
BEROEPSASTMA IN BELGIË

Prof. B. Nemery (coord.)
K.U. Leuven

Prof. R. Pauwels
UZ Gent

Prof. D. Piette
ESP-ULB

Prof. O. Vandenplas
UCL - Cliniques Universitaires de Mont-Godinne

INHOUDSTAFEL

| | |
|---|----|
| Inleiding | 1 |
| a. Epidemiologie van beroepsastma in België | 1 |
| b. Individuele socio-economische gevolgen van beroepsastma | 1 |
| c. Pathofysiologie van beroepsastma | 1 |
| d. Gedrag van jonge personen met een risico voor beroepsastma | 1 |
| | |
| 1. Epidemiologie van beroepsastma en socioeconomische gevolgen (UCL) | 3 |
| a. Epidemiologie van beroepsastma in België | 3 |
| b. Socio-economische gevolgen van beroepsastma | 4 |
| | |
| 2. Pathofysiologie van beroepsastma | 7 |
| a. Muismodel voor chemisch geïnduceerd astma (KULeuven) | 7 |
| b. Interactie tussen allergisch astma en blootstelling aan sigarettenrook (UGent) | 11 |
| | |
| 3. Attitude van jongeren tegenover het risico van beroepsastma (ULB) | 13 |
| | |
| Algemeen besluit | 17 |
| | |
| Bijlagen | 18 |

INLEIDING

Beroepsastma is de voornaamste oorzaak van werkgebonden respiratoire aandoeningen in de industrielanden. Meer dan 200 biologische en chemische agentia uit de werkomgeving kunnen astma veroorzaken door immunologische en/of toxische mechanismen. Door de toenemende ontwikkeling van nieuwe technologieën zal het aantal oorzakelijke agentia wellicht nog verder toenemen.

Toch blijven tal van vragen met betrekking tot de epidemiologie, socio-economische consequenties, pathofysiologie en preventie van deze moderne beroepsziekte nog onbeantwoord.

a. Epidemiologie van beroepsastma in België.

Er bestaat geen accurate epidemiologische informatie over het voorkomen van beroepsastma in België. Een eerste doelstelling van dit project bestond er dus in de incidentie na te gaan van beroepsastma door het oprichten van een nationaal 'surveillance' programma, gebaseerd op vrijwillige melding van nieuwe gevallen van beroepsastma door pneumologen, allergologen en bedrijfsartsen.

b. Individuele socio-economische gevolgen van beroepsastma.

Beroepsastma leidt tot substantiële socio-economische gevolgen zowel voor de aangetaste werknemers als voor de samenleving. Zowel in België als in andere landen is de vergoeding voor de slachtoffers vaak onvoldoende. De aandoening leidt immers meestal tot een minimale fysieke ongeschiktheid met daaruit volgend een geringe financiële vergoeding, hoewel de sociale gevolgen gewoonlijk dramatisch zijn (verlies van job). Daarenboven, zijn er geen vergoedingen voorzien voor beroepsastma bij zelfstandigen, van wie sommigen (zoals bakkers, land- en tuinbouwers, schrijnwerkers, pistoolschilders, haarkappers) een verhoogd risico lopen op beroepsastma.

In dit project werd de socio-economische impact van beroepsastma nagegaan bij slachtoffers van beroepsastma.

c. Pathofysiologie van beroepsastma.

De mechanismen en risicofactoren, welke leiden tot allergie, luchtweginflammatie en klinische symptomen van (beroeps)astma zijn nog steeds grotendeels onbekend. Belangrijke vragen, die nog beantwoord moeten worden, hebben betrekking op de rol van gelijktijdige blootstelling aan ingeademde irritantia, de identificatie van chemische respiratoire allergenen en de mogelijke rol van dermale sensitisatie.

Deze vragen werden door experimenteel onderzoek benaderd aan de hand van diermodellen.

d. Gedrag van jonge personen met een risico voor beroepsastma

Om de mogelijke invloed van individuele gedragsfactoren te onderzoeken werden verschillende sociale gedragsmodellen en concepten toegepast om risicoperceptie en het aannemen van een preventief gedrag beter te kennen bij studenten uit het technisch of beroepsonderwijs met een risico voor beroepsastma gedurende hun

laatste opleidingsjaar. Deze jonge mensen werden na hun studies dan verder opgevolgd en vergeleken met controlepersonen.

Uitvoering van het onderzoek

De epidemiologische studies (a/ epidemiologie van beroepsastma en b/ socioeconomische gevolgen van beroepsastma) werden uitgevoerd door het team van Prof. O. Vandenplas, Service de Pneumologie, Cliniques Universitaires de Mont-Godinne, Université Catholique de Louvain.

De experimentele studies (c) werden uitgevoerd door het team van Prof. B. Nemery, Onderzoekseenheid voor Longtoxicologie, Laboratorium voor Pneumologie, Katholieke Universiteit Leuven, enerzijds, en door het team van Prof. J. Kips (tot 2001) en Prof. R. Pauwels, Dienst Longziekten, Universiteit Gent, anderzijds. De eerste groep heeft zich toegelegd op beroepsastma veroorzaakt door producten met een laag moleculair gewicht (chemicaliën), terwijl de tweede groep zich heeft toegelegd op astma door allergie op producten met een hoog moleculair gewicht.

Het onderzoek naar de risicoperceptie van jonge mensen (d) werd uitgevoerd door het team van Prof. D. Piette, Unité de Promotion et Education à la Santé, Ecole de Santé Publique, Université Libre de Bruxelles.

De algemene coördinatie van het project werd waargenomen door B. Nemery (K.U.Leuven).

Aangezien de verschillende onderzoeksgroepen elk een eigen methodologie hebben gevolgd en specifieke resultaten hebben verkregen, is dit verslag samengesteld uit de verschillende deelverslagen per onderzoeksgroep.

1. EPIDEMIOLOGIE VAN BEROEPSASTMA EN SOCIOECONOMISCHE GEVOLGEN (UCL)

Een uitgebreide beschrijving van deze studie wordt gegeven in bijlage 1.

a. Epidemiologie van beroepsastma in België

Methodologie

Pneumologen en bedrijfsartsen werden via hun respectievelijke wetenschappelijke verenigingen uitgenodigd (en geregeld aangespoord) om aan de hand van een standaardformulier nieuwe gevallen van beroepsastma op anonieme wijze te melden in de periode van 2000 tot 2002. Relevante persoonlijke, beroepsmatige en klinische gegevens werden verzameld. De incidentie van beroepsastma werd berekend aan de hand van het aantal actieve werknemers in 1999, per geslacht, leeftijdscategorie en gewest.

Resultaten

Tijdens de drie jaren van de onderzoeksperiode werden er 283 nieuwe gevallen gemeld van beroepsastma. Hiervan waren er 260 gevallen van allergisch beroepsastma en 23 gevallen van astma geïnduceerd door irritantia.

Op basis van deze gegevens werd de jaarlijkse incidentie van beroepsastma geschat op 23,5 gevallen per miljoen actieve werknemers. Deze incidentie verschilde niet naargelang van geslacht of leeftijd, maar wel tussen Vlaanderen (17,5 gevallen per miljoen werknemers) en Wallonië (38,6 gevallen per miljoen werknemers). De meest frequent ingeroepen oorzaken betroffen isocyanaten (17%), bloem (13%) en natuurlijke latex (10%). De meest frequent getroffen beroepen waren bakkers (12%), gezondheidswerkers (8,5%), schilders (6%), schoonmaakpersoneel (6%) en haarkappers (5%).

Discussie

De grootste beperking van dit soort gegevens is dat de meldingen op vrijwillige basis gebeurden door longartsen en bedrijfsartsen. Hierdoor ontstaat er natuurlijk een belangrijke vertekening. Het verkregen incidentiecijfer van 23,5 gevallen per miljoen actieve werknemers is ongetwijfeld een onderschatting van het reële aantal. De participatie aan het meldingssysteem was immers onvolledig en dit verklaart wellicht grotendeels het verschil in incidentie tussen Wallonië en Vlaanderen. Bovendien wordt de diagnose van astma vaak miskend, zelfs door specialisten, maar zeker door huisartsen, waardoor deze astma-patiënten niet gemeld konden worden. Anderzijds, moet ook worden rekening gehouden met de mogelijkheid dat het niet zeker is dat alle aangegeven patiënten effectief beroepsastma hadden, aangezien de diagnose niet noodzakelijk objectief bewezen moest zijn om aangegeven te worden.

Ondanks deze beperkingen, ligt het verkregen incidentiecijfer in dezelfde grootteorde als dat van studies die dezelfde methodologie hebben gebruikt in andere landen. Het cijfer ligt evenwel hoger dan wat afgeleid kan worden uit de statistieken van het Fonds voor de Beroepsziekten, wat erop wijst dat niet alle gevallen aan het Fonds worden aangegeven. Dit heeft gedeeltelijk te maken met het feit dat beroepsastma ook bij zelfstandige werknemers kan ontstaan.

Dit deel van het project wordt nog aangevuld door een studie van de in het Fonds voor de Beroepsziekten beschikbare gegevens over beroepsastma voor de periode 1987-1999. Deze studie van meer dan 2500 dossiers is nog lopende.

Besluit

Ondanks methodologische beperkingen heeft dit project van vrijwillige melding geleid tot een betere kennis van beroepsastma in België. Dit zal bijdragen tot een betere primaire en secundaire preventie van deze belangrijke beroepsmatige aandoening.

b. Socio-economische gevolgen van beroepsastma

Methodologie

De socio-economische gevolgen van beroepsastma werden onderzocht bij een groep van 186 patiënten die een specifieke bronchiale provocatieproef ondergingen. Door middel van een vragenlijst werden de professionele toestand en het verdienvermogen nagegaan. Predictoren van werkloosheid en loonverlies werden door middel van logistische regressie onderzocht.

Resultaten

Van de totale groep namen er 157 (87%) deel aan het vervolgonderzoek, gemiddeld 43 maanden na de diagnose. Hiervan waren er 86 (55%) die een door positieve provocatieproef bewezen beroepsastma hadden; de anderen werden beschouwd als personen met “work-aggravated asthma”.

In de groep met bewezen beroepsastma waren er maar 62% nog aan het werk en in de andere groep was dit cijfer nog lager (54%). Het risico op werkloosheid was vooral geassocieerd met een oudere leeftijd en een lage scholingsgraad en niet door de ernst van de aandoening. Een substantieel deel van de slachtoffers bleef aan het oorzakelijke agens blootgesteld. Slechts een zeer kleine minderheid (5%) van de patiënten had kunnen genieten van een professionele reclassering.

Ongeveer tweederde van de personen in beide groepen rapporteerde loonverlies. Het loonverlies werd als substantieel beschouwd door de helft van de patiënten en was vooral het geval bij verlies van werk. Het mediane loonverlies was 22%. De uitkering van het Fonds voor de Beroepsziekten compenseerde het loonverlies in slechts een klein deel van de slachtoffers.

Besluit

Dit onderzoek op een geselecteerde groep patiënten met beroepsastma of beroepsgebonden astma toont aan dat de socio-economische gevolgen van deze aandoening doorgaans aanzienlijk zijn voor de slachtoffers. Dit heeft belangrijke implicaties met betrekking tot de erkenning, vergoeding en reclassering van deze slachtoffers.

Publicaties die rechtstreeks of onrechtstreeks voortvloeien uit het project

Lezingen en congresmededelingen

1. Vandenplas O. “Epidémiologie et impact socio-économique de l’asthme professionnel en Belgique”. Conférences post-universitaires en médecine et hygiène du travail, UCL Clos Chapelle-aux-Champs, 16 novembre 2001.
2. Vandenplas O. “Asthme et environnement professionnel”. 2^{ème} Réunion d’Allergologie Fondamentale et Clinique, CHU Sart Tilman, 8 juin 2002.
3. Vandenplas O, Larbanois A, Delwiche JP, Jamart J. Comparison of FEV1 and specific airway conductance in assessing airway response to occupational agents. European Respiratory Society, Vienna, 2003. [Abstract in *Eur Respir J* 2003; (Suppl 45);488S:P3066.]
4. Vandenplas O. Prévalence et conséquence socio-économique de l’asthme professionnel en Belgique. Studienamiddag “Allergische ademhalingsziekten op het werk. Risico-evaluatie, risicobeheer en schadeloosstelling.” Federaal Wetenschapsbeleid. Brussel, 22.04.2004

Thesissen

Alexandra LARBANOIS. Epidémiologie de l’asthme professionnel en Belgique: Résultats du programme national de surveillance “Work-related asthma in Belgium”. Mémoire de DEA (Diplôme d’Etudes Approfondies) en Sciences de la santé, orientation santé Publique (Epidémiologie). U.C.L. 2004.

