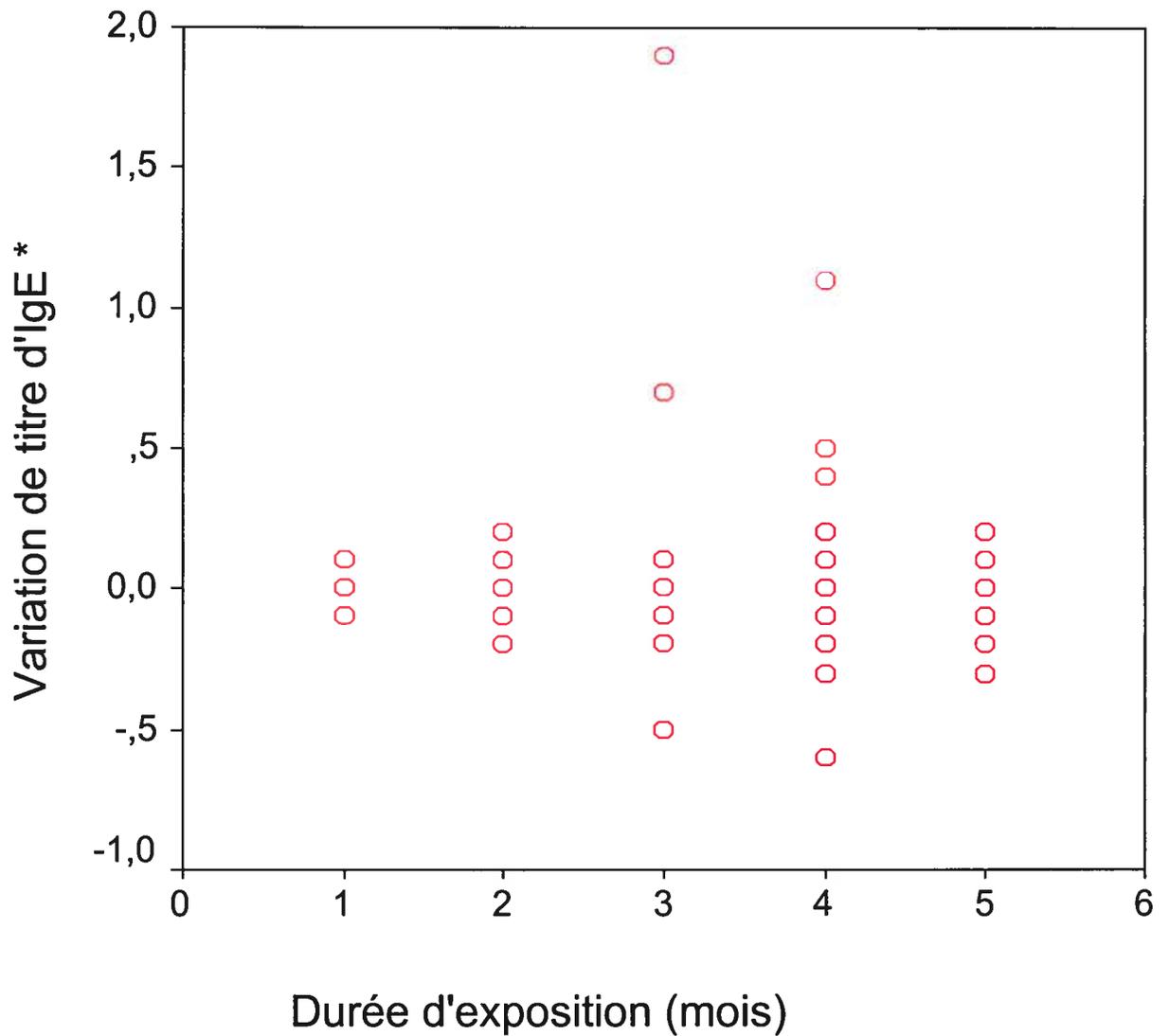
l'espace des variations d'IgE); cette observation suggère elle aussi une plus grande stabilité des IgE dans cette étape de l'exposition.

Figure 1 : La variation d'IgG en fonction du temps d'exposition.



\* Différence entre les valeurs d'IgG (Visite 2 - Visite1)

Figure 2 : La variation d'IgE en fonction du temps d'exposition.



\* Différence entre les valeurs d'IgE (Visite 2 - Visite1)

L'analyse de l'évolution des niveaux d'anticorps durant le programme de peinture en prenant comme variable dépendante la différence entre la deuxième et la première visite (delta IgE et delta IgG) a été réalisée avec la régression linéaire en fonction des facteurs déjà énoncés, soit la durée d'exposition, l'atopie, et la présence d'hyperréactivité bronchique au début de l'étude. Seul le temps d'exposition a une faible influence sur la variation des IgG, mais pas statistiquement significative pour un alpha à 0,05 ( $B=0,025$ ,  $p= 0,08$ ) dans cette étape d'exposition (tableau II). Aucun des ces facteurs n'était associé de façon significative à la variation des IgE.

Tableau II. Relation entre la durée d'exposition et la variation des anticorps IgG spécifiques (modèle final).

Variable	Coefficient	Erreur standard	p
Durée d'exposition(mois)	0,025	0,015	0,08

Variable dépendante : Variation d'IgG entre les deux visites

### ***Changements de la réactivité bronchique***

Le Tableau III. montre les changements de CP20. Le nombre de sujets qui ont eu une diminution de la CP20 à la deuxième visite ( $CP20 > 16$  mg/ml à  $CP20 \leq 6$  mg/ml) est supérieur ( $n= 12$ ) par rapport au nombre de sujets qui ont eu une augmentation ( $n = 9$ ), quoique non statistiquement significative (Test de *McNemar*).

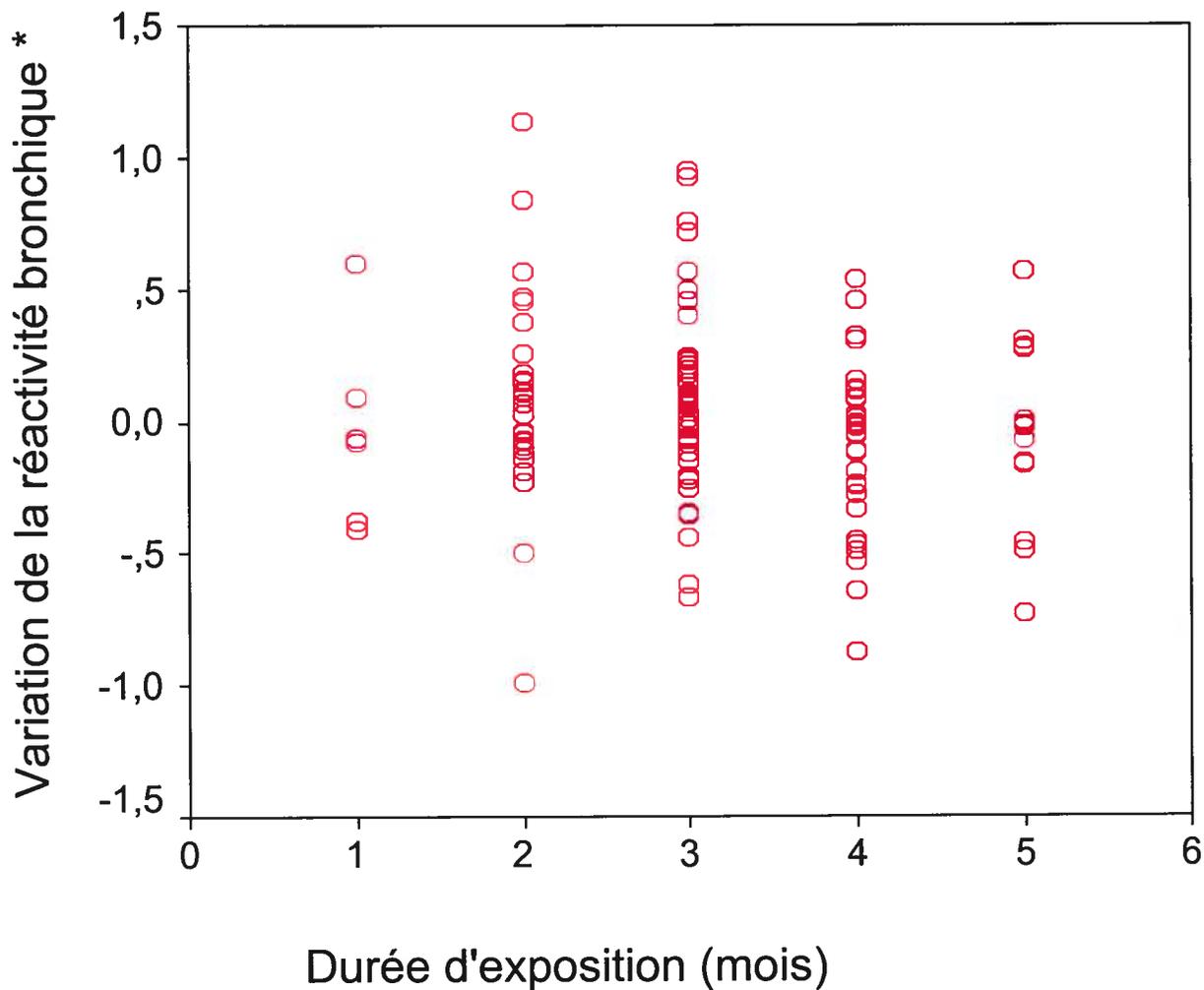
Tableau III. Changement de la réactivité bronchique (CP20) durant la période d'apprentissage.

CP <sub>20</sub> (mg/ml) Visite1	CP <sub>20</sub> (mg/ml)Visite2		Total
	0-16	> 16	
0-16	42	9	51
> 16	12	202	214
<b>Total</b>	54	211	265

Légende : les cases grises représentent les groupes qui ont changé de catégorie de réactivité (normo-réactivité et hyperréactivité, pour le seuil de 16 mg/ml)

La figure 3. présente la variation de la réactivité bronchique (delta log de la pente de la courbe dose-réponse à la méthacholine) en fonction du temps d'exposition. On note le niveau relativement stable de la variation de réactivité bronchique.

