

M/S : médecine sciences

L'expectoration induite, outil de diagnostic de l'asthme professionnel

Catherine Lemière and Jean-Luc Malo

Volume 22, Number 6-7, juin-juillet 2006

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/013499ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences et Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)

1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Lemière, C. & Malo, J. (2006). L'expectoration induite, outil de diagnostic de l'asthme professionnel. *M/S : médecine sciences*, 22, (6-7), 595-600.

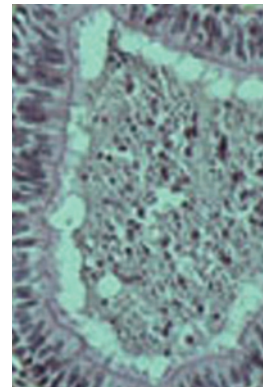
Article abstract

The diagnosis of occupational asthma relies mainly on the demonstration of changes in airway calibre and airway responsiveness after exposure to occupational agents in the laboratory or at the workplace. However, spirometry or peak expiratory flow measurements may be open to misinterpretation when they are not performed optimally. As in non-occupational asthma, airway inflammation is one of the main characteristics of occupational asthma. Induced sputum, a non invasive method to assess airway inflammation, has been successfully used in the management of asthma. This article reviews the studies that have investigated and characterized the changes in sputum cell counts occurring in subjects with occupational asthma after exposure to occupational agents in the laboratory or at the workplace in order to assess the place of induced sputum in the investigation of occupational asthma. It also reviews the use of induced sputum during the follow-up of workers with occupational asthma after removal from exposure. This article also describes a new condition identified thanks to the use of induced sputum : occupational eosinophilic bronchitis. In conclusion, induced sputum is a useful tool in the investigation of occupational asthma. Its use on a regular basis in the investigation of occupational asthma also allows for the possibility of diagnosis of overlooked conditions such as occupational eosinophilic bronchitis. Its role in the surveillance of workers at risk to develop occupational asthma remains to be determined.

> Le diagnostic de l'asthme professionnel (AP) repose essentiellement sur la mise en évidence de changements fonctionnels respiratoires consécutifs à une exposition à des agents présents en milieu de travail. L'expectoration induite permet d'évaluer de façon répétée l'inflammation bronchique de la plupart des sujets victimes d'un AP. Ceux-ci présentent, pour la plupart, une éosinophilie bronchique lors de l'exposition à l'agent causal de leur AP. Cette éosinophilie disparaît ou diminue quand les sujets ne sont plus exposés à l'agent qui induit l'AP. Elle se manifeste également lorsque ces patients sont exposés en laboratoire à l'agent professionnel en cause. La persistance d'une inflammation bronchique chez les sujets atteints d'AP, que l'on a soustraits à l'agent à l'origine de leur maladie, pourrait être un facteur de mauvais pronostic. Le recours à l'expectoration induite est, à notre point de vue, un outil utile dans le diagnostic et le suivi de l'AP. Son rôle dans la surveillance de travailleurs à risque d'être victime de l'AP reste cependant à être déterminé. <

L'expectoration induite, outil de diagnostic de l'asthme professionnel

Catherine Lemière, Jean-Luc Malo



Université de Montréal,
Service de pneumologie
et Axe de recherche en santé
respiratoire, Hôpital
du Sacré-Cœur de Montréal,
5400, boulevard Gouin Ouest,
Montréal (Québec),
H4J 1S9 Canada.
catherine.lemiere@umontreal.ca

nels : « L'asthme est une maladie dont la sévérité est variable ; elle se caractérise par une hyperexcitabilité de la trachée et des bronches en réponse à une variété de stimulus ; elle se manifeste par un rétrécissement diffus des bronches se corrigeant soit spontanément soit après traitement [2].