Publicaties

1. Vandenplas O, Binard-Van Cangh F, Brumagne A, Caroyer JM, Thimpont J, Sohy C, Larbanois A, Jamart J. Occupational asthma in symptomatic workers exposed to natural rubber latex: evaluation of diagnostic procedures. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:542-7.
2. Vandenplas O, Jamart J, Delwiche JP, Evrard G, Larbanois A. Occupational asthma caused by natural rubber latex: outcome according to cessation or reduction of exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:125-30.
3. Vandenplas O, Larbanois A, Delwiche JP. Approches diagnostiques de l’asthme professionnel. *Rev Mal Respir* 2002;19:334-40.
4. Larbanois A, Jamart J, Delwiche JP, Vandenplas O. Socio-economic outcome of subjects experiencing asthma symptoms at work. *Eur Respir J* 2002;19:1107-13.
5. Vandenplas O, Larbanois A, Jamart J. Socio-economic consequences of occupational asthma in Belgium. *Médecine du Travail & Ergonomie* 2002;34:5-12.

6. Vandenplas O, Binard-Van Canghai F, Grégoire J, Brumagne A, Larbanois A. Fever and eutrophilic alveolitis caused by a vanadium-based catalyst. *Occup Environ Med* 2002;59:785-7.
7. Vandenplas O, Malo JL. Definition and types of work-related asthma : a nosological approach. *Eur Respir J* 2003; 21:706-12.
8. Vandenplas O, Toren K, Blanc PD. Health and socio-economic impact of work-related asthma. *Eur Respir J* 2003; 22:689-97.
9. Larbanois A, Delwiche JP, Jamart J, Vandenplas O. Comparison of FEV1 and specific airway conductance in assessing airway response to occupational agents. *Allergy* 2003;58:256-60.
10. Vandenplas O, Fievez P, Delwiche JP, Boulanger J, Thimpont J. Persistent asthma following accidental exposure to formaldehyde. *Allergy* 2004; 59:115-6.
11. Larbanois A, Vandenplas O, Bugli C, Kempeneers EY, Nemery B. Epidémiologie de l'asthme professionnel en Belgique. (Submitted for publication)

2. PATHOFYSIOLOGIE VAN BEROEPSASTMA

a. Muismodel voor chemisch geïnduceerd astma (KULeuven)

Een uitgebreide beschrijving van deze studies wordt gegeven in bijlage 2.

Methodologie

Een model van beroepsastma werd ontwikkeld waarbij muizen eerst via de huid gesensibiliseerd worden tegen een chemisch product (hoofdzakelijk toluendiisocynaat, TDI) en later hetzelfde product via de ademwegen toegediend krijgen. Als eindpunten worden enerzijds functionele parameters bestudeerd (ventilatoire functie, specifieke bronchiale gevoeligheid voor methacholine) d.m.v. niet-invasieve plethysmografie en anderzijds inflammatoire parameters (ontstekingsscellen, mediators) in bronchoalveolaire lavage, longweefsel en lymfeknopen. Het model werd gevalideerd door verschillende concentraties van TDI en verschillende tijdstippen van toediening te onderzoeken; de ontstaansmechanismen van het model werden ontrafeld door relevante immunologische parameters te onderzoeken.

Resultaten

Een protocol werd met succes ontwikkeld om bij de muis de belangrijkste kenmerken van chemisch geïnduceerd astma te reproduceren. Dit muismodel houdt in dat muizen dermaal (op het oor) worden behandeld met TDI (0.3%) op dag 1 en dag 7, en dan op dag 10 een intranasale instillatie krijgen van TDI (0.1%). Hierbij treden er onmiddellijk na de toediening significante veranderingen op in het ademhalingspatroon, welke suggestief zijn voor luchtwegobstructie. De dag na de toediening is er een verhoogde respons op de inhalatie van methacholine en is er eveneens pulmonale inflammatie. Deze inflammatie is vooral gekenmerkt door een influx van neutrofielen. Deze reacties treden alleen maar op wanneer de muizen vooraf dermale applicaties van TDI hadden gekregen. De reacties treden ook niet op in muizen die geen lymfocyten hebben (SCID muizen). De immunologische studies hebben aangetoond dat in de drainerende lymfeknopen van het oor lymfocytenactivatie optreedt welke zowel van het TH₁ als van het TH₂ type is.

Besluit

Dit experimenteel onderzoek op proefdieren heeft geleid tot de ontwikkeling van een bevredigend muismodel om beroepsastma te bestuderen. Het model wordt nog verfijnd om o.a. het persisterende karakter van beroepsastma te reproduceren. Het model biedt alvast de mogelijkheid om potentiële “astmogenen” te identificeren vóór ze industrieel worden gebruikt. Dit zou moeten bijdragen tot een betere preventie van beroepsastma door chemicaliën.

Publicaties die rechtstreeks of onrechtstreeks voortvloeien uit het project

Congresmededelingen

1. VANOIRBEEK J.A.J., HOET P.H.M., NEMERY B. Induction of bronchial hyperreactivity in mice dermally sensitised to low molecular weight chemicals. Summer Meeting of the British Association for Lung Research. Leuven, 6-8 September 2001 [Abstract in Exp. Lung Res. 2002, 28, 163].
2. VANOIRBEEK J.A.J., HOET P.H.M., NEMERY B. Induction of bronchial hyperreactivity in mice dermally sensitised to low molecular weight chemicals. International Conference of the American Thoracic Society. Atlanta, 17-22 May 2002 [Abstract in Am. J. Respir. Crit Care Med. 2002, 165, A537]
3. VANOIRBEEK J.A.J., HOET P.H.M., CEUPPENS J.L., NEMERY B. Respiratory response to toluene diisocyanate depends on prior mode of dermal sensitization in mice. Summer Meeting of the British Association for Lung Research. Dublin, 29-30 August 2002.
4. VANOIRBEEK J.A.J., HOET P.H.M., CEUPPENS J.L., NEMERY B. Induction of bronchial hyperreactivity in mice dermally sensitized to low molecular weight chemicals. Annual Meeting of Belgian Society of Toxicology and Ecotoxicology (BelTox). Brussels, 29 November 2002
5. VANOIRBEEK J.A.J., HOET P.H.M., CEUPPENS J.L., NEMERY B. Experimental studies in chemical-induced asthma. 27th International Congress on Occupational Health (ICOH). Iguassu Falls, Brazil, 23-28 February 2003.
6. KEMPENEERS E.Y., WEYTJENS K., ROCHETTE F., DE WANDELEER Y., VEULEMANS H., HOET P.H.M., NEMERY B. Chromium-induced occupational asthma in workers exposed to cement. 27th International Congress on Occupational Health (ICOH). Iguassu Falls, Brazil, 23-28 February 2003.
7. VANOIRBEEK J.A.J., HOET P.H.M., CEUPPENS J.L., NEMERY B. Respiratory response to toluene diisocyanate after dermal sensitization in mice. 42d Annual Meeting of the Society of Toxicology (SOT), Salt Lake City, 9-13 March 2003.
8. VANOIRBEEK J.A.J., TARKOWSKI M., HOET P.H.M., CEUPPENS J., NEMERY B. Development of a murine model of chemical induced asthma. Ventilatory and lung inflammatory changes in mice dermally sensitized to toluene. International Conference of the American Thoracic Society. Orlando, 21-26 May 2004 [Abstract in Am. J. Respir. Crit Care Med. 2004, 169, A639].
9. TARKOWSKI M., VANOIRBEEK J.A.J., HOET P.H.M., NEMERY B. Development of a murine model of chemical induced asthma. Immunological changes in mice dermally sensitized to toluene diisocyanate. International

Conference of the **American Thoracic Society**. Orlando, 21-26 May 2004
[Abstract in Am. J. Respir. Crit Care Med. 2004, 169, A640].

Lezingen op uitnodiging

1. NEMERY B. Chemical industry. **European Respiratory Society**. Postgraduate Course “Occupational and Environmental Disease for the Clinician. An interactive course” Berlin, 22 September 2001
2. NEMERY B. Occupational asthma. **2nd Congress of IUATLD, Europe Region, and 17th Congress of Romanian Society of Pneumology**. Symposium on Diagnosis of occupational lung diseases. Bucharest, 20 April 2002
3. NEMERY B. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS) and irritant-induced asthma. **European Respiratory Society**. Postgraduate Course “Occupational Asthma” Stockholm, 14 September 2002.
4. NEMERY B. A baker with asthma but no allergy to wheat. **European Respiratory Society**. Grand Round: Occupational and environmental Grand round, an interactive session. Stockholm, 15 September 2002.
5. NEMERY B. Occupational asthma. Post-Graduate Course. **World Asthma Meeting**. Bangkok, 16 February 2004
6. NEMERY B. Wat is beroepsastma? Studienamiddag “Allergische ademhalingsziekten op het werk. Risico-evaluatie, risicobeheer en schadeloosstelling.” Federaal Wetenschapsbeleid. Brussel, 22.04.2004.
7. NEMERY B. Respiratory responses to low molecular weight agents. **European Academy of Allergy and Clinical Immunology**. XXIII^d Annual Congress. Main symposium. Amsterdam, 13 June 2004.
8. NEMERY B. Diagnosis in occupational respiratory allergy. **European Academy of Allergy and Clinical Immunology**. XXIII^d Annual Congress. Breakfast seminar. Amsterdam, 14 June 2004
9. NEMERY B. Beroeps longaandoeningen. Epidemiologie, voorbeelden uit de praktijk. Heijermans lezing. Nederlands Centrum voor Beroepsziekten. Amsterdam, 18 June 2004.
10. NEMERY B. Epidemiology of occupational respiratory diseases. **3^d Congress of IUATLD, European region and 14th National Congress on Lung Diseases**. Moscow, 26 June 2004.
11. NEMERY B. Chemical-induced lung injury and repair to the lung parenchyma and bronchioles. **European Respiratory Society**. Postgraduate Course “Occupational and environmental disorders of the lung parenchyma” Glasgow, 4 September 2004

12. NEMERY B. Occupational asthma. Congreso de Enfermedades Broncopulmonares de Origen Laboral. Piedras Negras Coahuila, Mexico; 29-31 October 2004.

Thesissen

13. Jeroen VANOIRBEEK A mouse model for chemical-induced asthma. **Doctor in de Medische Wetenschappen** [Ph.D], K.U.Leuven, 27.05.2004 (Promoters: B. Nemery, P.H.M. Hoet) [Acta Biomedica Lovaniensa 322, Leuven University Press, 2004, ISBN 90 5867 400 2]

Publicaties

1. VANOIRBEEK J.A.J., HOET P.H.M., VERBEKEN E.K., HAUFROID V., DINSDALE D., LISON D., NEMERY B. Kinetics of an intratracheally administered chromium catalyst in rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 2003, 66, 393-409.
2. VANOIRBEEK J.A.J, MANDERVELT C., CUNNINGHAM A.R., HOET P.H.M, XU H, VANHOOREN H.M., NEMERY B. Validity of methods to predict the respiratory sensitising potential of chemicals. A study with a piperidinyl chlorotriazine derivative that caused an outbreak of occupational asthma. *Toxicological Sciences*, 2003, 76, 338-346.
3. NEMERY B. Reactive fall-out of World Trade Center dust (Editorial). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003, 168, 2-3
4. CULLINAN P., TARLO S., NEMERY B. The prevention of occupational asthma. *European Respiratory Journal*, 2003, 22, 853-860
5. VANOIRBEEK J.A.J., TARKOWSKI M., VERBEKEN .K., CEUPPENS J.L., NEMERY B., HOET P.H.M. Respiratory response to toluene diisocyanate depends on prior frequency and concentration of dermal sensitization in mice. *Toxicological Sciences*, 2004, 80, 10-21.
6. NEMERY B., Occupational asthma for the clinician. *Breathe*, 2004, 1, 25-32
7. TARKOWSKI M., VANOIRBEEK J.A.J., H.M. VANHOOREN, CEUPPENS J.L., NEMERY B., HOET P.H.M. Immunological determinants of ventilatory changes induced in mice by dermal sensitization and respiratory challenge with toluene diisocyanate. Submitted for publication.

b. Interactie tussen allergisch astma en blootstelling aan sigarettenrook (UGent)

Methodologie

In een gevalideerd muizenmodel voor allergisch astma (door blootstelling aan ovalbumine) werd de interactie bestudeerd tussen sigarettenrook en de ontwikkeling en/of verergering van de allergische luchtweginflammatie.

Resultaten

De experimenten met sigarettenrook hebben aangetoond dat sigarettenrook zowel de sensibilisatie als de chronische inflammatie bevordert. Simultane blootstelling aan sigaretten en allergeen via aërosol veroorzaakt allergische sensibilisatie en de typische allergische luchtweginflammatie zonder dat daarbij enig adjuvans moet gebruikt worden. Sigarettenrookblootstelling na sensibilisatie veroorzaakt een additief effect op de inflammatie en een toename van de bronchiale hyperreactiviteit.

Besluit

De studies over de interactie tussen allergeenblootstelling en sigarettenrook zijn ook voor beroepsastma belangrijk omdat blootstelling aan allergenen en irritantia of partikels (waarvoor sigarettenrook een relevant model is) vaak op de werkplek voorkomt.