Figure 3 : La variation de la réactivité bronchique en fonction du temps d'exposition.



\*Différence entre les valeurs de pentes de la courbe dose-reponse à méthacholine(Visite2 - Visite1)

La variation de réactivité bronchique pendant la période d'apprentissage a été analysée avec la régression linéaire multiple en prenant comme variable dépendante

(output) le logarithme en base décimale de la pente de la courbe dose-réponse à la méthacholine. Les facteurs considérés susceptibles de l'influencer étaient: le temps d'exposition, la variation des anticorps, la présence d'hyperréactivité bronchique à la première visite, l'atopie et la présence de symptômes de rhinoconjonctivite à la première visite. Les variables statistiquement significatives dans ce modèle sont les suivantes: la présence de rhinoconjonctivite au début de l'étude ( $B=0,30$ ,  $p<0,001$ ) et le développement d'anticorps IgG spécifiques ( $B=-0,35$ ,  $p=0,04$ ) (tableau IV).

Tableau IV. Facteurs associés à la variation de réactivité bronchique  
(modèle final).

Variable	Coefficient	Erreur standard	p
Delta IgG	-0,35	0,17	0,04
Présence de rhinoconjonctivite au début de l'étude	0,30	0,07	<0,001

Variable dépendante : variation de la pente de la courbe dose-réponse à méthacholine

### ***Symptômes présents à la fin de l'étude***

Les proportions de symptômes incidents à la deuxième visite par rapport à la population à risque jusqu'à la fin de l'étude sont présentées au Tableau V. Les symptômes respiratoires présents uniquement au travail et disparaissant dans les

périodes hors travail sont rapportés par 13 sujets (4,8%) (parmi eux, 7 font partie des 137 sujets dont les analyses des anticorps sont disponibles). Les symptômes de rhinoconjonctivite présents uniquement au travail et disparaissant en périodes hors travail sont rapportés pour 32 sujets(12%) (19 ayant les analyses des anticorps).

Tableau V. Symptômes présents au travail dix-huit mois après le début de l'exposition (n=267).

	N(%)
Symptômes au travail*	43 (16,2 %)
Symptômes respiratoires présents au travail	13 (4,8 %)
-Toux	10 (3,7 %)
-Dyspnée	4 (1,5 %)
-Sifflements	3 (1,1 %)
Symptômes de rhinoconjonctivite au travail	32 (12 %)
-Symptômes oculaires	12 (4,4 %)
-Symptômes nasaux	24 (9 %)

\* :symptômes respiratoires, de rhinoconjonctivite ou cutanés

***Relations entre l'évolution des anticorps et l'évolution de la réactivité bronchique avec les symptômes au travail***

Les associations entre les paramètres étudiés – les variations des niveaux d'anticorps et la variation de la réactivité bronchique - et l'apparition de symptômes

respiratoires liés au travail ont été testées avec le test t de Student. Les groupes comparés étaient: les sujets présentant des symptômes respiratoires au travail versus ceux sans symptômes au travail. La même démarche a été utilisée pour tester les associations entre ces paramètres et l'apparition de symptômes de rhinoconjonctivite au travail (tableau VI). À cette étape, l'étude se limite à étudier la relation brute entre les paramètres d'insert utilisés dans l'algorithme de dépistage d'AP aux isocyanates. L'analyse de tous les facteurs qui influencent l'apparition de symptômes au travail, n'est pas possible ici à cause du petit nombre de cas (7 avec symptômes respiratoires au travail et 12 avec symptômes de rhinoconjonctivite au travail) et pourra être faite à une étape ultérieure, après une plus longue exposition et lorsque le nombre de cas le permettra.

Le développement des anticorps IgG était significativement relié avec le développement des symptômes respiratoires au travail ( $p=0,04$ ), mais aucune différence n'était détectée pour les IgE. L'augmentation moyenne de niveaux d'IgG du groupe sans symptômes au travail était plus grande que celle du groupe avec symptômes au travail. Aucune association statistiquement significative n'a été trouvée entre les variations d'anticorps spécifiques IgG et IgE, respectivement et la présence de symptômes de rhinoconjonctivite au travail.

Au niveau de la variation de la réactivité bronchique, aucune association statistiquement significative n'a été trouvée avec la présence de symptômes respiratoires au travail, ni avec la présence de symptômes des rhinoconjonctivite au travail.

Tableau VI. Relations entre les symptômes au travail et la variation des anticorps spécifiques et de la réactivité bronchique.

	N	Delta IgG		Delta IgE		Delta log pente**	
		Moyenne	p *	Moyenne	p *	Moyenne	p *
<b>Symptômes respiratoires au travail</b>							
<b>oui</b>	7	-0,127	0,040	0,242	n.s.	0,103	n.s.
<b>non</b>	130	0,015		- 0,005		0,023	
<b>Symptômes de rhinocojunctivite au travail</b>							
<b>oui</b>	12	0,022	n.s.	-0,033	n.s.	0,060	n.s.
<b>non</b>	125	0,006		,0112		0,024	

\* valeur de p dans le test t de Student \*\* pente de la courbe dose-réponse à la méthacholine

***Description des «cas» avec paramètres témoignant des changements de la physiologie respiratoire***

Au tableau VII sont regroupés les sujets qui ont développé au moins un des paramètres suivants: 1. symptômes respiratoires au travail ; 2. augmentation de la réactivité bronchique (i.e., CP20 diminuée de façon significative); 3. valeurs des anticorps considérées élevées pour cette étape d'exposition (i.e., IgE  $\geq 1,2$  ; IgG  $\geq 0,6$ ).

Tableau VII. Description des sujets présentant des symptômes respiratoires incidents au travail, une augmentation de la réactivité bronchique ou des valeurs immunologiques élevées.

Sujet	Atopie	Asthme diagnostiqué par MD V1	Symptômes suggestifs d'asthme V 1	Symptômes suggestifs d'asthme V 2	Symptômes d'asthme au travail			CP20 V1 (mg/ml)	CP20 V2 (mg/ml)	IgE V1 (RAST)	IgE V2 (RAST)	IgG V1 (RAST)	IgG V2 (RAST)
					Toux	Dyspnée	Sifflements						
Valeurs immunologiques élevées et incidence de symptômes respiratoires au travail													
1	0	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	>32	17,8	,90	2,80	,19	,00
Valeurs immunologiques élevées et augmentation de réactivité bronchique													
2	0	Non	Non	Non	Non	Non	Non	12,50	3,6	,20	,30	,09	,63
Incidence de symptômes respiratoires et augmentation de réactivité bronchique													
3	1	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	2,10	,250	,20	,20	,37	,0
4	5	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	16,00	3,6	-	-	-	-
Incidence de symptômes respiratoires au travail													
5	2	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	>32	>32	,30	,20	,00	,00
6	5	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non	>32	>32	,80	,70	,38	,34
7	0	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	>32	>32	-	-	-	-
8	0	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	>32	>32	,20	,20	,19	,00
9	1	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	>32	4,8	-	-	-	-
10	4	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	8,8	8,8	,50	,50	,08	,00
11	3	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non	2,4	8,8	,30	,30	,00	,00
12	0	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	1,7	4,5	-	-	-	-
13	0	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	>32	>32	-	-	-	-
14	4	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	,66	,44	-	-	-	-

Sujet	Atopie	Asthme diagnostiqué par MD	Symptômes suggestifs d'asthme	Symptômes suggestifs d'asthme	Symptômes d'asthme au travail			CP20 V1 (mg/ml)	CP20 V2 (mg/ml)	IgE V1 (RAST)	IgE V2 (RAST)	IgG V1 (RAST)	IgG V2 (RAST)
					Toux	Dyspnée	Sifflements						
Augmentation de réactivité bronchique													
15	2	Non	Non	Non	Non	Non	Non	29,0	8,4	-	-	-	-
16	2	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	6,0	1,4	,30	,20	,00	,00
17	0	Non	Non	Non	Non	Non	Non	>32	13,6	,20	,20	,00	,00
18	0	Non	Non	Non	Non	Non	Non	>32	2,7	,30	,30	,54	,40
19	0	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	>32	3,9	,30	,50	,07	,00
20	2	Non	Non	Non	Non	Non	Non	10,5	1,9	,40	,20	,00	,00
21	7	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	>32	9,0	,30	,30	,00	,00
22	2	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	>32	3,2	-	-	-	-
23	0	Non	Non	Non	Non	Non	Non	>32	diluant	,40	,30	,15	,00
24	0	Non	Non	Non	Non	Non	Non	>32	diluant	,20	,20	,00	,31
25	0	Non	Non	Non	Non	Non	Non	30,0	3,4	,2	,30	,14	,01
26	2	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	4,2	1,2	-	-	-	-
Valeurs immunologiques élevées													
27	0	Non	Non	Non	Non	Non	Non	>32	>32	,20	,30	,65	,85
28	7	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	,19	,09	,50	1,20	,09	,00
29	4	Non	Non	Non	Non	Non	Non	>32	>32	,30	,40	,67	,42
30	8	Non	Non	Non	Non	Non	Non	>32	>32	1,90	1,30	,54	,31
31	2	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	>32	>32	,30	1,40	,00	1,08
32	5	Non	Non	Non	Non	Non	Non	>32	>32	1,20	1,30	,19	,00

Atopie : nombre de réactions positives immédiates aux allergènes communs (parmi 11 allergènes utilisés) ;

Valeurs immunologiques élevées : IgE $\geq$ 1.2, IgG $\geq$ 0.6 ;

Changement de réactivité bronchique : diminution à la visite 2 de plus de 3.2 fois la valeur de CP20 par rapport à la visite 1 ou  
changement de CP20 d'une valeur de plus de 32 mg/ml à la visite 1 à une valeur plus petite que  
16 mg/ml à la visite 2;

NA : sérums prélevés mais non encore analysés marqués par (-);

Diluant : réaction au diluant témoignant d'une hyper-réactivité bronchique importante.