À partir des années 70, les recherches consacrées à l'asthme s'éloignent des préoccupations physiologiques d'ordre mécanique et s'efforcent plutôt de cerner et de comprendre la physiopathologie de la maladie, c'est-à-dire la nature de l'inflammation bronchique et son effet sur la contraction du muscle bronchique responsable du « bronchospasme ». La cascade inflammatoire de l'asthme est aujourd'hui en partie élucidée, elle a pour acteurs les cellules sanguines (lymphocytes, éosinophiles, mastocytes, polynucléaires...) et comme agents les médiateurs du système immunitaire (histamine, leucotriènes, cytokines...) [3]. Actuellement, l'attention des chercheurs se concentre sur les conséquences cicatricielles (remodelage bronchique) de l'inflammation. Conformément aux protocoles de recherche, l'inflammation bronchique est évaluée par des lavages bronchoalvéolaires et des biopsies bronchiques effectués à l'aide de bronchoscope flexible : cette méthode avec les années est devenue facile et sans complications

L'asthme : de la définition clinique et fonctionnelle au concept physiopathologique

En 1959 [1] et 1962 [2], des conférences et des documents de consensus proposaient des définitions pour ce qu'il est convenu d'appeler les maladies pulmonaires obstructives chroniques, c'est-à-dire celles qui causent un ralentissement du débit de l'air lors de l'expiration forcée. Cette période correspond aux heures de gloire de la physiologie respiratoire qui a doté les cliniciens d'indices fonctionnels pour quantifier l'obstruction pulmonaire et qui a révélé les mécanismes physiques (intra- et extra-bronchiques) à la source de la diminution du débit expiratoire. La définition proposée pour l'asthme comprenait alors des éléments cliniques et fonction-

Article reçu le 8 mars 2006, accepté le 10 mai 2006.

significatives [4]. Cependant, depuis la mise en place de la méthode de l'expectoration induite [5, 6] l'évaluation physiopathologique sert à la fois au diagnostic et au traitement. En effet, le pourcentage d'éosinophiles que contient l'expectoration induite peut être utilisé pour surveiller l'évolution de la maladie et modifier son traitement avec un meilleur rendement que celui offert par l'emploi des indices fonctionnels traditionnels [7].

Méthodes d'évaluation de l'inflammation bronchique

L'inflammation bronchique peut être évaluée au moyen de deux méthodes, celle de la mesure du NO expiré [8] dont il ne sera pas question dans cet article, bien qu'elle soit utilisée dans l'AP [9], et celle de l'expectoration induite. Durant les années 90, la méthodologie de l'expectoration induite a été mise au point et standardisée [5, 6]. Il s'agit d'un test qui consiste à faire expectorer les sujets à l'aide d'une nébulisation de solution saline hypertonique. L'expectoration recueillie qui contient des cellules d'origine bronchique est ensuite filtrée, traitée et analysée. Des lames sont préparées à l'aide d'une centrifugeuse (Cytospin®), ce qui permet d'obtenir un compte cellulaire total et différentiel de la cellularité bronchique après avoir effectué une coloration de Wright. Des techniques d'immunohistochimie ou d'hybridation *in situ* peuvent également être pratiquées sur les lames d'expectoration. Certains médiateurs de l'inflammation peuvent aussi être mesurés dans le surnageant de l'expectoration. Des auteurs ont montré une corrélation satisfaisante entre le pourcentage d'éosinophiles contenus dans le lavage bronchoalvéolaire et celui observé dans l'expectoration induite [10]. En revanche, la corrélation obtenue avec les biopsies bronchiques est un peu moins nette [10].

Le défaut principal de cette méthode tient à l'impossibilité d'obtenir un spécimen valable dans à peu près 20 % des cas [11] ; s'ajoute aussi la durée du procédé : ensemble, le traitement de l'échantillon, la coloration et la lecture des lames exigent environ une heure et demie. De plus, le traitement de l'échantillon doit être effectué dans les deux heures. Ce laps de temps peut être étendu à neuf heures si le spécimen est réfrigéré [12].

L'asthme au travail et l'asthme professionnel

Environ 10 % des sujets dont l'asthme commence à l'âge adulte déclarent que leurs symptômes sont plus prononcés au travail, ils présentent donc de l'asthme au travail, telle est l'expression consacrée pour désigner cette affection. De cette proportion, environ le quart ou le tiers souffrent d'AP, c'est-à-dire un asthme causé par un produit présent dans le milieu professionnel [13, 14]. Les agents déclencheurs de l'AP appartiennent à la famille large des protéines (farine, animaux de laboratoire, fruits de mer...) qui induisent une sensibilisation allergique de type IgE, semblable à celle incriminée dans l'asthme allergique commun, ou bien il s'agit de produits chimiques (polyuréthanes, émanations de soudure, acrylates...) dont le mécanisme de sensibilisation allergique demeure le plus souvent inconnu (voir www.asthme.csst.qc.ca).