Publicaties die rechtstreeks of onrechtstreeks voortvloeien uit het project

Congresmededelingen

1. K. Moerloose, R.A. Pauwels, G.F. Joos. Short-Term Cigarette Smoke Exposure Enhances Allergen Induced Airway Inflammation and Airway Responsiveness in Mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003. **167** (7): A65 (presented at Annual Meeting ATS, Seattle, May 2003).
2. K. Moerloose, R.A. Pauwels, G.F. Joos. Long-Term Effect of Cigarette Smoke Exposure on Antigen Induced Airway Responsiveness and Airway Inflammation in a Mouse Model. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003. **167** (7): A65 (presented at Annual Meeting ATS, Seattle, May 2003).
3. K. Moerloose, R.A. Pauwels, G.F. Joos. Long-Term Cigarette Smoke and Allergen Exposure Causes a Persistent Airway Inflammation in a Mouse Model. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004. **169** (7): A552 (presented at Annual Meeting ATS, Orlando, may 2004).

4. K. Moerlose, Joos G.F., Pauwels R.A. Cigarette smoke exposure and allergic sensitisation in mice: what is the role for dendritic cells? To be presented at DC2004, Brugge, October 2004.

Publicaties

1. K Decaestecker, L Keymeulen, K Moerlose, G Joos. Astma en roken. *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2004, in druk
2. K. Moerlose, R.A. Pauwels and G.F. Joos. Short-Term Cigarette Smoke Exposure Enhances Allergic Airway Inflammation in Mice (submitted).
3. K. Moerlose, R.A. Pauwels, G.F. Joos. Time Course of Exposure to Cigarette Smoke and Allergen in a Mouse Model (Manuscript in preparation).
4. K. Moerlose, G.F. Joos, R.A. Pauwels. Cigarette Smoke Exposure causes Allergic Sensitization in Mice (Manuscript in preparation).

3. ATTITUDE VAN JONGEREN TEGENOVER HET RISICO VAN BEROEPSASTMA (ULB)

Een uitgebreide beschrijving van deze studies wordt gegeven in bijlage 3.

Methodologie

In dit onderzoek werden jonge mensen tijdens het laatste jaar van hun beroepsopleiding onderzocht naar hun perceptie en attitude tegenover beroepsrisico's. In een preliminaire fase werd een kwalitatief onderzoek verricht d.m.v. focus-groepen in een aantal klassen van het beroepsonderwijs in Franstalige Brusselse scholen. Elf groepen (totaal 115 leerlingen) uit het voorlaatste jaar van de opleidingen tot haarkapper, houtbewerking, bakker en verkoper-etalagist waren hierbij betrokken.

Daarna werd een longitudinale studie opgestart bij leerlingen van het laatste jaar in dezelfde beroepsopleidingen (+ slagers). De deelnemers kregen een questionnaire met verschillende vragen over sociodemografische parameters, ademhalingsklachten en hun perceptie van beroepsrisico's, eigen vatbaarheid voor die risico's, en preventieve houding. Deze vragenlijst werd opnieuw toegediend na het verlaten van de school, d.w.z. in het begin van de beroepsloopbaan. Er werd ook een CD-ROM over beroepsrisico's gemaakt en geëvalueerd voor leerlingen uit het technisch of beroepsonderwijs.

Resultaten

Reeds uit de preliminaire studie bleek dat jongeren vaak geconfronteerd worden met beroepsrisico's maar dat deze niet altijd voldoende en adequaat worden aangepakt tijdens de opleiding.

In de epidemiologische studie werden bij het eerste onderzoek 533 leerlingen ondervraagd. Hieruit bleek dat de leerlingen uit risicoberoepen iets meer bewust zijn van beroepsrisico's dan degene uit beroepen zonder risico op beroepsastma (62% vs 52%), maar de graad van eigenlijke risicoperceptie en zeker de intentie om preventief te handelen waren laag. Het was ook opvallend dat er een substantiële proportie leerlingen al ademhalingsklachten, inclusief astma, vertoonde vóór en tijdens hun opleiding als bakkers of haarkappers.

Van de initiële cohorte konden er 223 jongeren ook nog later worden opgevolgd tijdens hun beginnende beroepsleven. De verwerking van deze gegevens is nog niet voleindigd, maar uit deze opvolging blijkt dat de kans om nieuwe ademhalings symptomen te rapporteren stijgt bij wie al klachten rapporteerde in het baseline-onderzoek. De risicoperceptie en intentie tot preventief gedrag stijgen iets in de risicoberoepen.

Besluit

Uit dit sociologisch en epidemiologisch onderzoek kan men besluiten dat er tijdens en na de beroepsopleiding nood is aan voorlichting over beroepsmatige risico's voor de gezondheid. De CD-ROM die hiervoor werd ontwikkeld bleek binnen andere mogelijke acties een goede pedagogische methode te kunnen zijn.

Publicaties die rechtstreeks of onrechtstreeks voortvloeien uit het project

Lezingen en congresmededelingen

1. Coppieters Y., Piette D. Associations between body mass index, smoking and respiratory health problems in adolescents in Belgium. World Congress on Lung Health, Florence, Italy, August 30 – September. *Eur Respir J.* 2000 Aug;16(31):290s.
2. Coppieters Y., Parent F., Levêque A., De Smet P., Piette D. Statut socio-économique et problèmes de santé subjectifs chez les adolescents. 24^{ème} congrès de l'Association des Epidémiologistes de Langue Française, Lyon, 12-14 octobre 2000. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 2000; 48(S3): 3S101.
3. Coppieters Y., Kohn L., Piette D. Santé et bien-être chez des adolescents rapportant des problèmes respiratoires. Congrès de pneumologie de langue française, Paris 24-27 janvier 2001. *Revue des Maladies Respiratoires* 2001; 18: 1S173.
4. Coppieters Y., Piette D. Knowledge of occupational asthma in pupils at risk. 2d World Asthma Meeting, Chicago, Illinois, 13-15 juillet 2001.
5. Coppieters Y., Kohn L., Piette D. Prise de conscience du risque professionnel chez les jeunes. XVII^{ème} conférence mondiale de promotion de la santé et d'éducation pour la santé, Paris, 15-20 juillet 2001.
6. Coppieters Y., Piette D. Respiratory symptoms in teenagers at risk of occupational asthma. World Congress on Lung Health, Berlin, 22-26 septembre 2001.
7. Coppieters Y., Piette D. Symptômes respiratoires chez des adolescents à risque d'asthme professionnel. 6^{ème} Congrès de pneumologie de langue française, Nice 26-29 janvier 2002. *Revue des Maladies Respiratoires* 2002; 19: 1S47.
8. Coppieters Y., Piette D. Risques Traumatiques Professionnels chez les jeunes. 6^{ème} Conférence Mondiale sur la Prévention et le Contrôle des Traumatismes, Montréal, Canada, 12-15 mai 2002.
9. Kohn L., Parent F., Coppieters Y., De Smet P., Piette D. Les jeunes et la santé. Table ronde : les jeunes et la consommation, le bien-être à quel prix ? Confédérations des organisations de jeunesse indépendantes et pluralistes, Bruxelles, mai 2002.
10. Coppieters Y., Piette D. Evaluation de l'utilisation d'un CD-ROM interactif destiné aux élèves à risque d'asthme professionnel. 7^{ème} Congrès de pneumologie de langue française, Nice 31 janvier au 3 février 2003. *Revue des Maladies Respiratoires* 2003; 20: 1S136.

11. Piette D., Coppieters Y., De Smet P. Are pupils protected from occupational diseases and injuries ? Schools as another source for inequity. 27th International Congress on Occupational Health, Iguassu Falls, Brésil, 23-28 février 2003.
12. Coppieters Y. Les notions de danger et de risque : des aspects de la médecine du travail aux aspects de la santé publique. 5^{ème} Journée de Médecine du Travail de l'Université Libre de Bruxelles, Ecole de santé publique de l'ULB, 28 mars 2003.
13. Coppieters Y., Piette D. Longitudinal study of work related respiratory symptoms in workers at risk of occupational asthma. *Asthma Acta* 2003;4S:129. 17th World Asthma Congress, Saint-Petersburg, 5-8 juillet 2003.
14. Coppieters Y. La perception du risque d'asthme professionnel chez les jeunes. Studienamiddag "Allergische ademhalingsziekten op het werk. Risico-evaluatie, risicobeheer en schadeloosstelling." Federaal Wetenschapsbeleid. Brussel, 22.04.2004

Thesissen

Yves COPPIETERS 't WALLANT. Evaluation de la prise de conscience des risques chez les jeunes. Exemple de l'asthme professionnel. Thèse de Docteur en Sciences de la santé publique. Université libre de Bruxelles, 2003 (Promoteur: Prof. D. Piette).

Publicaties

1. Coppieters Y., Bazelmans C. Asthme en Belgique. *Sanomètre* n°35, juin 2001.
2. Coppieters Y., Piette D. Etude sur les connaissances des risques professionnels chez les adolescents. *Médecine du Travail & Ergonomie* 2001 ; 38 : 35-6.
3. Coppieters Y, Piette D. Approche qualitative de la prise de conscience du risque professionnel chez les adolescents. *Santé Publique* 2001 ; 13 : 379-87.
4. Coppieters Y, Piette D, Kohn L, De Smet P. Health inequalities: self-reported complaints and their predictors in pupils from Belgium. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 2002 ;50(2):135-46.
5. Coppieters Y., Piette D. Socioeconomic gradient related to respiratory complaints in pupils. *Thorax Electronic*, <http://thorax.bmjournals.com/cgi/eletters/57/6/513>
6. Coppieters Y., Parent F., Piette D. Développement et évaluation de l'utilisation d'un CD-ROM interactif destiné aux élèves à risque de maladies professionnelles : le cas de l'asthme professionnel. *Promotion & Education* 2003 ; 10(2) : 89-93.

7. Coppieters Y., Nemery B., Piette D. Etude sur l'efficacité des actions de prévention de l'asthme professionnel : utilisation de l'analyse verticale. *Santé Publique*, 2003 ; 15: 423-435.
8. Coppieters Y., Piette D. Targeting of risks before professional life: the example of occupational asthma. *Patient Education and Counseling*, 2004 ; 55, 136-141
9. Coppieters Y., Parent F., Lagasse R., Piette D. Evaluation des risques, une approche pluridisciplinaire en santé publique. *Environnement, Risques et Santé*, 2004, 3, 45-52
10. Coppieters Y., Piette D. Association between body mass index, smoking and respiratory health problems in adolescents. Soumis pour publication.
11. Coppieters Y., Piette D. Determinants of perceived occupational risk in young people. Soumis pour publication
12. Coppieters Y., Piette D. Longitudinal study of work related respiratory symptoms in workers at risk of occupational asthma. Publication en cours

ALGEMEEN BESLUIT

De studies die dankzij dit project werden uitgevoerd hebben totnogtoe geleid tot twee doctoraatsthesisen, een groot aantal wetenschappelijke mededelingen op nationale en internationale congressen, alsook tot talrijke publicaties in de internationale wetenschappelijke literatuur. De belangrijkste resultaten van het project werden voorgesteld op een symposium in Brussel op 22.04.2004.

In dit multidisciplinair project werd er significante vooruitgang geboekt op het vlak van de epidemiologische kennis van beroepsastma en zijn socio-economische gevolgen in België, de fysiopathologie van beroepsastma, en de sociologische determinanten van de preventie van beroepsastma bij jongeren uit risicoberoepen.

Hoewel de impact van dit project op het beleidsniveau moeilijk ingeschat kan worden, is het ongetwijfeld zo dat de deelnemers aan het project rechtstreeks en onrechtstreeks betrokken zijn bij nationale en internationale initiatieven op het vlak van astma, beroepsastma, preventie en gezondheidspromotie.