Treize apprentis ont développé des symptômes respiratoires au travail, quinze autres ont montré une augmentation significative de la réactivité bronchique et huit sujets ont eu des valeurs élevées d'anticorps. Aucun sujet n'a présenté les trois paramètres concomitants au cours de l'étude. Quatre sujets ont présenté deux des issues étudiées à la visite de suivi ; trois d'entre eux avaient une hyperréactivité bronchique à la première visite, dont l'un avait également un asthme diagnostiqué par un médecin. Parmi tous les sujets qui ont eu au moins un des paramètres considérés, l'atopie était présente chez 19 (59,3%) et le pourcentage n' était pas statistiquement différent par rapport au pourcentage retrouvé chez ceux qui n'ont aucun paramètres présent. L'asthme diagnostiqué par un médecin était présent chez 12 sujets ayant au moins un de trois paramètres et le pourcentage chez ces sujets est plus élevé que chez les sujets qui n'ont aucun des trois paramètres (37,5% versus 12%,  $p < 0,01$ ). Uniquement deux des sujets à l'étude présentent les caractéristiques d'un AP probable développé pendant l'exposition : symptômes respiratoires au travail et réactivité bronchique détériorée de façon significative pendant l'étude. Un parmi eux avait rapporté au début de l'étude avoir déjà eu un diagnostic d'asthme personnel posé par un médecin.

## Discussion

Cette étude prospective réalisée dans une cohorte d'apprentis peintres automobile nouvellement exposés au diisocyanate d'hexaméthylène a montré des changements immunologiques, physiologiques et symptomatologiques après une période de quelques mois d'exposition.

La sensibilisation immunologique élevée au HDI (niveaux élevés d'anticorps spécifiques IgE et/ou IgG) était présente chez huit sujets (tableau VII). La présence, déjà à la première visite, de niveaux d'anticorps spécifiques aux isocyanates mesurables (53 sujets, représentant 38,6%) et de titres d'anticorps jugés élevés (2 sujets pour les IgG et 2 pour les IgE) chez des sujets n'ayant pas eu une exposition préalable connue, peut s'expliquer par une réactivité élevée de ces sujets à l'exposition aux isocyanates présente à l'école (en dehors du temps passé dans la cabine de peinture), ou à des expositions accidentelles et/ou non-déclarées produites avant le début du programme de peinture proprement-dit. Ces niveaux élevés d'anticorps spécifiques peuvent aussi s'expliquer par une réaction croisée avec des anticorps développés suite au contact avec des substances ayant une structure proche de celle des HDI. La réaction croisée lors de la production des anticorps spécifiques à d'autres substances a déjà été décrite lors des études portant sur l'exposition aux isocyanates, notamment à l'HDI, comme dans l'étude de Tee et coll. (17), de Donald J. et coll. (18) et de Baur et coll. (19).

Dans l'analyse de la variation des anticorps, nous avons observé que les IgG présentent une légère tendance à l'augmentation en relation avec le temps d'exposition aux isocyanates, cependant non statistiquement significative à cette étape de l'exposition, pour un seuil à 0,05 ( $p=0,08$ ), et ce probablement à cause du temps d'exposition trop court. Cette association, faible et de signification statistique limite pour l'instant, doit être confirmée sur des périodes plus longues d'exposition. Aucune association n'a été mise en évidence pour les autres facteurs inclus dans un modèle de régression linéaire multiple. En ce qui concerne la variation des IgE dans la population étudiée, il n'y a aucune association significative avec les facteurs de risque possibles étudiés et leurs niveaux semblent plus stables que ceux des IgG par rapport au temps d'exposition. Ces résultats sont en accord avec ceux de l'étude réalisée par Welinder et coll. (20) chez des sujets déjà exposés aux vapeurs et aux aérosols des monomères et prépolymères d'HDI; les niveaux d'anticorps spécifiques ont été analysés en utilisant la méthode ELISA pour les IgG et le RAST pour les IgE et ont montré l'existence d'une association significative ( $p=0,01$ ) entre l'exposition et les niveaux d'IgG spécifiques de sous-classe 4 aux prépolymères d'HDI, mais pas pour les niveaux des IgE. Des résultats semblables, montrant la tendance à l'augmentation des niveaux d'anticorps avec l'augmentation du niveau d'exposition, mais avec un faible niveau de signification statistique, ont été trouvés dans l'étude réalisée par Zock et coll. chez des travailleurs exposés aux pommes de terre (21).

L'augmentation de la réactivité bronchique est influencée à ce stade par la présence de symptômes de rhinoconjonctivite hors travail au début de l'étude ainsi que par la variation d'IgG qui exercent des effets opposés. Les symptômes de rhinoconjonctivite personnelle sont un facteur favorisant pour l'augmentation de la réactivité bronchique

( $B = 0,3$ ,  $p < 0,001$ ) et l'augmentation des IgG semble avoir un effet protecteur pour la réactivité bronchique (diminution de la réactivité) ( $B = -0,35$ ,  $p = 0,04$ ). Ces constats suggèrent que, en plus de l'exposition, l'augmentation de la réactivité bronchique est dépendante des facteurs personnels qui caractérisent les individus et leur réponse face à l'exposition.

On a trouvé une association statistiquement significative entre la variation des niveaux d'anticorps IgG spécifiques et l'apparition de symptômes respiratoires au travail. La présence d'une augmentation d'IgG spécifiques semble avoir un rôle protecteur sur l'apparition de symptômes respiratoires au travail dans la première étape d'exposition. Cela pourrait être attribuable à la réaction de défense déclenchée par l'organisme face à l'agression de l'exposition aux isocyanates. Au niveau de la variation d'IgE, il n'y a pas d'association significative avec la présence de symptômes respiratoires au travail, ceci serait probablement lié à l'absence d'une variation détectable en rapport avec l'exposition. Aucune relation n'a été démontrée entre la variation de réactivité bronchique et la présence de symptômes respiratoires au travail. A ce moment de l'exposition, l'augmentation de la réactivité bronchique ne semble pas être assez importante pour intervenir dans l'apparition de symptômes respiratoires au travail ; ces derniers sont probablement dus à un mécanisme irritatif ou à des facteurs personnels.

Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence à cause du petit nombre de sujets présentant des symptômes au travail et de la courte période d'exposition. La confirmation de ces résultats nécessite encore des investigations sur un nombre plus élevé de sujets présentant des symptômes respiratoires.

Les symptômes de rhinoconjonctivite au travail n'étaient associés à aucun des paramètres étudiés. Cela suggère l'absence de réponse immunologique dans

l'apparition de symptômes de rhinoconjonctivite, probablement déclenchés par des mécanismes irritatifs.

En revanche, les études réalisées chez les travailleurs exposés déjà depuis longtemps aux isocyanates et ayant un AP confirmé avec le test de provocation spécifique, comme les études de Cartier et coll. (22) et de D. Bernstein et coll. (23) ont montré une association entre la présence d'anticorps spécifiques IgG et le diagnostic d'AP confirmé. En plus, dans l'étude de Cartier et coll.(24), 76% des sujets ayant des symptômes évocateurs d'AP, mais sans confirmation d'AP par le test de provocation spécifique, n'avaient pas des valeurs élevées d'anticorps spécifiques. Cartier et coll. suggèrent que la présence massive des anticorps IgG spécifiques (niveaux élevés dépassant la valeur seuil de 2) est retrouvée lors du déclenchement de l'asthme. Ceci n'a pas été le cas dans notre étude (aucun cas d'AP confirmé), où l'exposition n'a duré que de un à cinq mois, et où aucune valeur n'a dépassé le seuil de 2; cela pourrait expliquer l'absence d'association entre les valeurs des anticorps considérées élevées dans notre étude et les modifications physiologiques fonctionnelles. La présente étude analyse plutôt la présence des changements initiaux (la variation des titres d'anticorps, la variation de la réactivité bronchique et l'apparition de symptômes) après le début de l'exposition, que l'efficacité diagnostique des anticorps. Ainsi, à cette étape d'exposition (début de carrière dans le domaine de la peinture automobile), les niveaux élevés des IgG sont un témoin précoce d'exposition. Ils représentent davantage le reflet biologique de l'exposition et ils ne sont pas encore un facteur de prédiction pour la présence de changements fonctionnels physiologiques. L'augmentation des IgG est plutôt un facteur protecteur, tant pour la variation de la réactivité bronchique que pour l'apparition de

symptômes respiratoires pour les sujets exposés aux isocyanates ; leur réponse serait plus évidente que la réponse des IgE spécifiques. Des résultats qui suggèrent le rôle protecteur des IgG au niveau des symptômes respiratoires et leur rôle de témoin de l'exposition ont été présentés par Zock, J.P. et coll. (25) dans une étude sur des travailleurs exposés aux pommes de terre. Les IgG spécifiques aux protéines de pomme de terre étaient plus élevés pendant la campagne de récolte, démontrant une augmentation dépendante du niveau de l'exposition; les niveaux d'IgG spécifiques étaient aussi plus bas chez les travailleurs avec des symptômes respiratoires au travail. L'étude de Lee et coll. (26), fait sur une population de travailleurs exposés aux rats, a montré aussi des titres d'IgG4 spécifiques plus élevés chez les sujets asymptomatiques avec les IgE positifs par rapport aux sujets symptomatiques avec les IgE positifs. En plus, les valeurs d'IgG4 sont plus élevées pour les sujets qui n'ont pas des IgE mesurables, ce qui suggère que les IgG4 spécifiques sont aussi un facteur bloquant pour l'évolution des IgE. Le rôle protecteur des IgG a été suggéré déjà en 1935 par Cooke et coll. qui les ont appelés des « anticorps bloquants » (27). Récemment, des études s'intéressant à l'immunothérapie ont réaffirmé cette propriété des IgG (28;29).