Bien que le diagnostic de l'AP repose sur différentes méthodes, celle qui est considérée comme le test de référence consiste à exposer le travailleur à un agent susceptible de déclencher une crise et présent dans le milieu professionnel : des tests fonctionnels respiratoires permettent de constater et de mesurer la réaction ; des tests biologiques mettent en évidence l'inflammation bronchique [14]. Ces tests sont le plus souvent effectués dans un laboratoire hospitalier. Il est également possible d'évaluer le calibre, l'hyperexcitabilité et l'inflammation bronchiques après une période de travail et de comparer les résultats avec ceux obtenus en laboratoire.

Avantage de l'expectoration induite en tant qu'outil du diagnostic de l'asthme professionnel

Il est intéressant de noter que les deux premières études consacrées à la valeur ou à l'analyse de la contribution de l'expectoration induite en tant qu'élément du diagnostic de l'asthme professionnel ont été toutes deux publiées dans le numéro 13 du *European Respiratory Journal* en 1999 [15, 16]. La première présente des résultats enregistrés au moment des tests de provocation bronchique spécifique, et la seconde fait état des résultats enregistrés lors d'une investigation externe, sur les lieux même des activités professionnelles des sujets examinés pendant leur travail puis hors de ces lieux pendant les périodes de congé.

Lors des tests de provocation bronchique spécifiques

La majorité des études ont évalué l'intensité de l'inflammation bronchique après une exposition des sujets en laboratoire à des agents pouvant causer de l'AP. Dans la plupart des cas, une éosinophilie a été observée. Obata *et al.*, auteurs de la première publication, ont à la fois analysé l'expectoration induite et le NO expiré chez 17 sujets ayant subi des tests de provocation bronchique par l'acide plicatique, l'agent causant l'AP au cèdre rouge. Une augmentation des éosinophiles et du NO expiré a été relevée chez les neuf sujets qui ont présenté une réaction asthmatique [15]. En outre, une augmentation des éosinophiles de l'expectoration a été constatée après une exposition à divers agents déclencheurs d'AP de haut et de bas poids moléculaires [17] : farine [18], acarien contaminant le grain [19], isocyanates [18, 20], cèdre rouge [15] ou cyanoacrylate [21]. Cependant, l'examen de l'expectoration de certains sujets exposés aux isocyanates [22, 23] et à la poussière de grain [24], a montré une augmentation du nombre de neutrophiles. Quoi qu'il en soit les facteurs déterminant le type d'inflammation bronchique

sont mal connus. Ainsi, tant le type de réaction inflammatoire que son intensité pourraient dépendre du niveau et de la durée d'exposition à ces agents [23]. D'autres facteurs tel le délai de recueil de l'expectoration après la fin de l'exposition pourraient également expliquer la variabilité de la réponse inflammatoire mesurée. En effet, une exposition aux isocyanates pourrait se traduire par une infiltration initiale des neutrophiles suivie par celles des éosinophiles. Il se peut également, comme le mentionnent Douwes *et al.* [25], qu'une partie des sujets asthmatiques présentent une inflammation neutrophilique prédominante.

Comme pour l'asthme commun, après l'exposition à des allergènes ubiquitaires, les changements de l'expectoration précèdent les changements fonctionnels. Ainsi, après des expositions successives à ces agents, les sujets victimes d'AP présentent d'abord une augmentation d'éosinophiles, d'éotaxine et d'IL-5, on constate ensuite chez eux les changements de calibre bronchique et de réactivité bronchique non spécifique [26] (Figure 1).

Lors de l'examen après une période de temps au travail et hors travail

L'étude de l'inflammation bronchique après une période au travail et hors travail pourrait constituer un outil supplémentaire en vue d'évaluer l'AP. Cependant, jusqu'ici peu de travaux ont considéré l'ajout de l'expectoration induite comparée de l'AP au travail et hors du travail. Les sujets dont l'AP est reconnu présentent dans leurs expectorations une augmentation du pourcentage d'éosinophiles au cours de leurs activités professionnelles ; ce pourcentage diminue quand ils quittent les lieux de leur travail ; ce phénomène n'est pas observé chez les sujets asthmatiques qui n'ont pas d'AP, comme l'ont montré pour la première fois Lemière et ses collaborateurs chez 16 sujets examinés pour AP, dont 10 présentaient un AP confirmé en réaction à des agents variés [16]. Par ailleurs, l'ajout de l'expectoration induite à la mesure répétée des débits de pointe au travail et hors