BIJLAGEN

1. EPIDEMIOLOGIE VAN BEROEPSASTMA EN SOCIOECONOMISCHE GEVOLGEN (UCL)

- a. Epidemiologie van beroepsastma in België*
- b. Socio-economische gevolgen van beroepsastma*

2. PATHOFYSIOLOGIE VAN BEROEPSASTMA

- a. Muismodel voor chemisch geïnduceerd astma (KULeuven)*

3. ATTITUDE VAN JONGEREN TEGENOVER HET RISICO VAN BEROEPSASTMA (ULB)

**Wetenschappelijk ondersteuningsprogramma voor de gezondheidsbescherming van de werknemers
(1999-2003)**

BEROEPSASTMA IN BELGIË

(EINDVERSLAG)

BIJLAGE 1

**EPIDÉMIOLOGIE ET IMPACT SOCIO-ÉCONOMIQUE DE L'ASTHME
PROFESSIONNEL EN BELGIQUE**

CONTRAT DE RECHERCHE SSTC PS/10/44

Rapport final d'activité

Promoteur

Prof. Olivier Vandenplas
Service de pneumologie
Cliniques Universitaires de Mont-Godinne
Université Catholique de Louvain
5530 Yvoir
E-mail: olivier.vandenplas@pneu.ucl.ac.be

Coordinateur

Prof. Benoît Nemery

I. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'ASTHME PROFESSIONNEL

1. Programme de déclaration de l'asthme professionnel.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

- I. L'ASTHME PROFESSIONNEL
 - A. Définitions et mécanismes physiopathologiques
 - B. Approches diagnostiques
 - C. Impact médical et socio-économique
- II. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'ASTHME PROFESSIONNEL
- III. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

MATÉRIEL ET MÉTHODES

- I. PROGRAMME DE DÉCLARATION
- II. DONNÉES COLLECTÉES
- III. ANALYSE DES RÉSULTATS

RÉSULTATS

- I. DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES
- II. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES
- III. ESTIMATIONS DE L'INCIDENCE
- IV. AGENTS ET PROFESSIONS INCRIMINÉS
- V. DONNÉES CLINIQUES
- VI. IMPACT DE L'ASTHME PROFESSIONNEL

DISCUSSION

- I. LIMITES MÉTHODOLOGIQUES
- II. COMPARAISON AVEC LES AUTRES SYSTÈMES DE SURVEILLANCE DE L'ASTHME PROFESSIONNEL
- III. COMPARAISON AVEC LES STATISTIQUES MÉDICO-LÉGALES DE L'ASTHME PROFESSIONNEL

IV. CONCLUSIONS

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

APPENDICES

Liste des abréviations

| | |
|----------|---|
| AP | Asthme professionnel |
| DEP | Débit expiratoire de pointe |
| FMP | Fonds des Maladies Professionnelles |
| HBNS | Hyperréactivité bronchique non spécifique |
| IC95% | Intervalle de confiance à 95% |
| ONAP | <i>Observatoire National des Asthmes Professionnels</i> |
| PM | Poids moléculaire |
| PROPULSE | <i>PROjet PULmonaire SENTinelle</i> |
| RADS | <i>Reactive Airways Dysfunction Syndrome</i> (syndrome d'irritation bronchique) |
| SENSOR | <i>Sentinel Event Notification System for Occupational Risks</i> |
| SORDSA | <i>Surveillance of Work-related and Occupational Respiratory Diseases in South Africa</i> |
| SWORD | <i>Surveillance of Work-related and Occupational Respiratory Disease</i> |
| VEMS | Volume expiratoire maximal en une seconde |

INTRODUCTION

I. L'ASTHME PROFESSIONNEL

A. Définitions et mécanismes physiopathologiques

L'environnement professionnel peut induire l'apparition d'un asthme par des mécanismes immuno-allergiques (asthme professionnel "immunologique") ou toxiques (asthme professionnel "non immunologique"). L'asthme professionnel (AP) de type "immunologique" est caractérisé par l'existence d'une hypersensibilité bronchique spécifique à l'égard d'une substance propre à l'environnement professionnel (1, 2). Cette hypersensibilité bronchique se traduit cliniquement par le fait que les symptômes asthmatiques n'apparaissent qu'après une période de latence (période de sensibilisation) mais récidivent ensuite lors de toute exposition, même minime, à l'agent professionnel incriminé. L'AP "non immunologique" apparaît au décours immédiat d'une exposition massive à des substances irritantes présentes sous forme de gaz, d'aérosols ou de poussières (2, 3). Cette forme d'AP liée à un phénomène toxique aigu a été décrit sous les vocables "*reactive airways dysfunction syndrome (RADS)*" ou "*irritant-induced asthma*" dans la littérature anglo-saxonne et "syndrome d'irritation bronchique" dans la littérature francophone.

L'AP "immunologique" peut être provoqué par une grande variété de substances qui comprennent d'une part des (glyco)-protéines de haut poids moléculaire (>1000 daltons) d'origine animale ou végétale (céréales, latex, animaux de laboratoire, ...) et d'autre part, des substances chimiques de faible poids moléculaire (PM) (isocyanates, anhydrides acides, métaux, aldéhydes, ...) (4). Des listes exhaustives des agents susceptibles de causer de l'asthme professionnel sont disponibles sur internet (par exemple, www.asmanet.org). Les agents de haut PM induisent la production d'immunoglobulines E (IgE) spécifiques et leur mécanisme d'action est similaire à celui des allergènes respiratoires ubiquitaires (pollens, acariens, ...). Par contre, les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'AP induit par les agents de faible PM restent incertains. En effet, des IgE spécifiques ne sont mises en évidence que chez une minorité (environ 30 %) des patients souffrant d'AP induit par ces agents

de faible PM (4). D'autres mécanismes immunologiques ou pharmacologiques indépendants des IgE ont été incriminés mais restent purement spéculatifs à l'heure actuelle (4).

De nombreuses études ont mis en évidence une relation entre la durée et/ou l'intensité de l'exposition aux agents professionnels potentiellement sensibilisants (farines de céréales, enzymes, animaux de laboratoire, cèdre rouge, colorants réactifs, sels de platine, anhydrides acides, isocyanates) et la prévalence de l'AP "immunologique" (4). L'existence d'un terrain atopique augmente considérablement le risque de développer un asthme causé par les substances de haut PM et par certaines substances de faible PM (sels de platine et anhydrides acides). Des études préliminaires suggèrent qu'il pourrait y avoir une association entre certains marqueurs génétiques et l'AP induit par certaines substances de faible PM, tels que les isocyanates (5). Le tabagisme pourrait également favoriser le développement d'une sensibilisation à l'égard de certaines substances professionnelles (crustacés, animaux de laboratoires, sels de platine, anhydrides acides, colorants réactifs). Les facteurs de risque impliqués dans l'AP "non immunologique" demeurent largement inconnus.

B. Approches diagnostiques

Le diagnostic de l'AP "immunologique" reste un problème difficile car nous ne disposons pas d'un test simple qui permette de poser le diagnostic avec un degré de certitude suffisant (6-8). Par ailleurs, la démarche diagnostique doit être adaptée aux différents agents étiologiques et aux contraintes pratiques. L'approche peut également varier en fonction de la finalité du diagnostic. En effet, le niveau de certitude diagnostique que l'on souhaite atteindre peut être différent en pratique clinique, en expertise médico-légale et dans le cadre d'un programme de prévention.

Différents tests peuvent être utilisés pour poser le diagnostic d'AP "immunologique". L'histoire clinique constitue un test diagnostique sensible mais peu spécifique (9, 10). Ce manque de spécificité est vraisemblablement lié au fait que beaucoup de sujets asthmatiques (15 à 40% des asthmatiques selon les études) ressentent une aggravation de leurs symptômes au travail qui est induite par des stimuli non spécifiques (effort physique, froid, fumées, poussières). L'existence d'une hyperréactivité

bronchique non spécifique (HBNS) constitue un témoin objectif de l'asthme mais ne permet pas de confirmer le diagnostic d'AP "immunologique" (11). Par contre, l'absence d'HBNS permet d'exclure, avec une quasi certitude, le diagnostic d'AP si le test a été réalisé peu de temps après l'exposition à la substance incriminée (10). La relation de causalité entre l'asthme et l'exposition professionnelle peut être évaluée de manière objective par les tests immunologiques, l'enregistrement des débits expiratoires de pointe au travail (12) et les tests de provocation bronchique spécifique en laboratoire (13). Les tests immunologiques ne sont cependant pas disponibles pour la plupart des agents professionnels de faible PM. Le diagnostic de l'AP "non immunologique" repose sur la relation chronologique entre l'exposition massive, souvent accidentelle, à des substances irritantes et l'apparition de symptômes asthmatiques et d'une HBNS, en l'absence de maladie respiratoire préalable (2, 3).

C. Impact médical et socio-économique

Dans l'AP "immunologique", la persistance de l'exposition à l'agent sensibilisant entraîne une aggravation des symptômes asthmatiques et du déficit fonctionnel respiratoire (14). Le traitement repose donc essentiellement sur l'éviction de l'exposition à l'agent causal. Ces mesures d'éviction entraînent cependant d'importantes répercussions socio-économiques pour le travailleur et la société (15). Par ailleurs, l'AP "immunologique" n'est pas entièrement réversible après éviction de l'exposition à l'agent sensibilisant. En effet, les symptômes asthmatiques et l'HBNS persistent chez plus de 60% des sujets plusieurs années après écartement du poste de travail. Les séquelles respiratoires à long terme sont d'autant plus importantes que les mesures d'éviction ont été tardives. Par définition, l'AP est une affection dont l'impact pourrait être considérablement minimisé par des mesures de prévention. Ces mesures de prévention doivent avoir pour objectif d'éviter l'apparition de la maladie parmi les travailleurs exposés (prévention primaire) et de minimiser ses conséquences (prévention secondaire et tertiaire). Etablir des stratégies préventives rationnelles requiert des données épidémiologiques concernant l'AP et les populations à risque.

II. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'ASTHME PROFESSIONNEL

Bien que les informations concernant l'épidémiologie de l'AP restent très fragmentaires, il semble que cette affection constitue actuellement la plus fréquente des maladies respiratoires liées à l'environnement professionnel dans les pays industrialisés (16). En effet, l'asthme professionnel représente 25 à 50% des maladies pulmonaires d'origine professionnelle (16). L'analyse des données épidémiologiques disponibles suggère, en outre, qu'environ 10% des asthmes apparaissant à l'âge adulte pourraient être attribués à l'environnement professionnel (17).

L'incidence de l'AP au sein de la population générale peut être estimée à partir de deux sources d'information : d'une part, les statistiques médico-légales concernant l'indemnisation de l'AP et d'autre part, des programmes de déclaration volontaire des cas d'AP par les médecins qui ont été établis dans certains pays (18). Ces données sont cependant affectées par différents biais susceptibles d'entraîner une sous-estimation ou, dans certains cas, une surestimation de la fréquence réelle de la maladie. Le lien de causalité entre l'asthme et l'activité professionnelle peut être sous-évalué tant par les travailleurs que par les médecins généralistes et spécialistes (19). L'identification de l'AP dépend fortement de la fiabilité des critères diagnostiques utilisés. En outre, les statistiques médico-légales sont fortement influencées par l'attractivité de l'indemnisation financière et le contexte socio-économique du pays. Les statistiques médico-légales sont fondées sur une démarche volontaire des travailleurs en vue d'obtenir une reconnaissance officielle de leur maladie comme étant d'origine professionnelle. Dès lors, certains travailleurs souffrant d'AP préfèrent ne pas introduire de demande d'indemnisation par crainte de perdre leur emploi, tandis que d'autres changent spontanément d'emploi sans entreprendre de lourdes démarches administratives. Enfin, certaines catégories de travailleurs (par exemple, les artisans et les professions libérales) peuvent être exclues des systèmes d'indemnisation des maladies professionnelles. En Belgique, l'AP n'est pas identifié de manière spécifique dans les statistiques d'indemnisation des maladies professionnelles publiées par le Fonds des Maladies Professionnelles (FMP). Les données du FMP concernant l'indemnisation de l'AP ne donnent donc qu'un reflet partiel de l'état de la maladie et nous ne disposons donc d'aucunes données fiables concernant l'incidence, les causes et les conséquences de l'AP dans notre pays.

III. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

A l'instar d'autres pays comme la Grande-Bretagne et la France, nous avons instauré un programme national de surveillance de l'AP (*'Work-related Asthma in Belgium, WAB'*) basé sur la déclaration volontaire des nouveaux cas d'AP par les médecins pneumologues et les médecins du travail. Ce programme avait les objectifs suivants :

1. Estimer l'incidence de l'AP au sein de la population belge en tenant compte des tests utilisés pour établir le diagnostic d'AP.
2. Identifier les causes d'AP et les situations professionnelles à risque.
3. Comparer les données obtenues par déclaration volontaire avec les statistiques médico-légales du Fonds des Maladies Professionnelles.
5. Diffuser une information objective concernant l'AP auprès du corps médical, des travailleurs, des associations syndicales et professionnelles, des employeurs et des autorités politiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. PROGRAMME DE DÉCLARATION

Le programme de déclaration volontaire des nouveaux cas d'AP par les médecins pneumologues et les médecins du travail a été instauré pendant une période de trois ans s'étendant de janvier 2000 à décembre 2002. Les pneumologues membres de la Société Belge de Pneumologie (Belgische Vereniging voor Pneumologie) et les médecins du travail membres de l'Association Professionnelle Belge des Médecins du Travail (Belgische Beroepsvereniging voor Arbeidsgeneesheren) ont reçu un dossier d'information détaillé concernant le programme de déclaration. Il était demandé aux médecins de signaler, en respectant l'anonymat du patient, tout nouveau cas d'AP à l'aide d'une fiche de déclaration. La participation des médecins a été sollicitée par des courriers personnalisés, incluant des fiches de déclarations (avec enveloppes timbrées), qui leur ont été envoyés tous les quatre mois. Les objectifs et les modalités pratiques du programme ont été publiés dans la revue de l'Association Professionnelle Belge des Médecins du Travail (*Médecine du Travail et Ergonomie*) et présentés lors de réunions régionales de pneumologie et de médecine du travail. Les médecins ont eu un accès direct aux investigateurs pour toute demande de renseignement concernant l'étude (ligne téléphonique, fax, e-mail). Le protocole de l'étude a été approuvé par le Comité d'Éthique Médicale des Cliniques Universitaires de Mont-Godinne.

II. DONNÉES COLLECTÉES

Les nouveaux cas d'AP ont été signalés par les médecins à l'aide d'une fiche de déclaration standardisée (voir Appendice I) similaire à celle utilisée par l'Observatoire National des Asthmes Professionnels (ONAP) en France (20, 21). Cette fiche de déclaration incluait les informations socio-démographiques suivantes: 1) la première et la dernière lettre du nom et du prénom, ainsi que la date de naissance et le sexe du patient afin de pouvoir détecter d'éventuelles doubles déclarations (déclaration d'un même cas par deux médecins) ; 2) le régime social (salarié du secteur privé, salarié du secteur publique, indépendant) ; 3) la région du lieu de travail (Bruxelles, Flandre, Wallonie) ; 4) la profession, ainsi que la ou les substances incriminées comme étant responsables de l'AP.