Nous avons observé un absentéisme (perte au suivi) assez prononcé à la deuxième visite et un pourcentage plus élevé de sujets à risque d'atteinte respiratoire (fumeurs) dans le groupe des sujets "perdus de vue". Le pourcentage plus élevé de sujets ayant une CP2O basse (i.e., <32 et <16mg/ml), comme les pourcentages plus élevés de symptômes respiratoires, de rhinoconjonctivite, d'asthme possible (selon les critères épidémiologiques), et d'atopie parmi les apprentis perdus de vue, suggère que l'effet de « healthy worker » par auto-sélection , rencontré plus tard en industrie, est déjà présent ici, avant la fin du programme d'apprentissage et avant donc le premier emploi en

industrie. La présence possible de cet effet dès le début de l'exposition devra être vérifiée pour confirmation lors de visites suivantes. Cependant, les différences des pourcentages des caractéristiques de base entre les sujets suivis et ceux perdus de vue sont faibles et non significatives statistiquement; ainsi, les résultats de cette étude ne devraient pas être affectés. L'effet de « healthy-worker » chez les travailleurs exposés a été démontré lors de l'étude de C.A. Redlich et coll. (30), où les différences de proportions de sujets avec une hyperréactivité bronchique et avec des IgG spécifiques au HDI entre le groupe des perdus de vue et celui des travailleurs encore à l'emploi étaient significatives.

Dans la prochaine étape de notre étude, si l'évolution des niveaux des anticorps continue de la même façon, les valeurs des IgG pourraient s'avérer un marqueur fidèle de l'exposition à l'isocyanate cumulée et indirectement, un indicateur précoce de risque d'une affection respiratoire, comme les résultats positifs des études réalisées lors d'une étape plus avancée d'exposition le suggèrent (31).

## Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier Michèle Magnan, infirmière, pour son travail comprenant l'administration des questionnaires et la coordination des rencontres avec les participants, Jocelyne L'Archevêque, technicienne, pour la coordination de l'entrée des données et Sonya Boudreault, technicienne, qui a effectué les tests de provocation bronchique et qui a été d'une grande assistance pour le travail de terrain.

## Liste des références

- (1) Dewitte JD, Chan-Yeung M, Malo JL. Medicolegal and compensation aspects of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994; 7(5):969-980.
- (2) Seguin P, Allard A, Cartier A, Malo JL. Prevalence of occupational asthma in spray painters exposed to several types of isocyanates, including polymethylene polyphenylisocyanate. *J Occup Med* 1987; 29(4):340-344.
- (3) Fuchs S, Valade P. Etude clinique et experimentale sur quelques cas d'intoxication par le Desmodur T (diisocyanate de toluylene 1-2-4 et 1-2-6). [12:191-196]. 1951. Archives des maladies professionnelles de medecine du travail et de securite sociale.
- (4) Redlich CA, Stowe MH, Wisnewski AV, Eisen EA, Karol MH, Lemus R et al. Subclinical immunologic and physiologic responses in hexamethylene diisocyanate-exposed auto body shop workers. *Am J Ind Med* 2001; 39(6):587-597.
- (5) Burney PG, Laitinen LA, Perdrizet S, Huckauf H, Tattersfield AE, Chinn S et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J* 1989; 2(10):940-945.
- (6) American Thoracic Society. Standardization of spirometry. *Am.J.Respir.Crit.Care Med* 152:1107-1136. 1995.
- (7) Tee RD, Cullinan P, Welch J, Burge PS, Newman-Taylor AJ. Specific IgE to isocyanates: a useful diagnostic role in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(5):709-715.
- (8) Tee RD, Cullinan P, Welch J, Burge PS, Newman-Taylor AJ. Specific IgE to isocyanates: a useful diagnostic role in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(5):709-715.
- (9) Baur X. Isocyanates. *Clin Exp Allergy* 1991; 21 Suppl 1:241-246.
- (10) 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(7):516-522.
- (11) Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16:53-83.

- (12) Peat JK, Salome CM, Berry G, Woolcock AJ. Relation of dose-response slope to respiratory symptoms in a population of Australian schoolchildren. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(3 Pt 1):663-667.
- (13) Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16:53-83.
- (14) Peat JK, Salome CM, Berry G, Woolcock AJ. Relation of dose-response slope to respiratory symptoms in a population of Australian schoolchildren. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(3 Pt 1):663-667.
- (15) 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(1):8-11.
- (16) Toelle B PJSCMCWA. Toward a definition of asthma for epidemiology. *Am Rev Respir Dis* 146:633-637. 1992.
- (17) Tee RD, Cullinan P, Welch J, Burge PS, Newman-Taylor AJ. Specific IgE to isocyanates: a useful diagnostic role in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(5):709-715.
- (18) Donald J., Apala B., AmyL.K., Brown WE, Lesage J, Jean-Luc Malo. Specific IgG response to monomeric and polymeric diphenylmethane diisocyanate conjugates in subjects with respiratory reactions to isocyanates. *J.Allergy Clin.Immunol.* 103[5,PART1]. 1998.
- (19) Baur X. Immunologic cross-reactivity between different albumin-bound isocyanates. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71(2):197-205.
- (20) Welinder H, Nielsen J, Bensryd I, Skerfving S. IgG antibodies against polyisocyanates in car painters. *Clin Allergy* 1988; 18(1):85-93.
- (21) Zock JP, Doekes G, Heederik D, Van Zuylen M, Wielaard P. Airborne dust antigen exposure and specific IgG response in the potato processing industry. *Clin Exp Allergy* 1996; 26(5):542-548.
- (22) Cartier A, Grammer L, Malo JL, Lagier F, Ghezzi H, Harris K et al. Specific serum antibodies against isocyanates: association with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84(4 Pt 1):507-514.
- (23) Bernstein DI, Cartier A, Cote J, Malo JL, Boulet LP, Wanner M et al. Diisocyanate antigen-stimulated monocyte chemoattractant protein-1 synthesis has greater test efficiency than specific antibodies for identification of diisocyanate asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(4):445-450.

- (24) Cartier A, Grammer L, Malo JL, Lagier F, Ghezze H, Harris K et al. Specific serum antibodies against isocyanates: association with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84(4 Pt 1):507-514.
- (25) Zock JP, Doekes G, Heederik D, Van Zuylen M, Wieldaard P. Airborne dust antigen exposure and specific IgG response in the potato processing industry. *Clin Exp Allergy* 1996; 26(5):542-548.
- (26) Lee D, Edwards RG, Dewdney JM. Measurement of IgG subclasses in the sera of laboratory workers exposed to rats. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988; 87(2):222-224.
- (27) Middleton's Allergy Principles and Practice. Vol 2[sixth edition].
- (28) Creticos PS. Immunotherapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83(2 Pt 2):554-562.
- (29) Okazaki M, Kitani H, Mifune T, Mitsunobu F, Asaumi N, Tanizaki Y et al. Specific IgE, IgG and IgG4 antibodies against house dust mite in patients with bronchial asthma. *Acta Med Okayama* 1991; 45(4):267-273.
- (30) Redlich CA, Stowe MH, Coren BA, Wisnewski AV, Holm CT, Cullen MR. Diisocyanate-exposed auto body shop workers: a one-year follow-up. *Am J Ind Med* 2002; 42(6):511-518.
- (31) Cartier A, Grammer L, Malo JL, Lagier F, Ghezze H, Harris K et al. Specific serum antibodies against isocyanates: association with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84(4 Pt 1):507-514.

## Discussion sur les avantages et limites de cette étude

### Points forts et importance de l'étude

Cette étude est la première portant sur l'évolution des niveaux d'anticorps spécifiques à l'HDI dans une population non exposée auparavant à cet agent. Le fait que les sujets proviennent de plusieurs écoles où l'exposition a lieu dans le cadre d'une activité organisée (i.e., la formation professionnelle en carrosserie automobile) et dans des conditions semblables à celles que l'on retrouve dans l'environnement industriel, rend la population étudiée représentative de la population des sujets qui sont exposés au HDI pour la première fois.

Cette étude prospective est innovatrice en ce qu'elle a permis de :

- faire l'analyse des anticorps spécifiques aux HDI et de la réactivité bronchique chez des sujets en bonne santé et dans la toute première étape de l'exposition au HDI dans le cadre d'une formation professionnelle en peinture automobile.
- mettre en évidence les tendances de variation des niveaux d'anticorps spécifiques et de la réactivité bronchique après un court temps d'exposition.

Ces résultats apportent de nouvelles informations sur les phénomènes liés au développement de l'AP durant les premiers stades d'exposition qui pourraient être utilisées dans la mise au point de nouveaux algorithmes de dépistage précoce de sujets chez qui l'on soupçonne un AP à l'HDI.

## Limites de l'étude

Malgré les avantages évidents apportés par l'étude de sujets exposés aux isocyanates à la première étape de l'exposition, il y a néanmoins quelques limites inhérentes à cette approche :

- le temps court d'exposition et les faibles différences de temps d'exposition entre sujets constituent une faiblesse de l'étude. Cela est possiblement à l'origine de l'absence de titres d'anticorps considérés « positifs » dans la littérature concernant l'AP aux isocyanates et du faible nombre de sujets avec des changements physiologiques fonctionnels et/ou avec une symptomatologie respiratoire liée au travail. Par conséquent, les associations trouvées doivent être considérées avec précaution et devront être confirmées ultérieurement après une plus longue période d'exposition.

Par ailleurs, d'autres limites proviennent de :

- l'impossibilité de déterminer avec exactitude le niveau d'hyperréactivité à cause de la variabilité des valeurs obtenues par la technique de spirométrie (possibilité d'erreurs de classification au niveau des catégories de réactivité bronchique).
- l'impossibilité de contrôler l'exposition antérieure des sujets en dehors de leurs déclarations faites par questionnaire (possibilité d'inclure dans l'étude des sujets qui ne correspondent pas aux critères d'éligibilité du point de vue de l'exposition antérieure).

La variabilité des résultats obtenus par la technique de spirométrie a fait l'objet d'études méthodologiques et est prise en compte pour déterminer le seuil de

changements considérés cliniquement significatifs ; la subjectivité des informations obtenues par questionnaires constitue cependant une limite connue et généralement acceptée dans ce type d'études. Ces méthodes sont largement utilisées dans le domaine de la recherche en pneumologie et ont déjà été décrites de façon détaillée dans cet ouvrage (section 4.2 ).