du travail améliore la spécificité de ce test comparé aux tests de provocation bronchique spécifiques qui servent de référence [27]. En effet, en ajoutant l'information sur la présence d'une éosinophilie de 1 ou 2 % dans l'expectoration recueillie au cours des périodes de travail à l'information obtenue par la lecture des valeurs de débit de pointe seulement, la précision ou l'acuité du diagnostic s'améliore de 18 ou de 27 % selon que le seuil d'éosinophilie est de 1 % ou de 2 %. Dans le cas d'un seuil d'éosinophilie de 1 %, la sensibilité s'améliore aussi de 8 %. De plus, la plupart des sujets avec AP présentent une éosinophilie associée au travail (médiane de 2,8, écart interquartile de 9,1) supérieure à celle relevée hors travail (médiane de 0,5 et écart interquartile de 3,0) ; de leur côté, les asthmatiques sans AP présentent une augmentation des neutrophiles dans leur expectoration (médiane de 59,5 et écart interquartile de 41,6) qui s'atténue quand ils ne sont plus exposés aux agents qui exacerbent leurs symptômes respiratoires (médiane de 37,7 et écart interquartile de 32,3) [27]. Cependant, certaines personnes présentant de l'AP ne présentent pas d'éosinophilie dans leur expectoration qu'elles soient ou non au travail, mais plutôt une neutrophilie. Anees *et al.* ont analysé l'expectoration induite de 38 travailleurs examinés pour possibilité d'AP en réaction à des agents chimiques de faible poids moléculaire. De ce nombre, 14 sujets seulement présentaient une éosinophilie significative ; ils avaient aussi une obstruction et une hyperexcitabilité bronchiques plus marquées [28]. Le taux de neutrophiles était plus élevé dans les deux groupes de sujets (ceux avec et ceux sans éosinophilie significative).

Le cas d'un sujet exposé à l'huile de coupe a illustré une augmentation marquée des neutrophiles au travail se corrigeant après retrait de l'exposition [29]. Ces changements étaient parallèles aux changements de spirométrie et de CP20 (concentration causant une chute de 20 % du volume maximal expiré durant la première seconde d'une expiration forcée [VEMS]).

Outre le profil cytologique, il est instructif d'examiner le surnageant. Park *et al.* ont relevé une augmentation de la métalloprotéinase-9 chez des travailleurs atteints d'AP après qu'ils aient été exposés aux isocyanates ; cette augmentation était même plus marquée que chez des travailleurs avec AP mais soustraits à l'exposition aux isocyanates depuis cinq ans [30]. Enfin, on peut tirer des renseignements utiles de la présence ou non des cytokines comme l'IL-8, l'IL-5 ou l'ECP (*eosinophilic cationic protein*) [17, 31].

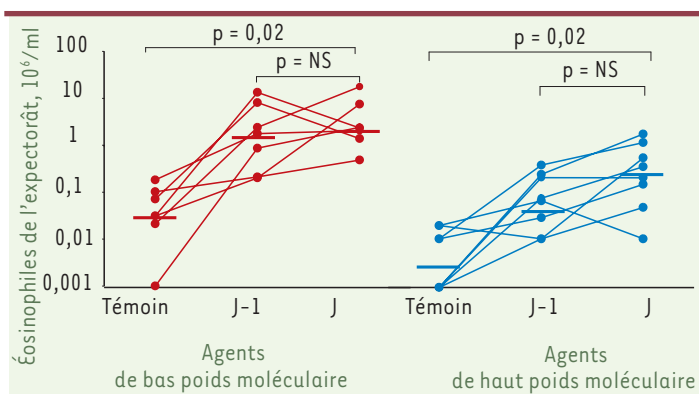


Figure 1. Augmentation précoce de l'éosinophilie bronchique précédant les changements fonctionnels. Le jour précédant la réaction asthmatique survenue au jour J et identifiée par (J-1), il existe une augmentation importante de l'éosinophilie sans changement de VEMS ou d'hyper-réactivité bronchique après exposition à des agents de bas poids et de haut poids moléculaires. Chaque point représente un sujet évalué en trois jours différents (d'après [10]).