La fiche de déclaration permettait de signaler différents types d'AP : 1) AP au sens habituel du terme (de type "immunologique") ; 2) RADS (AP "non immunologique") ; 3) syndromes atypiques. Pour les AP "immunologiques", la fiche répertoriait les différents tests diagnostiques : 1) symptômes asthmatiques rythmés par le travail ; 2) présence d'une HBNS ou d'une amélioration de plus de 15% du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) après administration d'un bronchodilatateur ; 3) tests immunologiques (tests cutanés d'allergie et/ou dosage des IgE spécifiques) positifs pour les agents professionnels ; 4) variations du débit expiratoire de pointe (DEP), de la spirométrie et/ou de l'HBNS en fonction de l'exposition professionnelle ; 5) tests de provocation bronchique spécifique. Pour chacun de ces tests, il était demandé aux médecins déclarants de préciser si le test était positif, négatif ou n'avait pas été réalisé. Dans les cas de RADS, la fiche demandait de préciser si l'existence d'une HBNS avait été documentée et si la symptomatologie était apparue au décours d'une ou de plusieurs expositions. Dans tous les cas, les médecins déclarants étaient invités à exprimer leur opinion personnelle quant à la pertinence du diagnostic en précisant si ce diagnostic leur apparaissait comme étant "certain", "probable" ou "possible". Les syndromes atypiques (n = 14) n'ont pas été inclus dans l'analyse des données. Ces déclarations concernaient principalement des symptômes de toux ou de rhinite au travail.

En plus des données recueillies par le programme ONAP, la fiche de déclaration du projet WAB visait à recueillir des informations concernant : 1) l'histoire de la maladie (date du début de l'exposition professionnelle, de l'apparition des symptômes asthmatiques et du diagnostic) ; 2) le traitement anti-asthmatique ; 3) les facteurs de risque (asthme pré-existant à l'exposition professionnelle incriminée, atopie, tabagisme) ; 4) les affections professionnelles associées (rhino-conjonctivite, urticaire, eczéma) ; et 5) les répercussions socio-économiques (demande d'indemnisation au FMP, écartement du poste de travail).

III. ANALYSE DES RÉSULTATS

L'incidence annuelle de l'AP a été calculée en rapportant le nombre annuel moyen de cas déclarés durant la période 2000-2002 au nombre de travailleurs actifs en 1999. Les données concernant le nombre de travailleurs actifs en Belgique en fonction du sexe, de l'âge (15-24 ans, 25-49 ans; 50 et plus) et de la localisation géographique (Bruxelles, Flandre, Wallonie) ont été obtenues auprès de l'Institut National de Statistique (<http://www.statbel.fgov.be>). Les taux d'incidence ont été exprimés en tant que nombre moyen de nouveaux cas d'AP par an et par million de travailleurs et les intervalles de confiance à 95% ont été déterminés en utilisant la distribution de Poisson (22). Un modèle de régression de Poisson a été utilisé pour évaluer l'effet de l'âge, du sexe et de la localisation géographique sur l'incidence de l'AP. La comparaison des données socio-démographiques et cliniques a été effectuée à l'aide du test t de Student pour les variables quantitatives et du test de Chi-2 ou du test exact de Fischer pour les valeurs qualitatives. Les valeurs de p inférieures à 0.05 ont été considérées comme significatives.

RÉSULTATS

I. DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

Durant la période 2000-2002, 283 nouveaux cas d'AP ont été signalés, soit une moyenne annuelle de 94.3 cas. Les déclarations incluaient 260 cas (91.9%) d'AP classique ("immunologique") et 23 cas (8.1%) de RADS. Cinquante-huit cas (20.5%) ont été signalés par des pneumologues (n=28), 4 cas (1.4%) par des médecins du travail (n=4) et 221 cas (78.1%) par deux services universitaires spécialisés. Ces deux services, situés l'un en région néerlandophone et l'autre en région francophone, constituent les centres de référence dans l'investigation clinique et médico-légale de l'AP en Belgique. Vingt cas (17 AP "immunologiques" et 3 RADS) ont fait l'objet d'une double déclaration.

L'âge moyen des patients était de 39 ans (écart-type \pm 11 ans) (Tableau 1). Deux tiers des patients (63.9%) étaient des hommes dont l'âge moyen (41 ± 11 ans) était plus élevé que celui des femmes (37 ± 10 ans; $p = 0.003$). Dix-huit des 283 (6.3%) déclarations concernaient des travailleurs indépendants. Ces travailleurs indépendants incluaient principalement des boulangers (n=6), des coiffeurs/coiffeuses (n=4) et des agriculteurs (n=3).

II. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Selon l'opinion exprimée par les médecins déclarants, le diagnostic d'AP ou de RADS était considéré comme "certain" dans 111 des 283 (39.2%) cas signalés, "probable" dans 83 (29.3%) cas et "possible" dans 89 (31.5%) des cas. Les tests diagnostiques mis en œuvre dans les cas d'AP "immunologique", ainsi que leur résultats sont présentés dans le Tableau 2. L'histoire clinique relevée par les médecins déclarant rapportait l'existence de symptômes respiratoires rythmés par l'exposition professionnelle dans 256 (98.5%) déclarations d'AP. La présence d'une HBNS avait été recherchée

chez 242 parmi les 260 patients (93.1%) et avait été documentée chez 218 d'entre eux (soit 83.9% de l'ensemble des cas d'AP déclarés). Au moins un test diagnostique explorant, de manière objective, la relation de causalité entre l'asthme et l'environnement professionnel avait été réalisé chez 208 des 260 patients (80.0%). Ces tests comprenaient la recherche d'une sensibilisation immunologique chez 153 patients (58.9%), des tests de provocation spécifique chez 103 patients (39.6%), un enregistrement des DEP chez 40 patients (25.4%), des mesures itératives du degré d'HBNS chez 35 patients (13.5%) et des mesures de la spirométrie en période de travail et de congé chez 33 patients (12.7%). Lorsque ces examens complémentaires avaient été effectués, leurs résultats s'étaient avérés positifs dans, respectivement, 52.9%, 71.8%, 60.6%, 74.3% et 51.5% des cas. La relation de causalité entre l'asthme et l'environnement professionnel était démontrée par au moins un de ces tests objectifs chez 146 des 260 cas rapportés (56.2%), plus fréquemment lorsqu'il s'agissait d'un agent de haut PM (76 parmi 89 cas, 85.4%) que d'un agent de faible PM (53 parmi 118 cas, 44.9%, $p < 0.001$) ou un agent non sensibilisant (11 parmi 21 cas, 52.4%, $p = 0.001$). Le diagnostic d'AP était documenté par au moins un test évaluant la relation avec le travail dans 113 des 206 (54.9%) cas déclarés par les centres spécialisés et dans 33 des 54 (61.1%, $p = 0.41$) cas signalés par les autres médecins. Il existait une bonne corrélation entre le degré de certitude diagnostique des médecins déclarants et le nombre de tests réalisés dans l'évaluation des AP "immunologiques". En effet, au moins un test était positif dans 95 des 101 (94.1%) cas d'AP considérés comme certains, dans 38 des 72 (52.8%) cas probables et dans 13 des 87 (14.9%) cas possibles ($p < 0.001$). En ce qui concerne les déclarations de RADS, une HBNS avait été objectivée dans la grande majorité des cas (22 des 23 patients, 95.7%). Le type d'asthme était survenu au décours d'une seule exposition dans 18 (78.3%) cas et après de multiples expositions dans 5 cas (21.7%).

III. ESTIMATIONS DE L'INCIDENCE

En tenant compte de l'ensemble des cas certains, probables et possible d'AP "immunologiques" et de RADS, l'incidence annuelle moyenne de l'AP en Belgique peut être estimée à 23.5 (IC95%: 19.2; 28.8) nouveaux cas par million de travailleurs actifs durant la période 2000-2002. L'incidence était similaire chez les hommes (25.9 (20.1; 33.4)) et chez les femmes (20.1 (14.4; 28.2)). Les taux

d'incidence ne différaient pas en fonction de l'âge : 23.8 (12.0; 46.9) pour la tranche d'âge comprise entre 15 et 24 ans, 22.8 (18.0; 28.9) entre 25 et 49 ans et 26.4 (16.6; 41.9) au-delà de 50 ans. Il existait cependant d'importantes variations géographiques, l'incidence de l'AP étant significativement plus élevée en Wallonie (38.6 (28.9; 51.5)) qu'en Flandre (17.5 (12.9; 23.5)), alors qu'elle était proche de celle observée à Bruxelles (14.7 (6.1; 35.3)). La distribution des taux d'incidence en fonction de la certitude diagnostique, du sexe et de l'âge est détaillée au Tableau 3. La différence d'incidence entre la Wallonie et la Flandre portait uniquement sur les diagnostics certains (19.9 (13.2; 29.7) en Wallonie et 4.3 (2.4; 7.9) en Flandre)). Lorsque l'on stratifie les données en fonction du sexe, l'incidence d'AP certain est plus élevée chez les hommes en Wallonie (20.9 (12.5; 34.9)) qu'en Flandre (4.9 (2.3; 10.3)). L'incidence d'AP est également plus élevée en Wallonie qu'en Flandre pour la catégorie d'âge comprise entre 25 et 49 ans, tant pour les hommes (18.8 (10.0; 35.4) en Wallonie et 1.9 (0.5; 7.7) en Flandre) que pour les femmes (23.0 (11.8; 44.7) en Wallonie et 2.5 (0.6; 10.0) en Flandre).

Afin d'évaluer les facteurs déterminant l'incidence de l'AP, nous avons utilisé un modèle de régression de Poisson dans lequel les variables indépendantes testées étaient le degré de certitude diagnostique, l'âge, le sexe et la région géographique. Ce modèle a montré que les variables ayant le plus d'influence sur l'incidence sont le diagnostic certain, la catégorie d'âge 25-49 ans et la région Wallonne ($p=0.001$) qui sont associées à une incidence plus élevée. On constate également que lorsque l'on teste ce modèle, les variables "Flandre + diagnostic probable" sont significatives avec une p valeur=0.01. Ces données suggèrent que les cas ayant été déclarés en Flandre sont plus souvent des cas diagnostiqués comme étant "probable". Les variables "Flandre", "âge 25-49 + diagnostic possible" et "Flandre + diagnostic possible" ont également un effet sur l'incidence avec une $p=0.05$. A nouveau, il semblerait qu'il y ait plus de diagnostics possibles en Flandre. Par contre, le sexe ne semble pas avoir une influence significative ($p=0.1$).

IV. AGENTS ET PROFESSIONS INCRIMINÉS

Les agents responsables des cas déclarés d'AP "immunologique" et de RADS sont présentés dans le Tableau 4. L'agent responsable n'était pas identifié ou n'était pas spécifié dans 35 cas (12.4%). Dans l'AP "immunologique", les substances incriminées étaient des agents sensibilisants dans 207 cas (79.6%) dont 89 agents de haut PM et 118 agents de faible PM. Les agents les plus fréquemment impliqués comprenaient les isocyanates (17.3%), les farines de céréales (13.1%), le latex naturel (10.4%), diverses résines synthétiques (6.2%), les sels de persulfate (4.2%), les animaux (4.2%), les métaux (3.9%) et les poussières de bois (3.1%). Les cas d'AP certains ou probables étaient plus fréquemment attribués à des agents de haut PM (74 parmi 173 cas, 42.8%) que ceux qui étaient considérés comme possibles (15 parmi 87 cas, 17.2%, $p < 0.001$). L'agent étiologique restait plus souvent inconnu dans les cas d'AP possible (23 des 87 cas, 26.4%) que dans les cas certains ou probables (7 des 73 cas, 4.0%, $p < 0.001$). Dans 21 cas (8.1%) d'AP "immunologique", les médecins déclarants incriminaient des agents pour lesquels un potentiel sensibilisant respiratoire n'avait jamais été rapporté dans la littérature scientifique. L'AP "immunologique" était plus fréquemment rapporté chez des hommes lorsque les agents impliqués étaient les farines (32/34 cas), les métaux (10/10 cas) et les résines synthétiques (15/16 cas), tandis que la proportion de femmes était plus élevée dans les cas attribués au latex (26/27 cas), aux sels de persulfate (11/11 cas) et aux médicaments (4/4 cas). Pour les RADS, les agents étiologiques comprenaient non seulement des agents irritants (dans 15 des 23 cas, 65.2%), mais également des agents potentiellement sensibilisants de faible PM dans 5 cas (21.7%).

Les professions incriminées sont détaillées au Tableau 5 selon la classification internationale des professions ISCO-88 (*International Standard Classification of Occupations*) édictée par l'Organisation Internationale du Travail (www.ilo.org). Les plus grands nombres de cas d'AP ont été observés chez les boulangers et pâtisseries (12.0% des déclarations), le personnel infirmier (8.5%), les peintres (6.0%), les employés du nettoyage (5.7%) et les coiffeurs (4.9%). L'incidence de l'AP a été calculée pour les catégories professionnelles dont le nombre de travailleurs actifs était disponible auprès de l'Institut National de Statistique (www.statbel.fgov.be).