### Conclusions et poursuite de l'étude

Dans la présente étude, suite à l'analyse des niveaux d'anticorps IgG et IgE spécifiques à l'HDI, nous avons observé l'existence de valeurs mesurables et parfois assez élevées, même au début de l'exposition. Les causes ne sont pas encore élucidées. Même après un court temps d'exposition (de un à cinq mois), nous avons remarqué une augmentation globale des niveaux d'IgG, en fonction du temps d'exposition, ce qui n'était pas le cas pour les niveaux d'IgE. Également, nous avons trouvé une relation inverse entre le développement de symptômes respiratoires au travail et l'augmentation des titres d'IgG spécifiques. Cependant, l'augmentation des IgG spécifiques n'était pas associée au développement des symptômes de rhinoconjonctivite au travail. La tendance à l'augmentation dans le temps suggère qu'une fois une période suffisamment longue écoulée (exposition de l'ordre d'années), les niveaux d'anticorps pourraient dépasser pour les sujets à risque élevé le seuil de signification clinique - établi à 2 pour les sujets avec un AP confirmé - et devenir des

marqueurs précoces pour l'AP aux isocyanates chez des sujets exposés aux peintures à base d'HDI.

Les sujets ayant participé à cette étude seront rappelés et le suivi sera réalisé à la suite de leur embauche, après au moins six mois de travail dans l'industrie. Une troisième visite est ainsi prévue pour ceux qui ont eu des symptômes et/ou des IgE et/ou IgG élevés, et ce afin de vérifier leur évolution, en utilisant les mêmes tests et investigations cliniques et fonctionnelles.

Nous supposons qu'après une exposition plus longue, nous trouverons des valeurs plus élevées pour les paramètres étudiés. Il reste à vérifier si l'évolution d'IgG et/ou d'IgE va être suffisamment élevée chez ces sujets à risque pour justifier leur utilisation dans le dépistage précoce d'AP.

## **Annexes**

### **1 Questionnaire première visite**

## Santé respiratoire chez les apprentis en carrosserie-automobile

Évaluation de base

**IDENTIFICATION :**

No. d'assurance maladie : \_\_\_\_\_ No. de dossier du projet : \_\_\_\_\_

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

Date de naissance : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Sexe : F...1 M...2 \_\_\_\_  
aa mm jj

Lieu de naissance (Pays) : \_\_\_\_\_  
du père : \_\_\_\_\_ de la mère : \_\_\_\_\_

Nom de l'école/cégep : \_\_\_\_\_

**No de téléphone et adresse personnelle :**

Tél. : \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

\_\_\_\_ No. Rue App. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_ Ville Code postal \_\_\_\_\_

**Autres personnes que nous pouvons contacter :** (un parent par exemple, au cas où nous aurions de la difficulté à vous rejoindre ou que vous auriez déménagé)

(1) Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

No. de téléphone et adresse : Tél. : \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

\_\_\_\_ No. Rue App. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_ Ville Code postal \_\_\_\_\_

(2) Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

No. de téléphone et adresse : Tél. : \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

\_\_\_\_ No. Rue App. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_ Ville Code postal \_\_\_\_\_

Date de l'entrevue: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Nom de l'intervieweur : \_\_\_\_\_  
aa mm jj

QUESTIONNAIRE MEDICAL



Sifflements ou sillements

1. Est-ce qu'il vous est arrivé au cours des 12 derniers mois d'entendre des sifflements ou des sillements dans votre poitrine en respirant?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

Si **NON**, passer à la question 6.

2. Quel âge aviez-vous la première fois que vous avez entendu des sifflements ou des sillements dans votre poitrine en respirant?

\_\_\_\_ ans N/a..88 Nsp..99

3. Est-ce que vos sillements empirent à certaines périodes de l'année?

- Printemps (mars à mai) Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

- Eté (juin à août) Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

- Automne (septembre à novembre) Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

- Hiver (décembre à février) Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

4. Est-ce que cet(ces) épisode(s) de sifflements ou sillements s'est(se sont) produit(s) :

- la nuit Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

- le jour Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

- en faisant des efforts Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

- sans faire d'effort particulier Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

5. Devez-vous prendre parfois des médicaments pour soulager ces sillements? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9

\_\_\_\_

- Lesquels, spécifier : \_\_\_\_\_ N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

Oppression thoracique

6. Est-ce que vous vous éveillez parfois le matin avec une sensation d'oppression ou de serrement dans la poitrine?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

Si **NON**, passer à la question 9.

7. Combien de temps dure habituellement cette oppression ou serrement dans votre poitrine?

Moins de 30 minutes...1 Entre 30 minutes et 1 heure...2 Plus d'une heure...3 N/A...8 Nsp...9 \_\_\_\_



8. Est-ce que cette oppression ou ce serrement est habituellement soulagé par des médicaments (y compris aérosols, inhalateurs ou pilules)?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_

Si OUI, spécifier : \_\_\_\_\_ N/a.8 Nsp.9 \_\_\_\_\_

### Essoufflement

9. Est-ce que dans les 12 derniers mois vous avez eu une crise d'essoufflement (difficulté à respirer)?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_

Si NON, passer à la question 11.

10. Est-ce que cette(ces) crise(s) d'essoufflement s'est(se sont) produite(s) :

- la nuit	Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 _____
- le jour	Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 _____
- en faisant des efforts	Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 _____
- sans faire d'effort particulier	Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 _____

### TOUX

11. Au cours des derniers mois, vous est-il arrivé d'être réveillée la nuit par une crise de toux?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_

### Expectorations

12. Est-ce que vous ramenez habituellement des crachats qui viennent de votre poitrine quand vous vous réveillez le matin?

(Si vous crachez à la première cigarette ou en allant dehors pour la première fois, répondez OUI)

(Si vous crachez seulement pour vous éclaircir la voix, répondez NON)

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_

Si NON, passer à la question 14.

13. Est-ce que vous crachez ainsi presque tous les jours pendant au moins 3 mois chaque année?  
(Note : 3 mois au total, pas nécessairement consécutifs)

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_

Si OUI, depuis combien d'années? \_\_\_\_\_ ans N/a.88 Nsp.99

1. **Quand vous faites de l'exercice ou des efforts violents, ou quand il fait très froid, est-ce qu'il vous arrive :**

- |   |                             |       |
|---|-----------------------------|-------|
| - de vous mettre à tousser pour plusieurs minutes?                                  | Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 | _____ |
| - de vous mettre à avoir des sifflements ou des sillements en respirant?            | Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 | _____ |
| - d'avoir une sensation d'oppression ou de serrement dans la poitrine qui persiste? | Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 | _____ |
| - d'avoir subitement du mal à respirer?   | Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 | _____ |

**Si OUI, spécifier dans quelles circonstances :**

Exercice...1 Efforts violents...2 Froid...3 1 & 2...4 1 & 3...5 \_\_\_\_\_  
 2 & 3 .....6 1 & 2 & 3 .....7 N/a...8 Nsp...9

(Note : le sujet peu spécifier plusieurs circonstances, peu importe à quel item, il a répondu Oui)

15. **Quand vous respirez des odeurs fortes, de la fumée ou de la poussière, est-ce qu'il vous arrive :**

- |   |                             |       |
|---|-----------------------------|-------|
| - de vous mettre à tousser pour plusieurs minutes?                                | Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 | _____ |
| - de vous mettre à avoir des sifflements ou des sillements en respirant?          | Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 | _____ |
| - d'avoir une sensation d'oppression thoracique ou de serrement dans la poitrine? | Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 | _____ |
| - d'avoir subitement du mal à respirer?   | Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 | _____ |

**Si OUI, spécifier dans quelles circonstances :**

Odeurs fortes..1 Fumée..2 Poussière..3 1 & 2...4 1 & 3...5 \_\_\_\_\_  
 2 & 3 .....6 1 & 2 & 3 ..7 N/a.....8 Nsp....9

(Note : le sujet peu spécifier plusieurs circonstances, peu importe à quel item, il a répondu Oui)

16. **Lorsque vous avez un rhume ou la grippe, est-ce qu'il vous arrive habituellement :**

- |  |                             |       |
|--|-----------------------------|-------|
| - de vous mettre à tousser pour plusieurs minutes?                       | Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 | _____ |
| - de vous mettre à avoir des sifflements ou des sillements en respirant? | Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 | _____ |
| - d'avoir une sensation d'oppression ou de serrement dans la poitrine?   | Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 | _____ |
| - d'avoir subitement du mal à respirer?                                  | Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 | _____ |

**17. Quand vous êtes dans un endroit poussiéreux de votre maison, ou avec des animaux (par exemple chiens, chats ou chevaux) ou près de plumes, est-ce qu'il vous arrive :**

- de vous mettre à tousser pour plusieurs minutes? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_
- de vous mettre à avoir des sifflements ou des sillements en respirant? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_
- d'avoir une sensation d'oppression ou de serrement dans la poitrine? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_
- d'avoir subitement du mal à respirer? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_
- d'avoir le nez qui coule ou qui se bouche? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_
- d'avoir une crise d'éternuement? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_
- d'avoir les yeux qui pleurent ou qui démangent? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_
- de vous éveiller la nuit à cause de troubles respiratoires (toux ou sifflements ou essoufflements)? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_
- d'avoir des démangeaisons ou des rougeurs sur la peau? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

**18. Quand vous êtes près des arbres, de l'herbe ou des fleurs ou s'il y a beaucoup de pollen autour de vous est-ce qu'il vous arrive :**

- de vous mettre à tousser pour plusieurs minutes? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_
- de vous mettre à avoir des sifflements ou des sillements en respirant? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_
- d'avoir une sensation d'oppression ou de serrement dans la poitrine? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_
- d'avoir subitement du mal à respirer? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_
- d'avoir le nez qui coule ou qui se bouche? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_
- d'avoir une crise d'éternuement? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_
- d'avoir les yeux qui pleurent ou qui démangent? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_
- de vous éveiller la nuit à cause de troubles respiratoires (toux ou sifflements ou essoufflement) ? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_
- d'avoir des démangeaisons ou des rougeurs sur la peau? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