L'analyse de l'expectoration induite apparaît donc comme un outil pratique pour améliorer le diagnostic d'AP.

Intérêt de l'expectoration induite lors du suivi des travailleurs souffrant d'asthme professionnel

Des études effectuées après 1980 ont montré que les travailleurs souffrant d'AP ne guérissaient pas complètement après avoir été soustraits à l'agent causal. Certes, dans la plupart des cas, les symptômes de l'asthme s'atténuent si le travailleur n'est plus exposé à l'agent causal ; il peut s'aggraver lorsqu'il y reste exposé [32]. Cependant, chez à peu près 75 % des sujets qui cessent d'être exposés, persiste une hyperexcitabilité bronchique ; elle est en général peu prononcée. Cette atteinte pourrait s'expliquer à la fois par la persistance de l'inflammation bronchique et par un remodelage bronchique cicatriciel.

Nous avons évalué l'inflammation bronchique résiduelle à partir de l'examen de l'expectoration induite de près de cent travailleurs ayant un AP causé par des agents variés quelque dix ans après avoir cessé d'être exposé à ces agents. Le *Tableau I* présente des données tirées de

notre publication [33]. Nous avons défini trois groupes de sujets : ceux apparemment guéris selon les critères fonctionnels (normalisation du calibre et de l'excitabilité bronchiques), ceux améliorés (élévation significative du seuil d'excitabilité bronchique) et ceux non améliorés. La majorité des sujets guéris du point de vue fonctionnel sont aussi guéris du point de vue inflammatoire puisque les taux d'éosinophiles et de neutrophiles demeurent dans les limites de la normale. Cependant, certains sujets, même guéris ou améliorés du point de vue fonctionnel, présentent encore une augmentation significative du taux d'éosinophiles dans l'expectoration induite, et certains ont des taux de neutrophiles élevés, témoignant ainsi de la persistance de l'inflammation bronchique. Les sujets des groupes dits guéris et améliorés ont cessé d'être exposés à des agents déclencheurs d'AP depuis plus longtemps et présentaient un asthme moins sévère. De plus, au moment du suivi, on a relevé chez eux des taux plus faibles d'éosinophiles et de neutrophiles que ceux du groupe des non-améliorés. De plus, ces

mêmes groupes comptent des valeurs plus faibles de médiateurs qui exercent un effet sur les neutrophiles (IL-8, MPO) (*Tableau II*). Les taux d'éotaxine sont semblables dans les trois groupes (*Tableau II*), ce médiateur exerçant un effet chimiotactique sur l'éosinophile dans une situation aiguë (test de provocation allergénique) mais non chronique.

Les causes de cette inflammation bronchique résiduelle, plusieurs années après la fin de l'exposition, demeurent hypothétiques et leur signification clinique reste à déterminer. Une telle inflammation résiduelle a également été décrite par Chan-Yeung et ses collaborateurs qui ont examiné des travailleurs victimes d'AP au cèdre rouge après avoir cessé d'être exposés à l'agent causal depuis cinq ans en moyenne [34].

Éosinophiles	Groupe guéri (n = 20)		Groupe amélioré (n = 36)		Groupe non amélioré (n = 28)	
	n	%	n	%	n	%
0 – < 1 %	15	75	29	81	12	43
1 – 1,9 %	2	10	4	11	7	25
2 – 4,9 %	1	5	2	5	3	11
≥ 5 %	2	10	1	3	6	21
valeur médiane du % (IQ)	0,5 (0,95)		0,2 (0,72)		1,0 (3,6)	
Neutrophiles						
	n	%	n	%	n	%
≤ 40 %	11	55	24	67	10	36
41 – 50	0	0	1	3	4	15
51 – 60	5	25	4	11	3	10
≥ 61	4	20	7	19	11	39
valeur médiane du % (IQ)	36,8 (39,8)		28,8 (41,9)		50,9 (42,3)	

Tableau I. Nombre et pourcentage d'éosinophiles et de neutrophiles dans l'expectoration induite de sujets ayant souffert d'asthme professionnel causé par des agents variés. Sujets évalués en moyenne près de 10 ans après la fin de leur exposition à l'agent causant l'asthme professionnel. Trois des 20 sujets guéris et trois des 36 sujets améliorés ont des niveaux d'éosinophiles anormaux (≥ 2%). Les valeurs médianes d'éosinophiles et de neutrophiles sont significativement plus basses dans les groupes guéris et améliorés par rapport au groupe non amélioré (d'après [24]).