V. DONNÉES CLINIQUES

Le délai moyen entre le début de l'exposition professionnelle incriminée et l'apparition des symptômes asthmatiques au travail était de 97 mois (\pm 105 mois) pour les patients souffrant d'AP "immunologique" et de 35 mois (\pm 122 mois, $p = 0.01$) pour les patients ayant développé un RADS (Tableau 1). Le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic était de 49 mois (\pm 75 mois) pour l'AP "immunologique" et de 8 mois (\pm 13 mois, $p = 0.02$) pour les RADS.

Un pourcentage non négligeable (48 parmi 283 cas, soit 16.9%) des cas déclarés avait un asthme avant le début de l'exposition professionnelle incriminée. La proportion des patients ayant un asthme pré-existant n'était pas différente parmi les cas d'AP "immunologique" (16.9%) et de RADS (17.4%) et n'était pas influencée pas le degré de certitude diagnostique (15.8% des AP certains, 16.7% des AP probables et 18.4% des AP possibles). Un terrain atopique était présent chez 123 des 283 patients (43.5%) et était plus fréquent dans l'AP "immunologique" (121 des 260 cas, 56.4%) que dans les cas de RADS (2 des 23 cas, 8.7%; $p < 0.001$). Quarante-huit pourcents des patients étaient fumeurs ou ex-fumeurs et les habitudes tabagiques ne différaient pas en fonction du type d'AP.

Cinquante-quatre pourcents (154 des 283 cas) rapportaient des symptômes de rhino-conjonctivite ou de rhinite au travail. La proportion des patients présentant ces symptômes était plus élevée dans l'AP "immunologique" (147 des 260 cas, 56.5%) que dans les cas de RADS (7 des 23 cas, 30.4%, $p = 0.016$). Trente pourcents des patients (86/283) souffraient de symptôme cutanés liés à l'exposition professionnelle (urticaire dans 14.8% des cas et eczéma dans 15.5% des cas).

VI. IMPACT DE L'ASTHME PROFESSIONNEL

Soixante-deux pourcents des sujets étaient traités par un β_2 -agoniste à courte durée d'action en inhalation et 46% par corticoïdes inhalés (Tableau 6), ces deux types de médicaments étant utilisés de façon conjointe par 42% des sujets. Quarante-six pourcents des patients devaient avoir recours à un β_2 -agoniste de courte durée d'action au moins une fois par jour et devaient donc être considérés comme souffrant d'un asthme modéré à sévère selon les recommandations du *Global Initiative for*

Asthma (www.ginasthma.com). Chez ces patients, l'utilisation quotidienne d'un β_2 -agoniste de courte durée d'action était nécessaire malgré le fait que 79.4% d'entre eux (104/131) prenaient également un corticoïde inhalé. Il n'y avait pas de différence notable dans l'utilisation des médicaments anti-asthmatiques en fonction du type d'AP ou du degré de certitude diagnostique (données non détaillées).

Au moment du diagnostic, 41.3% des patients restaient exposés à l'environnement professionnel incriminé dans le développement de leur AP. De façon étonnante, l'éviction de l'exposition à l'agent responsable avait été réalisée plus fréquemment chez les sujets souffrant de RADS (21 des 23 cas, 91.3%) que chez ceux souffrant d'AP "immunologique" (145 des 260 cas, 55.7%, $p=0.001$). Une demande d'indemnisation pour maladie professionnelle était introduite par 174 des 283 patients (61.5%). Cette requête était soumise au Fonds des Maladies Professionnelles dans 160 cas. L'absence de demande d'indemnisation était justifiée par les raisons suivantes : incertitude diagnostique ($n=64$), statut de travailleur indépendant ($n=12$), refus du patient ($n=15$), changement de poste de travail ou d'emploi ($n=3$), méconnaissance de la procédure ($n=1$) et réflexion du patient en cours ou absence d'information ($n=11$).

DISCUSSION

I. LIMITES MÉTHODOLOGIQUES

La précision des résultats obtenus par le programme de surveillance WAB ne peut être établie avec certitude car tout système de déclaration de l'AP, volontaire ou obligatoire, est affecté par différents biais susceptibles d'entraîner une sous-estimation de l'incidence réelle de la maladie. En effet, un certain nombre d'AP reste méconnu car une éventuelle origine professionnelle de l'asthme n'est pas toujours suspectée, ni par les médecins, ni par les travailleurs eux-mêmes. Ainsi, une étude réalisée parmi les membres d'une "Health Maintenance Organization" aux USA (19), a montré qu'un lien éventuel entre l'asthme et la profession était recherché à l'anamnèse chez seulement 15% des sujets asthmatiques par les médecins généralistes et chez 50% des sujets référés à des médecins spécialistes pneumologues ou allergologues. D'autre part, il est très vraisemblable qu'une certaine proportion des cas d'AP diagnostiqués par les médecins généralistes n'est pas référée à des médecins spécialistes et échappe donc aux programmes de signalement basés sur les pneumologues et les médecins du travail. Le principal biais de sous-estimation de ce type de système de surveillance est lié au signalement volontaire par les médecins qui est fortement dépendant de leur niveau de motivation. L'ampleur de ce biais est difficilement quantifiable. Certains programmes de déclaration ont évalué le taux de participation entre 38 et 68% en demandant aux médecins-cibles de renvoyer périodiquement les fiches de signalement, qu'elles soient vierges ou complétées (23-25). Le taux de participation des médecins sollicités par notre programme ne peut être quantifié de façon formelle car le renvoi des fiches vierges n'était pas requis. Toutefois, les variations d'incidence en fonction des régions reflètent vraisemblablement d'importantes différences dans le taux de participation des médecins car elles ne peuvent être expliquées par la répartition géographique des secteurs professionnels à haut risque.

Les estimations de l'incidence de l'AP sont influencées par la précision des tests mis en œuvre pour établir le diagnostic, l'incidence pouvant être surestimée lorsque les critères diagnostiques ne sont pas suffisamment fiables (6-8). Dans notre programme, les médecins déclarants considéraient que le diagnostic d'AP était certain ou probable dans 68.5% des cas. Par conséquent, l'incidence de l'AP

diminue de 23.5 (IC95%: 19.2; 28.8) à 16.1 (IC95% : 12.6; 20.6) par million de travailleurs lorsque l'on se base uniquement sur les diagnostics certains ou probables. Par ailleurs, la relation entre l'asthme et l'environnement professionnel était documentée par au moins un test diagnostique dans 56.2% des 260 cas d'AP "immunologique". Le diagnostic de RADS était étayé par la présence d'une HBNS chez 22 (95.7%) des 23 patients signalés. L'incidence de l'AP est donc estimée à 14.0 (IC95% : 10.7; 18.2) cas par million de travailleurs actifs si l'on prend en considération les cas déclarés ayant au moins un test diagnostique objectif. D'autres programmes de déclaration de l'AP décrivent les résultats des tests diagnostiques mais le degré de certitude du diagnostic n'est généralement pas pris en compte dans l'estimation de l'incidence d'AP (20, 21, 26, 27). A titre de comparaison, 78.8% des cas d'AP rapportés à l'ONAP (France) étaient considérés comme certains ou probables par les médecins déclarants (20, 21), bien que seulement 30% des cas rapportés aient été documentés par au moins un test diagnostique objectif (J. Ameille, communication personnelle).

II. COMPARAISON AVEC LES AUTRES SYSTÈMES DE SURVEILLANCE DE L'ASTHME PROFESSIONNEL

Cette étude permet d'estimer l'incidence annuelle moyenne de l'AP en Belgique à 23.5 (IC95% : 19.2; 28.8) nouveaux cas par million de travailleurs actifs durant la période 2000-2002. Ce taux d'incidence est proche de ceux obtenus par des systèmes similaires basés sur la déclaration volontaire des cas d'AP dans d'autres pays (Tableau 7) (16, 20, 21, 23-32).

Dans l'ensemble, les résultats du programme WAB sont cohérents par rapport aux données fournies par les autres systèmes de déclarations. Approximativement deux tiers des cas d'AP sont observés chez les hommes mais il n'y a pas de différence lorsque l'on compare les deux sexes en terme d'incidence au sein de la population active. Une grande variété de substances est incriminée mais les isocyanates et les farines de céréales restent les agents étiologiques prédominants et rendent compte de 28% des AP. Les causes d'AP varient cependant en fonction du temps et des pays. Ainsi, le latex naturel est devenu une des causes principales d'AP au cours de la dernière décennie (21, 27, 28). Les sels de persulfate constituent une cause fréquente d'AP dans certains pays (6% des AP en France

(21), 2% en Italie (32), 4% dans notre pays), alors qu'ils sont rarement signalés en Grande-Bretagne, aux USA et en Finlande. Les isocyanates sont responsables de 14 à 22% des AP dans la plupart des pays, tandis qu'ils sont rarement incriminés en Finlande (3% des cas). Parmi les cas d'AP déclarés, 8% concernaient des RADS, soit une proportion similaire à celles observées par d'autres systèmes de déclarations (entre 5 et 13%) (21, 27, 31). A l'instar d'autres pays (29, 33), un pourcentage non négligeable (8% dans le programme WAB et 30-50% dans d'autres programmes) des AP "immunologique" est attribué à des substances pour lesquelles un potentiel sensibilisant au niveau respiratoire n'a jamais été documenté dans la littérature. Cette observation suggère qu'il existe une certaine confusion diagnostique entre l'AP "immunologique" et l'asthme aggravé par des irritants au travail (2). Par ailleurs, nos résultats apportent certaines informations complémentaires concernant le délai avec lequel le diagnostic d'AP est posé (en moyenne 44 mois après le début des symptômes), la sévérité de l'asthme et la fréquence des affections associées (rhino-conjonctivite et dermatite).

III. COMPARAISON AVEC LES STATISTIQUES MÉDICO-LÉGALES DE L'ASTHME PROFESSIONNEL

Les statistiques disponibles concernant l'indemnisation médico-légale de l'AP sont présentées au Tableau 7 (34-39). L'incidence de l'AP est particulièrement élevée en Finlande (174 cas par million de travailleurs) où la déclaration des maladies professionnelles est obligatoire pour tous les médecins. Ces déclarations font l'objet d'un registre national géré par le *Finish Institute of Occupational Health*. Le diagnostic d'AP est investigué dans des centres spécialisés et est documenté par des tests diagnostiques objectifs dans plus de 90% des cas. Il faut cependant noter que dans ce pays, la moitié des cas d'AP est rapportée chez des travailleurs agricoles et attribuée à une sensibilisation aux phanères d'animaux. Il s'agit d'une cause "locale" d'AP qui est beaucoup plus rare dans les autres pays et qui semble favorisée par un mode d'élevage particulier.

En Belgique, le FMP publie un rapport annuel dont il est cependant difficile d'extraire des données précises concernant l'indemnisation de l'AP car cette affection n'est pas identifiée de manière spécifique. Le Tableau 8 résume les données concernant le nombre de demandes introduites auprès du FMP et de demandes indemnisées pour les codes de la liste officielle se référant aux "troubles

respiratoires de caractère allergique" induits par les farines (1.305.02), les bois (1.305.01, 1.305.03.01), les antibiotiques (1.305.03.02) et les enzymes protéolytiques (1.305.04). Les données concernant les composés du cyanogène (1.103.05) y ont été ajoutées, sachant que la majorité des dossiers repris sous ce code concerne des cas d'AP induits par les isocyanates. Sur base de ces données, l'incidence annuelle moyenne de l'AP peut être estimée à 11.9 (IC95%: 9.0; 15.9) nouveaux cas par million de travailleurs actifs durant la période 2000-2002. Ce taux est nettement inférieur à celui qui a été obtenu, durant la même période, par le programme de déclaration WAB (23.5 (IC95% : 19.2; 28.8) cas par million de travailleurs). Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces différences. Les statistiques du FMP concernant l'indemnisation de l'AP ne donnent qu'un reflet partiel de la maladie dans notre pays. En effet, les statistiques du FMP ne permettent pas de prendre en compte les cas d'AP indemnisés sous le code de diverses substances (par exemple, les aldéhydes ou les métaux) et les requêtes traitées dans le cadre du "système ouvert" car l'AP n'y est pas identifié spécifiquement. Par ailleurs, les résultats du programme de déclaration WAB indiquent que 38% des patients souffrant d'AP n'introduisent pas de demande d'indemnisation. Ces données sont similaires à celles de l'ONAP qui a montré que seulement 51% des AP faisaient l'objet d'une déclaration officielle en maladie professionnelle (20, 21). Le programme WAB a essayé de déterminer les raisons pour lesquelles une requête en indemnisation n'est pas soumise au FMP ou à d'autres organismes assureurs. L'absence de demande d'indemnisation est justifiée par un manque de certitude quant au diagnostic d'AP dans 59% des cas, un refus des patients, probablement par crainte de perdre leur emploi (14%), un statut de travailleur indépendant ne bénéficiant pas d'une couverture en assurance pour les maladies professionnelles (11%) ou un nouvel emploi non exposé (3%).