**Respiration**

19. Parmi les propositions suivantes, quelle est celle qui décrit le mieux **vo**tre respiration?

- je n'ai presque jamais de problèmes de respiration...1
- j'ai régulièrement des problèmes de respiration, mais ils guérissent toujours complètement...2
- je ne respire jamais tout à fait bien...3

N/a.8 Nsp.9 \_\_\_\_\_

**ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX**

29. Avez-vous déjà fait de l'asthme?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_

**Si NON**, passer à la question 35.

30. Un médecin vous a-t-il dit que vous faisiez de l'asthme?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_

31. A quel âge avez-vous eu votre première crise?

\_\_\_\_\_ ans N/a..88 Nsp..99

32. Avez-vous eu une crise dans les 10 dernières années?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_

**Si NON**, passer à la question 35.

33. Avez-vous eu une crise dans les 12 derniers mois?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_

34. Prenez-vous un traitement ou des médicaments (y compris aérosols, inhalateurs ou pilules) pour votre asthme?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_

Lesquels? Spécifier : \_\_\_\_\_

N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_

35. Avez-vous déjà souffert de bronchite chronique?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_

**Si NON**, passer à la question 39.

36. En souffrez-vous toujours?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_

37. Un médecin vous a-t-il dit que vous aviez cette maladie?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_

38. A quel âge avez-vous commencé à en souffrir?

\_\_\_\_\_ans N/a..88 Nsp..99

39. **Avez-vous déjà fait de la fièvre des foins?** (J'entends par ce mot des crises d'éternuements avec le nez bouché ou qui coule, ou qui démange, les yeux qui pleurent ou qui démangent; ces crises arrivent à certaines périodes de l'année).

Oui..1 Non..2 Nsp..9 \_\_\_\_

**Si NON**, passer à la question 41.

Si oui, à quelle(s) période(s) de l'année ?

- Printemps (mars à mai) Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_
- Eté (juin à août) Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_
- Automne (septembre à novembre) Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_
- Hiver (décembre à février) Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

Un médecin vous a-t-il dit que vous faisiez de la fièvre des foins? Oui..1 Non..2 Nsp..9 N/a..8 \_\_\_\_

40. A quel âge l'avez-vous eu pour la première fois? \_\_\_\_ans N/a.88 Nsp.99

41. **Avez-vous déjà fait de l'eczéma?** (J'entends par ce mot un problème de la peau qui devient rose ou rouge, qui s'écaille et qui se produit surtout au pli des coudes, derrière les genoux et parfois derrière les oreilles).

Oui..1 Non..2 Nsp..9 \_\_\_\_

**Si NON**, passer à la question 43.

Un médecin vous a-t-il dit que vous faisiez de l'eczéma? Oui..1 Non..2 Nsp..9 N/a..8 \_\_\_\_

42. A quel âge avez-vous commencé à faire de l'eczéma? \_\_\_\_ans N/a.88 Nsp.99

43. **Avez-vous déjà fait de l'urticaire?** (J'entends par ce mot des plaques rosées et gonflées sur la peau, qui peuvent se produire à n'importe quel endroit du corps et qui causent des démangeaisons ou pas).

Oui..1 Non..2 Nsp..9 \_\_\_\_

**Si NON**, passer à la question 45.

Un médecin vous a-t-il dit que vous faisiez de l'urticaire? Oui..1 Non..2 Nsp..9 N/a..8 \_\_\_\_

44. A quel âge avez-vous commencé à faire de l'urticaire? \_\_\_\_ans N/a.88 Nsp.99

## ALLERGIE

45. **Avez-vous déjà passé des tests cutanés d'allergie?** Oui..1 Non..2 Nsp..9 \_\_\_\_

**Si NON**, passer à la question 47.

46. Y avait-il à votre connaissance des tests positifs ou vous a-t-on dit que vous étiez allergique?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

**ANIMAUX DOMESTIQUES**

47. Avez-vous déjà eu des animaux domestiques à la maison? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

*Si NON* passez à la question 48.

Avez-vous actuellement des animaux domestiques à la maison? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

*Si vous avez ou avez déjà eu des animaux domestiques* à la maison, s'agit-il de:

Chat...1 Chien...2 Oiseaux...3

Autres : spécifier, \_\_\_\_\_ N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

Pendant combien d'années avez-vous eu des animaux domestiques à la maison? \_\_\_\_ ans N/a..88 Nsp..99

(Note : nombre total d'années, pas nécessairement des années consécutives)

**FAMILLE**

48. Le médecin a-t-il déjà dit à un membre de votre famille qu'il souffrait d'une maladie telle que :

	Père	Mère	Frères /soeurs nombre de frère(s) et/ou soeur(s) ____	
	Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9	Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9	Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9	Nbre de F et/ou S affecté(e)s
Fièvre des foies				
Asthme				
Eczéma infantile				
Urticaire				
Bronchite chronique				

**TABAC**!  ettes

48. Avez-vous déjà fumé la cigarette? (NON signifie moins de 20 paquets de cigarettes ou moins de 12 oz. de tabac (ou 8 blagues de tabac ou 400 grammes) au total, ou moins d'une cigarette par jour pendant un an)

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

**Si NON**, passer à la question 54.

49. A quel âge avez-vous commencé à fumer la cigarette régulièrement? \_\_\_\_\_ans N/a.88 Nsp.99

*(régulièrement signifie plus de 20 paquets de cigarettes depuis que vous avez commencé ou plus d'une cigarette par jour pendant un an).*

50. Fumez-vous présentement? (ou jusqu'à il y a un mois) Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

**Si NON**, passez à la question 51.

**Si OUI**, passez à la question 52.

51. Si vous avez arrêté de fumer la cigarette complètement (depuis plus d'un mois), quel âge aviez-vous quand vous avez arrêté?

\_\_\_\_\_ans N/a.88 Nsp.99

52. Combien de cigarettes fumez-vous maintenant (durant le dernier mois) par jour?

\_\_\_\_\_cigarettes/jour N/a.888 Nsp.999

53. À partir du moment où vous avez commencé à fumer la cigarette, combien de cigarettes avez-vous fumé par jour en moyenne?

\_\_\_\_\_cigarettes/jour N/a.888 Nsp.999

**Pipe**

54. Avez-vous déjà fumé la pipe régulièrement?

*(régulièrement signifie plus de 12 oz. de tabac à pipe / ou 8 blagues / ou 400 grammes, durant toute votre vie).*

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

**Cigare**

55. Avez-vous déjà fumé le cigare ou le cigarillo régulièrement?

*(régulièrement signifie plus d'un cigare ou cigarillo par semaine pendant un an).*

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_



**TRAVAIL ANTÉRIEUR EN PEINTURE-AUTOMOBILE**

48. Avez-vous déjà fait de la peinture-automobile? (Dans le cadre d'un emploi antérieur, ou d'un travail d'été ou comme loisir?)

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_

**Si OUI,**

spécifier : emploi antérieur ....1

travail d'été ....2

comme loisir ....3

49. Quand en avez-vous fait pour la première fois? : (année de début) \_\_\_\_\_ N/a..8888 Nsp..9999  
AAAA

50. Pendant combien de temps? \_\_\_\_\_ N/a..88 Nsp..99  
Nbre de mois

51. Quand en avez-vous fait la dernière fois? \_\_\_\_\_ N/a..8888 Nsp..9999  
MM/AAAA

52. Avant cette date (question 51.) pendant combien de temps en avez-vous fait? \_\_\_\_\_ N/a..88 Nsp..99  
Nbre de mois

## **Annexes**

### **2 Questionnaire deuxième visite**

## Santé respiratoire chez les apprentis en carrosserie-automobile et an aéronef

### Visite 2

#### IDENTIFICATION :

No. d'assurance maladie : \_\_\_\_\_ No. de dossier du projet : \_\_\_\_\_

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

Nom de l'école/cégep : \_\_\_\_\_

#### No de téléphone et adresse personnelle : *Si différent*

Tél. : \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
No. Rue App.

\_\_\_\_\_  
Ville Code postal

#### Autres personnes que nous pouvons contacter : *Si différent*

(un parent par exemple, au cas où nous aurions de la difficulté à vous rejoindre ou que vous auriez déménagé)

(1) Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

No. de téléphone et adresse : Tél. : \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
No. Rue App.

\_\_\_\_\_  
Ville Code postal

(2) Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

No. de téléphone et adresse : Tél. : \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
No. Rue App.

\_\_\_\_\_  
Ville Code postal

Date de l'entrevue: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Nom de l'intervieweur : \_\_\_\_\_  
aa mm jj

## QUESTIONNAIRE MEDICAL

### Sifflements ou sillements

1. Est-ce qu'il vous est arrivé, *depuis la dernière visite*, d'entendre des sifflements ou des sillements dans votre poitrine en respirant?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

*Si NON*, passer à la question 5.

2. Avez-vous été essoufflé(e), même légèrement, quand vous aviez ces sillements?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

3. Avez-vous eu ces sillements quand vous n'étiez pas enrhumé(e)?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

4. Est-ce que cet(ces) épisode(s) de sifflements ou sillements s'est(se sont) produit(s) :

-la nuit Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

-le jour Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

-en faisant des efforts Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

-sans faire d'effort particulier Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

### Difficulté à respirer

5. *Depuis la dernière visite*, est-ce que vous vous éveillez parfois le matin avec de la difficulté à respirer?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

### Oppression thoracique

6. Est-ce que vous vous éveillez parfois le matin avec une sensation d'oppression ou de serrement dans la poitrine?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

### Essoufflement

7. *Depuis la dernière visite*, est-ce que vous avez eu une crise d'essoufflement?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

*Si NON*, passer à la question 9.