Bronchite éosinophilique professionnelle

L'analyse de l'expectoration induite a permis dans le passé d'identifier un état pathologique à l'origine de toux chroniques sans obstruction bronchique ni hyperréactivité bronchique nommée bronchite éosinophilique [35]. L'exposition à certains produits dans les milieux de travail peut également être une cause de bronchite éosinophilique. Cette affection a été initialement observée chez une patiente qui était exposée à des colles à base de cyano-acrylate et de méthacrylate, produits connus pour provoquer de l'AP. Cette patiente se plaignait de dyspnée, d'oppression thoracique, de sifflements et d'une toux sèche persistante : ces symptômes survenaient dans l'atelier où elle travaillait. Ils s'atténuaient nettement au cours des fins de semaine. L'analyse de l'expectoration induite recueillie lors des périodes de travail montrait une éosinophilie importante. Cette éosinophilie disparaissait après retrait du travail sans qu'aucun changement du VEMS ou de la réactivité bronchique ne soit noté durant les périodes d'activités professionnelles. L'exposition au cyanoacrylate en laboratoire provoquait également une éosinophilie bronchique sans changement du VEMS ni de la réactivité bronchique. Cette maladie a été dénommée bronchite éosinophilique professionnelle [36]. Depuis, d'autres auteurs ont décrit cette affection provoquée par d'autres agents professionnels comme le latex [37], les isocyanates [18], la farine [18], la fumée de soudure et le formaldéhyde [21], ainsi que la chloramine [38]. Des critères diagnostiques ont été récemment établis [39]. Il est probable que cette affection soit sous-estimée puisque l'expectoration induite n'est pas systématiquement pratiquée dans

la plupart des centres. Cependant, ce test devrait être effectué lorsque des symptômes respiratoires, en particulier de la toux, sont exacerbés au travail en dépit d'une CP₂₀ et d'un VEMS normaux. Bien que l'on ne sache pas si les sujets atteints de bronchite éosinophilique risquent de développer de l'asthme s'ils restent exposés à l'agent professionnel en cause, il est évidemment préférable d'orienter ces sujets vers un autre milieu professionnel.

Conclusions

Une éosinophilie et une neutrophilie ont été observées dans les expectorations des sujets atteints d'AP après qu'ils avaient été exposés à des agents de haut et de bas poids moléculaire en laboratoire. L'éosinophilie trouvée dans l'expectoration des sujets avec AP diminue ou disparaît après leur retrait des lieux de leur travail. Une neutrophilie a été relevée chez des travailleurs asthmatiques sans AP qui se plaignaient d'une aggravation de leurs symptômes dans leur milieu de travail. Les mécanismes de l'inflammation neutrophilique ne sont pas clairs et requièrent des travaux de recherche supplémentaires pour en comprendre les conséquences. Par ailleurs, la persistance d'une inflammation bronchique malgré la cessation de l'exposition pourrait constituer un facteur de mauvais pronostic chez les sujets atteints d'AP [33, 40].

La bronchite éosinophilique professionnelle représente une entité qui est probablement sous-estimée et devrait être envisagée chez tous les travailleurs qui se plaignent d'une toux chronique en l'absence d'un tableau clinique évident d'asthme dans leur milieu de travail.

En conclusion, bien que les résultats présentés dans ce tour d'horizon méritent d'être confirmés par un plus grand nombre d'études, le recours à l'expectoration induite est, à notre point de vue, une mesure susceptible d'accroître l'efficacité de l'examen clinique et du suivi des patients victimes d'AP. Cette méthode améliore la sensibilité et la précision du diagnostic et permet de mieux évaluer l'ampleur des séquelles attribuables à l'AP quand les sujets ne sont plus exposés aux agents déclencheurs de la maladie. Elle permet aussi de dépister des cas de bronchite éosinophilique sans asthme. Son rôle dans la surveillance de travailleurs qui risquent de présenter de l'AP reste cependant à déterminer. ♦

SUMMARY

Use of induced sputum in the investigation of occupational asthma

The diagnosis of occupational asthma relies mainly on the demonstration of changes in airway calibre and airway responsiveness after exposure to occupational agents in the laboratory or at the workplace. However, spirometry or peak