IV. CONCLUSIONS

Malgré ses limitations méthodologiques, ce programme national de déclaration de l'AP apporte de précieux renseignements concernant la fréquence de l'AP, ses causes et ses conséquences. Il fournit des informations complémentaires par rapport aux statistiques médico-légales et devrait permettre de mieux cibler les stratégies de prévention primaire et secondaire. Ce type de programme mériterait d'être prolongé ou répété afin de remplir son véritable objectif de surveillance de l'AP au cours du temps.

Tableau 1. Données démographiques et cliniques

| | AP "immunologique" (n = 260) | RADS (n = 23) | p† | Tous les cas (n = 283) |
|--|---------------------------------|------------------|--------|---------------------------|
| Sexe (femmes), n (%) | 101 (39.2) | 1 (4.4) | | 102 (36.0) |
| Age* | 39.3 ± 11 | 38.6 ± 11 | | 39 ± 11 |
| Travailleur indépendant, n (%) | 18 (6.9) | 0 | | 18 (6.3) |
| Délai entre le début de l'exposition et l'apparition des symptômes, mois* | 97 ± 105 | 35 ± 122 | 0.01 | 92 ± 108 |
| Délai entre le début des symptômes et le diagnostic, mois* | 49 ± 75 | 8 ± 13 | 0.02 | 44 ± 72 |
| Asthme pré-existant, n (%) | 44 (16.9) | 4 (17.4) | | 48 (16.9) |
| Atopie, n (%)‡ | 121 (56.4) | 2 (8.7) | <0.001 | 123 (43.5) |
| Habitudes tabagiques, n (%) | | | | |
| Fumeurs | 58 (22.3) | 3 (13.0) | | 61 (21.5) |
| Ex-fumeurs | 70 (26.9) | 5 (21.7) | | 75 (26.5) |
| Autres symptômes liés au travail, n (%) | | | | |
| Rhino- conjonctivite | 104 (40.0) | 5 (21.7) | | 109 (38.5) |
| Rhinite seule | 43 (16.5) | 2 (8.7) | | 45 (15.9) |
| Urticaire | 42 (16.2) | 0 | 0.03 | 42 (14.8) |
| Eczéma | 41 (15.8) | 3 (13.0) | | 44 (15.5) |
| Urticaire et eczéma | 7 (2.7) | 0 | | 7 (2.5) |

AP : asthme professionnel ; RADS : *Reactive Airways Dysfunction Syndrome*.

* moyenne ± écart-type

‡ : atopie définie par la présence de tests cutanés positifs ou d'IgE spécifiques pour au moins un allergène ubiquitaire.

† : comparaison des AP "immunologiques" et des RADS.

Tableau 2. Tests diagnostiques dans l'asthme professionnel "immunologique"

| | Degré de certitude diagnostique (opinion du médecin déclarant) | | | |
|---|---|-----------------|-----------------|------------------|
| | Certain | Probable | Possible | Tous les cas |
| | (n=101) n (%) | (n=72) n (%) | (n=87) n (%) | (n=260) n (%) |
| ----- | | | | |
| Présence d'une HBNS | | | | |
| Tests réalisés | 97 (96.0) | 66 (91.7) | 79 (90.8) | 242 (93.1) |
| Tests positifs | 96 (95.0) | 58 (80.6) | 64 (73.6) | 218 (83.9) |
| Sensibilisation immunologique | | | | |
| Tests réalisés | 79 (78.2) | 36 (50.0) | 38 (43.7) | 153 (58.9) |
| Tests positifs | 58 (57.4) | 17 (23.6) | 6 (6.9) | 81 (31.2) |
| Enregistrement des DEP au travail | | | | |
| Tests réalisés | 18 (17.8) | 21 (29.2) | 27 (31.0) | 66 (25.4) |
| Tests positifs | 16 (15.8) | 18 (25.0) | 6 (6.9) | 40 (15.4) |
| Variations de la spirométrie au travail | | | | |
| Tests réalisés | 12 (11.9) | 13 (18.1) | 8 (9.2) | 33 (12.7) |
| Tests positifs | 10 (9.9) | 6 (8.3) | 1 (1.1) | 17 (6.5) |
| Variations de l'HBNS au travail | | | | |
| Tests réalisés | 11 (10.9) | 15 (20.8) | 9 (10.4) | 35 (13.5) |
| Tests positifs | 10 (9.9) | 14 (19.4) | 2 (2.3) | 26 (10.0) |
| Test de provocation bronchique spécifique | | | | |
| Tests réalisés | 70 (69.3) | 15 (20.8) | 18 (20.7) | 103 (39.6) |
| Tests positifs | 74 (73.3) | 0 | 0 | 74 (28.5) |
| Relation entre asthme et travail | | | | |
| Au moins un test réalisé | 97 (96.0) | 51 (70.8) | 60 (69.0) | 208 (80.0) |
| Au moins un test positif | 95 (94.1) | 38 (52.8) | 13 (14.9) | 146 (56.2) |
| Au moins un test fonctionnel* positif | 83 (82.2) | 27 (37.5) | 8 (9.2) | 118 (45.4) |

HBNS: hyperréactivité bronchique non spécifique; DEP : débit expiratoire de pointe.

* variations de la spirométrie, des DEP ou du degré d'HBNS en relation avec l'exposition professionnelle.

Tableau 3. Distribution des taux d'incidence de l'asthme professionnel* selon la région géographique, le degré de certitude diagnostique, l'âge et le sexe

| | Bruxelles | Flandre | Wallonie | Belgique |
|------------------------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|
| <i>Diagnostics certains</i> | 7.8 (2.4-26.0) | 4.3 (2.4-7.9) | 19.9 (13.2-29.7) | 9.2 (6.7-12.7) |
| Hommes | | | | |
| 15-24 ans | 0 | 2.5 (0.1; 75.9) | 31.5 (6.9; 143.8) | 10.2 (2.5; 40.7) |
| 25-49 ans | 9.7 (1.8-53.1) | 1.9 (0.5; 7.7) | 18.8 (10.0; 35.4) | 9.7 (6.0; 15.8) |
| > 50 ans | 8.7 (0.29-259.1) | 2.5 (0.2; 27.4) | 24.5 (8.4; 71.8) | 11.3 (4.7; 27.1) |
| Total | 8.9 (1.9-40.5) | 4.9 (2.3; 10.3) | 20.9 (12.5; 34.9) | 10.1 (6.7; 15.1) |
| Femmes | | | | |
| 15-24 ans | 0 | 9.4 (1.3; 66.4) | 0 | 6.5 (0.9; 46.3) |
| 25-49 ans | 8.7 (1.2; 62.0) | 2.5 (0.6; 10.0) | 23.0 (11.8; 44.7) | 9.0 (5.1; 16.0) |
| > 50 ans | 0 | 5.0 (0.4; 54.1) | 4.4 (0.2; 131.7) | 4.2 (0.6; 29.7) |
| Total | 6.6 (0.9; 46.7) | 3.5 (1.2; 9.8) | 18.4 (9.6; 35.4) | 8.1 (4.8; 13.8) |
| <i>Diagnostics probables</i> | 2.0 (0.2-21.6) | 6.6 (4.1-10.7) | 9.0 (4.9-16.3) | 6.9 (4.8-10.0) |
| Hommes | | | | |
| 15-24 ans | 0 | 0 | 18.9 (2.7-134.2) | 5.1 (0.7-36.1) |
| 25-49 ans | 2.4 (0.1; 72.5) | 6.4 (3.0; 13.8) | 9.7 (4.1-23.4) | 7.1 (4.1-12.6) |
| > 50 ans | 0 | 12.4 (4.2; 36.3) | 9.8 (1.8-53.6) | 10.5 (4.3-26.1) |
| Total | 1.8 (0.1; 52.8) | 7.0 (3.8; 13.0) | 10.5 (5.1-21.5) | 7.6 (4.8-12.1) |
| Femmes | | | | |
| 15-24 ans | 0 | 12.5 (2.3; 68.1) | 0 | 8.7 (1.6; 47.5) |
| 25-49 ans | 2.9 (0.1; 86.7) | 5.8 (2.3; 14.4) | 7.1 (2.1; 23.4) | 5.9 (2.9; 12.0) |
| > 50 ans | 0 | 2.5 (0.1; 73.2) | 8.8 (0.8; 97.4) | 4.2 (0.6; 29.7) |
| Total | 8.8 (1.6; 47.9) | 6.1 (2.8; 13.2) | 6.8 (2.3; 19.9) | 5.9 (3.2; 11.0) |
| <i>Diagnostics possibles</i> | 4.9 (1.1-22.4) | 6.6 (4.1-10.7) | 9.8 (5.5-17.4) | 5.4 (5.2-10.6) |
| Hommes | | | | |
| 15-24 ans | 0 | 2.5 (0.1; 75.9) | 12.6 (1.1; 139.0) | 5.1 (0.7; 36.1) |
| 25-49 ans | 7.3 (1.0; 51.8) | 5.8 (2.6; 12.9) | 11.0 (4.8; 25.2) | 7.5 (4.3; 13.1) |
| > 50 ans | 8.7 (0.3; 59.1) | 11.2 (3.6; 34.7) | 17.2 (4.8; 62.0) | 12.8 (5.6; 29.2) |
| Total | 7.1 (1.3; 38.7) | 6.5 (3.4; 12.4) | 12.3 (6.3; 24.0) | 8.3 (5.3; 13.0) |
| Femmes | | | | |
| 15-24 ans | 0 | 13.5 (2.3; 68.1) | 18.3 (1.7; 201.7) | 13.0 (3.3; 52.2) |
| 25-49 ans | 2.9 (0.1; 86.7) | 6.2 (2.6; 15.0) | 6.2 (1.7; 22.3) | 5.9 (2.9; 12.0) |
| > 50 ans | 0 | 4.9 (0.4; 54.1) | 39.8 (12.8; 123.3) | 2.8 (0.3; 30.8) |
| Total | 8.8 (1.6; 47.9) | 6.7 (3.2; 14.1) | 6.1 (2.0; 19.0) | 6.1 (3.3; 11.3) |

* Les taux d'incidence sont exprimés en nombre de nouveaux cas par million de travailleurs actifs et par an. Les intervalles de confiance à 95% figurent entre parenthèses. Les taux d'incidence incluent les asthmes professionnels "immunologiques" et "non immunologiques" (RADS).

Tableau 4. Agents étiologiques

| | AP "immunologique" | | RADS | | Tous les AP | |
|---|--------------------|--------|----------|--------|-------------|--------|
| | (n = 260) | | (n = 23) | | (n = 283) | |
| | n* | (%) | n* | (%) | n* | (%) |
| <i>Agents sensibilisants de haut PM :</i> | | | | | | |
| Farines, céréales | 34 | (13.1) | 0 | | 34 | (12.0) |
| Latex | 27 | (10.4) | 0 | | 27 | (9.5) |
| Substances végétales (NSA) | 3 | (1.1) | 0 | | 3 | (1.1) |
| Substances animales | 11 | (4.2) | 0 | | 11 | (3.9) |
| Enzymes | 7 | (2.7) | 0 | | 7 | (2.5) |
| Moisissures | 7 | (2.7) | 0 | | 7 | (2.5) |
| Total | 89 | (34.2) | 0 | | 89 | (31.5) |
| <i>Agents sensibilisants de faible PM :</i> | | | | | | |
| Isocyanates | 45 | (17.3) | 0 | | 45 | (15.9) |
| Bois | 8 | (3.1) | 0 | | 8 | (2.8) |
| Métaux | 10 | (3.9) | 0 | | 10 | (3.5) |
| Résines, peintures, colles (NSA) | 16 | (6.2) | 1 | (4.4) | 17 | (6.0) |
| Persulfates | 11 | (4.2) | 0 | | 11 | (3.9) |
| Biocides (NSA) | 3 | (1.1) | 0 | | 3 | (1.1) |
| Médicaments | 4 | (1.5) | 0 | | 4 | (1.4) |
| Soudure | 5 | (1.9) | 3 | (13.0) | 8 | (2.8) |
| Aldéhydes | 2 | (0.8) | 1 | (4.4) | 3 | (1.1) |
| Amines | 4 | (1.5) | 0 | | 4 | (1.4) |
| Anhydrides acides | 3 | (1.1) | 0 | | 3 | (1.1) |
| Acrylates et dérivés | 4 | (1.5) | 0 | | 4 | (1.4) |
| Fluides de coupe | 2 | (0.8) | 0 | | 2 | (0.7) |
| Colorants | 1 | (0.4) | 0 | | 1 | (0.4) |
| Total | 118 | (45.4) | 5 | (21.7) | 123 | (43.5) |
| <i>Agents non sensibilisants:</i> | | | | | | |
| Agents nettoyants (NSA) | 4 | (1.5) | 0 | | 4 | (1.4) |
| Solvants | 2 | (0.8) | 3 | (13.0) | 5 | (1.8) |
| Parfums | 2 | (0.8) | 0 | | 2 | (0.7) |
| Imprimerie, photographie (NSA) | 2 | (0.8) | 0 | | 2 | (0.7) |
| Divers | 11 | (4.2) | 12 | (52.2) | 23 | (8.1) |
| Total | 21 | (8.1) | 15 | (65.2) | 36 | (12.7) |
| <i>Agents non identifiés:</i> | 30 | (11.5) | 2 | (8.7) | 32 | (11.3) |
| <i>Agents non spécifiés :</i> | 2 | (0.8) | 1 | (4.4) | 3 | (1.1) |

AP : asthme professionnel ; RADS : *Reactive Airways Dysfunction Syndrome* ; PM : poids moléculaire ; NSA : non spécifié ailleurs.