8. Est-ce que cette(ces) crise(s) d'essoufflement s'est(se sont) produite(s) :

-la nuit Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

-le jour Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

-en faisant des efforts Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

-sans faire d'effort particulier Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

**Toux**

9. *Depuis la dernière visite, vous est-il arrivé d'être réveillé(e) la nuit par une crise de toux?*

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

**Causes de problèmes respiratoires**

10. *Quand vous faites de l'exercice ou des efforts violents, ou quand il fait très froid, est-ce qu'il vous arrive :*

- de vous mettre à tousser pour plusieurs minutes? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

- de vous mettre à avoir des sifflements ou des sillements en respirant?  
Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

- d'avoir une sensation d'oppression thoracique ou de serrement dans la poitrine qui persiste?  
Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

- d'avoir subitement du mal à respirer? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

*Si OUI, spécifier dans quelles circonstances :*

Exercice...1 Efforts violents...2 Froid...3 1 & 2...4 1 & 3...5 \_\_\_\_\_  
2 & 3 .....6 1 & 2 & 3 .....7 N/a...8 Nsp...9

(Note : le sujet peu spécifier plusieurs circonstances, peu importe à quel item, il a répondu **Oui**)

11. *Quand vous respirez des odeurs fortes, de la fumée ou de la poussière, est-ce qu'il vous arrive :*

- de vous mettre à tousser pour plusieurs minutes? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

- de vous mettre à avoir des sifflements ou des sillements en respirant?  
Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

- d'avoir une sensation d'oppression thoracique ou de serrement dans la poitrine?  
Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

- d'avoir subitement du mal à respirer? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

*Si OUI, spécifier dans quelles circonstances :*

Odeurs fortes..1 Fumée..2 Poussière..3 1 & 2...4 1 & 3...5 \_\_\_\_\_  
2 & 3 .....6 1 & 2 & 3 ..7 N/a.....8 Nsp....9

(Note : le sujet peu spécifier plusieurs circonstances, peu importe à quel item, il a répondu **Oui**)

12. Depuis la dernière visite, avez-vous eu une crise d'asthme?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

*Si NON, passer à la question 14.*

13. Avez-vous pris des médicaments pour l'asthme, depuis la dernière visite?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

14. Avez-vous eu des allergies nasales, y compris la ``fièvre de foin``, depuis la dernière visite?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

### CIGARETTES

15. Depuis la dernière visite, avez-vous changé vos habitudes concernant les cigarettes?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

*Si NON, passer à la question 16*

- fumez-vous présentement? (ou jusqu'à il y a un mois)  
(NON signifie moins d'une cigarette par jour)

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

- avez-vous arrêté de fumer la cigarette complètement?

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

- combien de cigarettes fumez-vous maintenant par jour?

cigarettes/jour \_\_\_\_\_ N/a..888 Nsp..999

### TRAVAIL

16. À quelle date avez-vous commencé (et fini) le bloc de peinture?

Date de début: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
aa mm jj

Date de fin: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
aa mm jj

Combien d'heures passiez-vous par jour au Centre de formation durant le bloc de peinture? \_\_\_\_ hrs

Avez-vous été absent pendant plus d'une semaine durant le bloc de peinture?

Oui..1 Non..2 N/a..8

*Si OUI, pendant combien de temps : \_\_\_\_\_ Jours N/a..888 Nsp..999*

17. Durant le bloc de peinture, quels sont les secteurs de travail, et combien de temps y passiez-vous par jour?

<i>Secteurs/Activité</i>		<i>Combien de temps par jour?</i>
Chambre à peinture	Oui..1 Non..2	$\frac{3}{4}$ du temps..1 $\frac{1}{2}$ du temps.. 2 $\frac{1}{4}$ du temps..3 < $\frac{1}{4}$ du temps..4 _____ min./hrs
Préparation à la peinture	Oui..1 Non..2	$\frac{3}{4}$ du temps..1 $\frac{1}{2}$ du temps.. 2 $\frac{1}{4}$ du temps..3 < $\frac{1}{4}$ du temps..4 _____ min./hrs
Salle de mélange	Oui..1 Non..2	$\frac{3}{4}$ du temps..1 $\frac{1}{2}$ du temps.. 2 $\frac{1}{4}$ du temps..3 < $\frac{1}{4}$ du temps..4 _____ min./hrs
Atelier de débosselage	Oui..1 Non..2	$\frac{3}{4}$ du temps..1 $\frac{1}{2}$ du temps.. 2 $\frac{1}{4}$ du temps..3 < $\frac{1}{4}$ du temps..4 _____ min./hrs
autres, spécifier		$\frac{3}{4}$ du temps..1 $\frac{1}{2}$ du temps.. 2 $\frac{1}{4}$ du temps..3 < $\frac{1}{4}$ du temps..4 _____ min./hrs
_____		$\frac{3}{4}$ du temps..1 $\frac{1}{2}$ du temps.. 2 $\frac{1}{4}$ du temps..3 < $\frac{1}{4}$ du temps..4 _____ min./hrs
_____		$\frac{3}{4}$ du temps..1 $\frac{1}{2}$ du temps.. 2 $\frac{1}{4}$ du temps..3 < $\frac{1}{4}$ du temps..4 _____ min./hrs

18. Lors de votre travail durant le bloc de peinture, vous arrivait-il d'avoir :

- des picotements oculaires? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_
- des larmoiements? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_
- des rougeurs oculaires? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_
- des écoulements nasaux? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_
- une congestion nasale? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_
- des éternuements? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_
- une éruption, des rougeurs ou  
des picotements sur la peau? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_
- de l'essoufflement? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_
- de la toux? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_
- des sifflements dans la poitrine? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_

**Si OUI à un des articles de la question précédente, est-ce que ces problèmes à votre travail s'améliorent ou disparaissent en fin de semaine ou en vacances?**

Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_\_

Si OUI, en combien de jours? \_\_\_\_\_ Jours, N/a..88 Nsp..99

19. Port d'un masque

Est-ce que vous portez un masque lorsque vous faites de la peinture ? Oui..1 Non..2 N/a..8 Nsp..9 \_\_\_\_

<i>Type de masque</i>	<i>Activité durant laquelle vous portez ce masque</i>	<i>Est-ce que vous le portez toujours?</i>
_____	_____	Toujours...1 Souvent...2 À l'occasion...3 Rarement...4 Très rarement...5 N/a...8 Nsp...9 ____
_____	_____	Toujours...1 Souvent...2 À l'occasion...3 Rarement...4 Très rarement...5 N/a...8 Nsp...9 ____
_____	_____	Toujours...1 Souvent...2 À l'occasion...3 Rarement...4 Très rarement...5 N/a...8 Nsp...9 ____
_____	_____	Toujours...1 Souvent...2 À l'occasion...3 Rarement...4 Très rarement...5 N/a...8 Nsp...9 ____

**Exemples : cagoule – masque pour la bouche avec cartouches**

## **Annexes**

### **3 Formulaire de consentement**

Natural history and prognostic value of the presence  
of specific IgE and IgG antibodies to isocyanates  
in apprentices starting exposure to isocyanates

Histoire naturelle et valeur pronostique des anticorps IgE et IgG aux isocyanates  
chez les étudiant(e)s en carrosserie automobile

**Formulaire d'information et de consentement**

**Chercheurs responsables:**

Denyse Gautrin, PhD et Jean-Luc Malo, MD, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal,  
Université de Montréal

**Introduction et objectifs**

Un projet de recherche sur l'état allergique et la santé respiratoire des étudiant(e)s en contact avec les peintures contenant des polyuréthanes ou isocyanates dans le cadre d'un cours en carrosserie sera réalisé dans plusieurs institutions offrant des cours de formation dans cette profession. Cette étude sera effectuée par une équipe comprenant des chercheurs de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal.

Plusieurs études ont démontré que les peintres exposés aux peintures contenant des polyuréthanes ou isocyanates sont à risque de développer de l'asthme. On pense que l'asthme est causé et est précédé par le développement d'une "allergie" aux polyuréthanes. Cette allergie peut maintenant être évaluée par la mesure d'anticorps spécifiques dans le sang. La plupart des études antérieures ont porté sur des travailleurs qui avaient déjà été en contact avec les peintures, ce qui rend difficile de conclure dans quelle mesure les problèmes de santé étaient dus à l'exposition aux peintures. En effet, dans ces études, l'état de santé et l'état allergique avant de commencer le travail comme peintre n'étaient pas connus. L'intérêt de notre étude longitudinale chez de nouveaux étudiants en carrosserie est de pouvoir évaluer la santé respiratoire et l'état allergique avant et durant le contact avec les peintures.

Nous espérons recruter 300 étudiants. Cette étude permettra d'évaluer les effets de l'exposition aux peintures utilisées en carrosserie automobile sur la santé respiratoire, en particulier sur le développement de l'asthme. Nous tenterons également de déterminer la fréquence de l'allergie aux polyuréthanes et si le développement de cette allergie précède le développement de symptômes respiratoires. Si tel était le cas, une prise de sang permettant de détecter cette allergie pourrait servir de test de dépistage pour l'asthme aux polyuréthanes.

**Déroulement de l'étude**

Des tests auront lieu à votre centre de formation professionnelle au début du programme et à la fin. Aussi, dans certains cas, c'est-à-dire pour les étudiant(e)s qui auront développé une allergie aux polyuréthanes, ces tests seront proposés sur une base annuelle pour trois ans par la suite. Ils seront administrés par une infirmière et une technicienne expérimentées.

Votre participation consistera à :

- répondre à un court questionnaire sur des symptômes oculaires, nasaux et respiratoires, sur votre exposition actuelle au Centre de formation professionnelle et sur votre consommation de tabac.

- passer un test de la fonction respiratoire et un test à la méthacholine ; la méthacholine est une substance qui a pour effet d'entraîner un rétrécissement passager des voies respiratoires chez des personnes dont les bronches sont hypersensibles. Ce test permettra d'évaluer l'état de vos bronches et de vérifier si vous êtes sujet à faire de l'asthme.

- faire faire une prise de sang pour vérifier si vous avez développé une allergie aux polyuréthanes.

Pour l'ensemble de ces tests, il faut prévoir de 30 à 45 minutes.

### **Risques et Inconvénients**

Le test à la méthacholine a été utilisé très fréquemment dans des milieux en dehors de l'hôpital et ne présente pas de danger selon notre expérience; toute induction d'hyperexcitabilité bronchique est réversible avec l'administration d'un bronchodilatateur.