	Groupe guéri	Groupe amélioré	Groupe non amélioré
IL-8 (pg/ml)			
n	19	29	22
médiane	713,7	660,8	1265,8
IQ	1383,2	797,2	3348,1
MPO (pg/ml)			
n	18	29	22
médiane	560,3	127,1	643,7
IQ	878,7	393,7	1241,6
Éotaxine (pg/ml)			
n	19	29	22
médiane	0,5	0,5	0,4
IQ range	4.7	1.3	1.3

Tableau II. Niveaux de IL-8, MPO et éotaxine dans les trois groupes de sujets. Niveaux d'interleukine 8 (IL-8) et de myéloperoxydase (MPO) mais non d'éotaxine significativement plus faibles dans les groupes guéris et améliorés en comparaison avec le groupe non amélioré (d'après [24]).

expiratory flow measurements may be open to misinterpretation when they are not performed optimally. As in non-occupational asthma, airway inflammation is one of the main characteristics of occupational asthma. Induced sputum, a non invasive method to assess airway inflammation, has been successfully used in the management of asthma. This article reviews the studies that have investigated and characterized the changes in sputum cell counts occurring in subjects with occupational asthma after exposure to occupational agents in the laboratory or at the workplace in order to assess the place of induced sputum in the investigation of occupational asthma. It also reviews the use of induced sputum during the follow-up of workers with occupational asthma after removal from exposure. This article also describes a new condition identified thanks to the use of induced sputum : occupational eosinophilic bronchitis. In conclusion, induced sputum is a useful tool in the investigation of occupational asthma. Its use on a regular basis in the investigation of occupational asthma also allows for the possibility of diagnosis of overlooked conditions such as occupational eosinophilic bronchitis. Its role in the surveillance of workers at risk to develop occupational asthma remains to be determined. ♦

REMERCIEMENTS

C.L. est lauréate d'une bourse de nouveau chercheur des Instituts de Recherche en Santé du Canada.