La prise de sang peut causer temporairement un petit hématome ("bleu") au site de la piqure.

### **Avantages**

À titre individuel les avantages que vous pourrez retirer de cette étude sont une meilleure connaissance de votre santé respiratoire avant et après la fin de votre cours en carrosserie automobile. Si le test sanguin mesurant l'allergie aux polyuréthanes semble un test satisfaisant pour dépister précocément l'asthme et que ce test montre une allergie aux polyuréthanes dans votre cas, l'on vous proposera sur une base annuelle une évaluation de votre santé respiratoire.

### **Confidentialité**

Tous les renseignements que vous fournirez, ainsi que les résultats des tests seront confidentiels. Les informations permettant de vous identifier (votre nom, le nom de votre institution) seront codées. Seul le personnel de notre équipe directement impliqué dans ce projet connaîtra le code. Vous recevrez vous-même les résultats des tests. Le centre de formation professionnelle que vous fréquentez ne recevra pas les résultats individuels. Nous présenterons au centre uniquement des résultats sous une forme globale pour l'ensemble des sujets participants, c'est à dire sous forme de pourcentages ou de moyennes. Dans toutes les communications internes ou externes

des résultats votre anonymat sera respecté ainsi que celui de l'établissement que vous fréquentez. Vous pourrez si vous le désirez, montrer vos résultats à votre médecin. Si les tests suggèrent qu'il serait souhaitable pour vous d'avoir un examen médical, nous vous référerons à un pneumologue.

#### **Droit au retrait et refus de participer**

Votre participation est entièrement volontaire. Vous serez libre de vous retirer de l'étude sans que vous n'ayez à le justifier. Votre refus de participer n'entraînera pas de préjudice pour vous dans vos relations avec le personnel du programme de formation ni de l'établissement où vous êtes inscrit(e).

#### **Personnes à contacter**

Si vous désirez des informations complémentaires, n'hésitez pas à communiquer avec Denyse Gautrin, au (514) 338-2222, poste 2568, à l'Hôpital du Sacré-Coeur ou Jean-Luc Malo, au (514) 338-2796.

---

Denyse Gautrin, PhD

---

Jean-Luc Malo, MD

**Santé respiratoire et allergie aux polyuréthanes chez les étudiant(e)s  
en carrosserie automobile**

**Chercheurs responsables:**

**Denyse Gautrin, PhD, Jean-Luc Malo, md , Hôpital du Sacré-Coeur de  
Montréal, Université de Montréal**

**Formulaire de consentement**

Je reconnais qu'on a répondu à toutes mes questions. Il est convenu que je recevrai copie de ce document. J'accepte librement de participer à l'étude. Je peux me retirer de l'étude à n'importe quel moment en faisant connaître ma décision à l'un des chercheurs ou à l'un de leurs assistants.

Participant

No. Carte étudiant : \_\_\_\_\_

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

Signature : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Témoïn

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

Signature : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Parent ou tuteur (si moins de 18 ans) J'accepte que mon enfant participe à cette étude et j'atteste qu'il ne s'y oppose pas

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

Signature : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Témoïn

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

Signature : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Responsable de l'étude

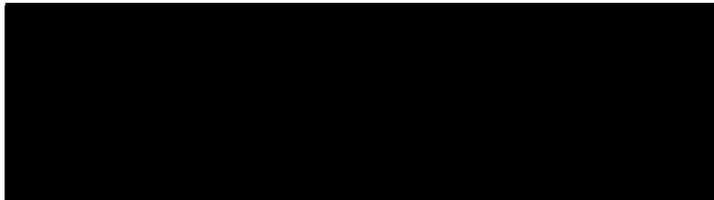
Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

Signature : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## Curriculum vitae

# CURRICULUM VITAE

DRAGOS MIRCEA CLAUDIU



## FORMATION, CERTIFICATS ET LICENCES

- 2002- - Maîtrise en Sciences Biomédicales, Faculté de médecine Université de Montréal
- 2000-2001 - cours du Diplôme d'études approfondies (D.E.A.) de SANTE PUBLIQUE, option BIOSTATISTIQUE (3ème cycle d'études médicales, niveau Bac+5), Faculté de Médecine de Kremlin-Bicêtre, Université PARIS XI , avec un stage à l'Unité de Biostatistique de l'Institut CURIE de Paris avec sujet de travail sur l'analyse de concordance entre radiologues dans la lecture des mammographies dans le dépistage et le suivi du cancer du sein (interrompu pour raison d'immigration au Québec)
- 1998-2000 - Cours de la Maîtrise de Sciences Biomédicales (M.S.B.M.), Faculté de Médecine de Kremlin-Bicêtre, Université PARIS XI
- 2000 - Certificat C2 de Méthodes des Recherches Cliniques et Epidémiologiques de la Maîtrise de Sciences Biomédicales (M.S.B.M.) – Faculté de Médecine de Kremlin Bicêtre, Université PARIS XI
- 1999 - Certificat C1 de Biostatistique, Informatique et Modélisation de la Maîtrise de Sciences Biomédicales (M.S.B.M.) – Faculté de Médecine de Kremlin Bicêtre, Université PARIS XI
- 1997 - Diplôme et Licence de Docteur-Médecin de Médecine Générale - Faculté de Médecine Générale “ I.HATEGAN ”, Université de Médecine et de Pharmacie de Cluj
- 1990 - Diplôme de Baccalauréat - Lycée de Mathématique et Physique Satu Mare

## ACTIVITES PROFESSIONNELLES

- Stage à l'Axe de recherche en santé respiratoire, Centre de recherche, Hôpital de Sacré-Cœur de Montréal, travail sur l'étude prospective sur les IgE et les IgG spécifiques au diisocyanate d'hexaméthylène, les symptômes respiratoires au travail et la réactivité bronchique chez des apprentis en peinture-automobile
- 2000-2001 - Stages du DEA Santé Publique : logiciel STATA à l'Unité 292 de l'INSERM de Kremlin Bicêtre (France)  
et participation au travail sur "L'analyse de concordance entre radiologues dans la lecture de mammographies dans le dépistage et le suivi du cancer du sein " à l'Unité de Biostatistique de l'Institut Curie de Paris (France)
- 1999-2000 - Médecin stagiaire au Département d'informatique et biostatistique médicale de l'Hôpital Henri Mondor de Créteil (France)
- 1998-1999 - Stage de SAS sous UNIX à l'Unité 292 de l'INSERM de Kremlin Bicêtre (France)
- 1998 - Représentant médical régional - Société de distribution Pluripharm (Roumanie) pour la compagnie Bristol-Meyers-Squibb et les Laboratoires UPSA
- 1997-1998 - Médecin généraliste stagiaire – Centre Hospitalier Universitaire de Cluj Napoca – Services Médecine interne, Chirurgie, Gynécologie -Obstétrique, Pédiatrie

## CONNAISSANCES INFORMATIQUES

- Systèmes d'exploitation : WINDOWS, UNIX
- Logiciels d'applications : Microsoft Office:WORD, EXCEL, ACCES, POWERPOINT
- Logiciels statistiques : SPSS.10 , S Plus, SSP, SAS sous Windows, SAS sous UNIX, EPIINFO (Statcalc et Analysis), STATA (bases), STATISTICA
- Programmation : Langage BASIC, progiciel SAS, S Plus
- Multimédia : Messagerie Internet, Logiciel « Adobe Photoshop 5 »

## LANGUES CONNUES

Français, Anglais, Roumain

## PUBLICATIONS ET PRÉSENTATIONS

### Ouvrages

Le Magnésium dans la biologie et la pathologie humaine, Prof. NICOLAE MIU et Acad. GHEORGHE DRAGATOIU, La Maison de science, Cluj Napoca, 2000  
Auteur du chapitre Le Magnésium et le stress ( p.235-245).

Participation au travail sur "L'analyse de concordance entre radiologues dans la lecture de mammographies dans le dépistage et le suivi du cancer du sein " à l'Unité de Biostatistique de l'Institut CURIE de Paris (France) 2000-2001

### Articles

Dragos Mircea C, Gautrin Denyse, Malo Jean-Luc.  
IgE et IgG spécifiques au diisocyanate d'hexaméthylène, symptômes respiratoires au travail et réactivité bronchique chez des apprentis en peinture-automobile : une étude prospective  
Article inclus dans la thèse de Maîtrise de Sciences Biomédicales– (article à soumettre).

### Présentations

Dragos MC, Gautrin D, Malo J-L.  
Specific IgG and IgE to Hexamethyl Diisocyanate (HDI) among Car-Painting Apprentices at Risk of Developing Occupational Asthma (OA).  
Annual meeting - American Thoracic Society, May 2004, Orlando, USA.  
American Journal Respir. Crit. Care Med., 2004.

Dragos MC, Gautrin D, Malo J-L.  
Les IgG et IgE spécifiques au diisocyanate d'hexaméthylène (HDI) chez des apprentis en peinture à risque de développer de l'asthme professionnel (AP)  
Réunion annuelle conjointe APPQ, STQ et RSR du FRSQ, Québec, novembre 2003.  
Can Respir J. 2004.

Dragos, Mircea C. Denyse Gautrin, Jean-Luc Malo.  
Les IgG et IgE spécifiques aux isocyanates chez des apprentis en carrosserie automobile à risque de développer de l'asthme professionnel.  
Journée de la recherche, Centre de Recherche, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 23 mai 2003.

## **B O U R S E S**

- 2003- - Bourse de recherche (American Chemistry Council et Fondation J.A. de Sève) Axe de recherche en santé respiratoire, Centre de recherche de l'hôpital du Sacré-Coeur
- 2000-2001 - Bourse de D.E.A. (montant 22 698 FF +1250 FF complément), niveau BAC+5, Université Paris XI , France, offerte par le Ministère de l'Education Nationale et de la Science
- 1991-1997 - Bourse de mérite pour les études, Faculté de Médecine Générale "I.HATEGAN", Université de Médecine et de Pharmacie de Cluj-Napoca