RÉFÉRENCES

1. Ciba Guest Symposium. Terminology, definition and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959 ; 14 : 286-99.
2. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. Statement by the committee on diagnostic standards for nontuberculous respiratory diseases. *Am Rev Respir Dis* 1962 ; 85 : 762-8.
3. Barnes PJ, Drazen JM. Pathophysiology of asthma. In : Barnes PJ, Drazen JM, Rennard S, Thomson NC, eds. *Asthma and COPD*. Amsterdam : Academic Press, 2002 : 343-59.
4. Elston WJ, Whittaker AJ, Khan LN, et al. Safety of research bronchoscopy, biopsy and bronchoalveolar lavage in asthma. *Eur Respir J* 2004 ; 24 : 375-7.
5. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Efthimiadis A, et al. Indices of airway inflammation in induced sputum : reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154 : 308-17.
6. Fahy JV. A safe, simple, standardized method should be used for sputum induction for research purposes. *Clin Exp Allergy* 1998 ; 28 : 1047-9.
7. Green RH, Brighting CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts : a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 ; 360 : 1715-21.
8. Wechsler ME, Grasemann H, Deykin A, et al. Exhaled nitric oxide in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 2043-7.
9. Piipari R, Piirila P, Keskinen H, et al. Exhaled nitric oxide in specific challenge tests to assess occupational asthma. *Eur Respir J* 2002 ; 20 : 1532-7.
10. Maestrelli P, Saetta M, Di Stefano A, et al. Comparison of leukocyte counts in sputum, bronchial biopsies, and bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 152 : 1926-31.
11. Belda J, Leigh R, Parameswaran K, et al. Induced sputum cell counts in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 475-8.
12. Efthimiadis A, Jayaram L, Weston S, et al. Induced sputum : time from expectoration to processing. *Eur Respir J* 2002 ; 19 : 706-8.
13. Chan-Yeung M, Malo JL. Occupational asthma. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 107-12.
14. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Berstein DI. *Asthma in the workplace*, 3rd ed. New York : Francis and Taylor, 2006.
15. Obata H, Cittrick 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 : 489-95.
16. Lemièrè C, Pizzichini MMM, Balkissoon R, et al. Diagnosing occupational asthma : use of induced sputum. *Eur Respir J* 1999 ; 13 : 482-8.
17. Lemièrè C, Chaboillez S, Malo JL, Cartier A. Changes in sputum cell counts after exposure to occupational agents : What do they mean ? *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107 : 1063-8.
18. DiStefano F, DiGiampaolo L, Verna N, DiGioacchino M. Occupational eosinophilic bronchitis in a foundry worker exposed to isocyanate and a baker exposed to flour. *Thorax* 2006 (sous presse).
19. Alvarez MJ, Castillo R, Rey A, et al. Occupational asthma in a grain worker due to *Lepidoglyphus destructor*, assessed by bronchial provocation test and induced sputum. *Allergy* 1999 ; 54 : 884-9.
20. Maestrelli P, Calcagni PG, Saetta M, et al. Sputum eosinophilia after asthmatic responses induced by isocyanates in sensitized subjects. *Clin Exp Allergy* 1994 ; 24 : 29-34.
21. Yacoub MR, Malo JL, Labrecque M, et al. Occupational eosinophilic bronchitis. *Allergy* 2005 ; 60 : 1542-4.
22. Park HS, Jung KS, Kim HY, et al. Neutrophil activation following TDI bronchial challenges to the airway secretion from subjects with TDI-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 1999 ; 29 : 1395-401.
23. Lemièrè C, Romeo P, Chaboillez S, et al. Airway inflammation and functional changes after exposure to different concentrations of isocyanates. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 110 : 641-6.
24. Park HS, Jung KS, Hwang SC, et al. Neutrophil infiltration and release of IL-8 in airway mucosa from subjects with grain dust-induced occupational asthma. *Clin Exp Allergy* 1998 ; 28 : 724-30.
25. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma : importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002 ; 57 : 643-8.
26. Lemièrè C, Chaboilliez S, Trudeau C, et al. Characterization of airway inflammation after repeated exposures to occupational agents. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 106 : 1163-70.
27. Girard F, Chaboillez S, Cartier A, et al. An effective strategy for diagnosing occupational asthma. Induced sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 170 : 845-50.
28. Anees W, Huggins V, Pavord ID, et al. Occupational asthma due to low molecular weight agents : eosinophilic and non-eosinophilic variants. *Thorax* 2002 ; 57 : 231-6.
29. Leigh R, Hargreave FE. Occupational neutrophilic asthma. *Can Respir J* 1999 ; 6 : 194-6.
30. Park HS, Kim HA, Jung JW, et al. Metalloproteinase-9 is increased after toluene diisocyanate exposure in the induced sputum from patients with toluene diisocyanate-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 2003 ; 33 : 113-8.
31. Krakowiak A, Krawczyk-Adamus P, Dudek W, et al. Changes in cellular and biochemical profiles of induced sputum after allergen-induced asthmatic response : method for studying occupational allergic airway inflammation. *Int J Occup Med Environ Health* 2005 ; 18 : 27-33.
32. Bernstein IL, Keskinen H, Blanc PD, et al. Medicolegal aspects, compensation aspects, evaluation of impairment/disability. In : Bernstein IL, Chan-Yeung M, Bernstein DI, Malo JL, eds. *Asthma in the workplace*, 3rd ed. New York : Francis and Taylor, 2006 : 319-51.
33. Maghni K, Lemièrè C, Ghezzi H, et al. Airway inflammation after cessation of exposure to agents causing occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 169 : 367-72.
34. Chan-Yeung M, Obata H, Dittrick M, et al. Airway inflammation, exhaled nitric oxide, and severity of asthma in patients with western red cedar asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 1434-8.
35. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH. Chronic cough : eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989 : 1346-8.
36. Lemièrè C, Efthimiadis A, Hargreave FE. Occupational eosinophilic bronchitis without asthma : an unknown occupational airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 100 : 852-4.
37. Quirce S, Fernández-Nieto M, de Miguel J, Sastre J. Chronic cough due to latex-induced eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 : 143.
38. Krakowiak AM, Dudek W, Ruta U, Palczynski C. Occupational eosinophilic bronchitis without asthma due to chloramine exposure. *Occup Med (Lond)* 2005 ; 55 : 396-8.
39. Quirce S. Eosinophilic bronchitis in the workplace. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004 ; 4 : 87-91.
40. Paggiaro PL, Vagaggini B, Bacci E, et al. Prognosis of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994 ; 7 : 761-7.

TIRÉS À PART

C. Lemièrè