* : nombre total des cas déclarés durant la période 2000-2002.

Tableau 5. Professions incriminées

| Groupe | | Nombre de cas | Incidence¥ |
|----------|---|------------------|-------------|
| Majeur* | Catégorie professionnelle* | | |
| 1 | Membres de l'exécutif et des corps législatifs, cadres supérieurs de l'administration publique, dirigeants et cadres supérieurs d'entreprise | 1 | 0.76 |
| 13 | Dirigeants et gérants | 1 | |
| 2 | Professions intellectuelles et scientifiques | 4 | 1.75 |
| 21 | Spécialistes des sciences physiques, mathématiques et techniques | 1 | |
| 22 | Spécialistes des sciences de la vie et de la santé | 2 | |
| 24 | Autres | 1 | |
| 3 | Professions intermédiaires | 52 | 39.8 |
| 31 | Professions intermédiaires des sciences physiques et techniques | 12 | |
| 311 | Techniciens des sciences physiques et chimiques | 12 | |
| 32 | Professions intermédiaires des sciences de la vie et de la santé | 36 | |
| 321 | Techniciens et travailleurs assimilés des sciences de la vie et de la santé | 11 | |
| 322 | Professions intermédiaires de la médecine moderne | 1 | |
| 3228 | Assistants pharmaciens et préparateurs en pharmacie | 1 | |
| 323 | Personnel infirmier et sages-femmes | 24 | |
| 33 | Professions intermédiaires de l'enseignement | 2 | |
| 34 | Autres professions intermédiaires | 2 | |
| 342 | Agents commerciaux et courtiers | 2 | |
| 4 | Employés de types administratif | 3 | 1.6 |
| 41 | Employés de bureau | 3 | |
| 411 | Secrétaires et opérateurs sur clavier | 1 | |
| 419 | Autres employés de bureau | 2 | |
| 5 | Personnel des services et vendeurs des magasins et des marchés | 23 | 16.9 |
| 51 | Personnel des services directs aux particuliers | 16 | |
| 511 | Agent d'accueil de voyage et steward | 1 | |
| 512 | Intendants et personnel des services de restauration | 1 | |
| 514 | Autre personnel des services directs aux particuliers (coiffeurs 5141) | 14 | |
| 52 | Modèles, vendeurs et démonstrateurs | 7 | |
| 522 | Vendeurs et démonstrateurs en magasin | 7 | |
| 6 | Agriculteurs et ouvriers qualifiés de l'agriculture et de la pêche | 6 | 24.1 |
| 61 | Agriculteurs et ouvriers qualifiés de l'agriculture et de la pêche | 6 | |

* : classification internationale des professions selon ISCO-88 (*International Standard Classification of Occupations*, Organisation Internationale du Travail, www.ilo.org).

¥ : Incidence exprimée en nombre moyen annuel de cas par million de travailleurs actifs.

Tableau 5 (suite). Professions incriminées

| Groupe | | Nombre | Incidence¥ |
|----------|--|------------|-------------|
| Majeur* | Catégorie professionnelle* | de cas | |
| 7 | Artisans et ouvriers des métiers de types artisanal | 112 | 77.3 |
| 71 | Artisans et ouvriers des métiers d'extraction et du bâtiment | 30 | |
| 712 | Ouvriers du bâtiment (gros œuvre) et assimilés | 5 | |
| 7122 | Maçons | 4 | |
| 7129 | Ouvriers du bâtiment (gros œuvre) et assimilés non classés ailleurs | 1 | |
| 713 | Ouvriers du bâtiment (finitions) et assimilés | 8 | |
| 7132 | Poseurs de revêtements de sol | 1 | |
| 7134 | Monteurs en isolation thermique et acoustique | 3 | |
| 7135 | Vitriers | 1 | |
| 7136 | Plombiers et tuyauteurs | 3 | |
| 714 | Ouvriers peintres, ravaleurs de façade et assimilés | 17 | |
| 72 | Artisans et ouvriers des métiers de la métallurgie, de la construction mécanique et assimilés | 21 | |
| 721 | Mouleurs de fonderie, soudeurs, tôliers-chaudronniers, monteurs de charpentes métalliques et assimilés | 8 | |
| 7211 | Mouleurs et noyauteurs de fonderie | 2 | |
| 7212 | Soudeurs et oxycoupeurs | 5 | |
| 7214 | Charpentiers métalliers et monteurs de charpentes métalliques | 1 | |
| 722 | Forgerons, outilleurs et assimilés | 2 | |
| 723 | Mécaniciens et ajusteurs de machines | 8 | |
| 7231 | Mécaniciens et ajusteurs de véhicules à moteur | 8 | |
| 724 | Mécaniciens et ajusteurs d'appareils électriques et électroniques | 3 | |
| 73 | Artisans et ouvriers de la mécanique de précision, des métiers d'art, de l'imprimerie et assimilés | 21 | |
| 731 | Mécaniciens de précision sur métaux et matériaux similaires | 2 | |
| 7312 | Facteurs et accordeurs d'instruments de musique | 1 | |
| 7313 | Joailliers et orfèvres | 1 | |
| 732 | Potiers, souffleurs de verre et assimilés | 1 | |
| 733 | Ouvriers des métiers d'artisanat sur bois, sur textile, sur cuir et sur des matériaux similaires | 1 | |
| 734 | Artisans et ouvriers de l'imprimerie et assimilés | 7 | |
| 74 | Autres artisans et ouvriers des métiers de type artisanal | 50 | |
| 741 | Artisans et ouvriers de l'alimentation et assimilés | 38 | |
| 7411 | Bouchers, poissonniers et assimilés | 2 | |
| 7412 | Boulangers, pâtisseries et confiseurs | 34 | |
| 7413 | Ouvriers de la fabrication des produits laitiers | 1 | |
| 7415 | Dégustateurs et classeurs de denrées alimentaires et de boissons | 1 | |
| 742 | Artisans et ouvriers du traitement du bois, ébénistes et assimilés | 11 | |
| 744 | Artisans et ouvriers du cuir, des peaux et de la chaussure | 1 | |
| 7442 | Artisans et ouvriers de la chaussure | 1 | |

Tableau 5 (suite). Professions incriminées

| Groupe | | Nombre | Incidence¥ |
|----------|---|-----------|-------------|
| Majeur* | Catégorie professionnelle* | de cas | |
| 8 | Conducteurs d'installations et de machines et ouvriers de l'assemblage | 52 | 58.6 |
| 81 | Conducteurs d'installations et de matériels fixes et assimilés | 9 | |
| 811 | Conducteurs d'installations d'exploitation minière et d'extraction des minéraux | 2 | |
| 812 | Conducteurs d'installations de transformation des métaux | 7 | |
| 82 | Conducteurs de machines et ouvriers de l'assemblage | 36 | |
| 822 | Conducteurs de machines pour la fabrication de produits chimiques | 6 | |
| 823 | Conducteurs de machines pour la fabrication de produits en plastiques | 12 | |
| 825 | Conducteurs de machines d'imprimerie, de machine à relier et papeterie | 1 | |
| 826 | Conducteurs de machines pour la fabrication de produits textiles, d'articles en fourrure et cuir | 1 | |
| 827 | Conducteurs de machines pour la fabrication de denrées alimentaires | 3 | |
| 828 | Ouvriers de l'assemblage | 13 | |
| 83 | Conducteurs de véhicules et d'engins lourds de levage et de manœuvre | 7 | |
| 832 | Conducteurs de véhicules à moteur | 5 | |
| 833 | Conducteurs de matériels mobiles agricoles et d'autres engins mobiles | 2 | |
| 9 | Ouvriers et employés non qualifiés | 28 | |
| 91 | Employés non qualifiés des services et de la vente | 19 | |
| 913 | Aides de ménage et autres aides, nettoyeurs et blanchisseurs | 16 | |
| 915 | Messagers, porteurs, gardiens, portiers et assimilés | 3 | |
| 93 | Manœuvres des mines, du bâtiment et des travaux publics, des industries manufacturières et des transports | 9 | |
| 932 | Manœuvres des industries manufacturières | 7 | |
| 933 | Manœuvres des transports et manutentionnaires | 2 | |
| | Information non disponible | 2 | |

* : classification internationale des professions selon ISCO-88 (*International Standard Classification of Occupations*, Organisation Internationale du Travail, www.ilo.org).

¥ : Incidence exprimée en nombre moyen annuel de cas par million de travailleurs actifs.

Tableau 6. Impact de l'asthme professionnel

| | AP "immunologique" (n = 260) | | RADS (n = 23) | | Tous les cas (n = 283) | |
|--|---------------------------------|---------------|------------------|---------------|---------------------------|---------------|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| β_2 agoniste inhalé | 162 | (62.3) | 13 | (56.5) | 175 | (61.8) |
| = 1 prise quotidienne | 121 | (46.5) | 10 | (43.5) | 131 | (46.2) |
| Corticoïde inhalé | 122 | (46.9) | 11 | (47.8) | 131 | (46.2) |
| Continu | 106 | (40.8) | 10 | (43.5) | 116 | (40.9) |
| Intermittent | 16 | (6.1) | 1 | (4.3) | 17 | (6.0) |
| Corticoïde et β_2 agoniste inhalés | 112 | (43.1) | 8 | (34.8) | 120 | (42.4) |
| β_2 agoniste inhalé sans corticoïde | 50 | (19.2) | 5 | (21.7) | 55 | (19.4) |
| β_2 agoniste inhalé seul = 1 prise /jour | 25 | (9.6) | 2 | (8.7) | 27 | (9.5) |
| Corticoïde oral | 30 | (11.5) | 1 | (4.3) | 31 | (10.9) |
| Continu | 6 | (2.3) | 0 | | 6 | (2.1) |
| Intermittent | 24 | (9.2) | 1 | (4.3) | 25 | (8.8) |
| Antagoniste des leucotriènes | 26 | (10.0) | 2 | (8.7) | 28 | (9.9) |
| Anti-histaminique oral | 25 | (9.6) | 0 | | 25 | (8.8) |
| Persistance de l'exposition | 115 | (44.2)* | 2 | (8.7)* | 117 | (41.3) |
| Demande d'indemnisation | 160 | (61.5) | 14 | (60.8) | 174 | (61.5) |

AP : asthme professionnel ; RADS : *Reactive Airways Dysfunction Syndrome*.

* p = 0.001 pour la comparaison entre les AP "immunologiques" et les RADS.

Tableau 7. Estimations de l'incidence de l'asthme professionnel dans différents pays

| Pays | Année(s) | Incidence de l'AP (par 10 ⁶ travailleurs) | Références |
|------------------------------------|----------|---|------------|
| <i>PROGRAMMES DE SURVEILLANCE</i> | | | |
| Grande-Bretagne (SWORD) | 1989-92 | 22 | (23) |
| | 1992-93 | 37 | (16) |
| | 1992-97 | 38 (34-41)* | (28) |
| West Midlands (SHIELD) | 1989-91 | 43 (35-52)* | (26) |
| Etats-Unis (SENSOR) | | | |
| Michigan | 1988-94 | 29 | (29) |
| | 1995 | 27 (58-204) [§] | (30) |
| California | 1993-96 | 25 (23-27)* | (31) |
| Canada | | | |
| Colombie britannique | 1991 | 92 | (24) |
| Québec (PROPULSE) | 1992-93 | 42-79 | (25) |
| France (ONAP) | 1997 | 26 | (20) |
| | 1996-99 | 24 (22-25)* | (21) |
| Italie, Piedmont (PRIOR) | 1996-97 | 24 (18-30)* | (32) |
| Afrique du Sud (SORDSA) | 1997-99 | 17.5 | (27) |
| <i>STATISTIQUES MEDICO-LEGALES</i> | | | |
| Finlande | 1976 | 36 | (34) |
| | 1989-95 | 174 | (35) |
| Quebec | 1986-88 | 25 | (36) |
| | 1989-99 | 13-24 | (37) |
| Allemagne | 1995 | 51 | (38) |
| Suède | 1990-92 | 80 (70-90)* | (39) |

* : intervalles de confiance à 95%.

[§] : estimations indirectes obtenues par les techniques de " capture-recapture".

Tableau 8. Indemnisation de l'asthme professionnel en Belgique (1987-2002)

| Année | Isocyanates | Farines | Bois | Antibiotiques | Enzymes | Total |
|-------|-------------|---------|------|---------------|---------|--------------|
| | I/D* | I/D* | I/D* | I/D* | I/D* | I/D* (%) |
| 1987 | 26/28 | 65/79 | 7/21 | 0/3 | 4/4 | 102/13 (76) |
| 1988 | 39/41 | 70/101 | 7/22 | 1/3 | 2/3 | 119/170 (70) |
| 1989 | 33/37 | 62/93 | 5/27 | 1/1 | 5/6 | 106/164 (65) |
| 1990 | 22/29 | 59/112 | 0/14 | 1/4 | 3/4 | 85/163 (52) |
| 1991 | 38/49 | 33/74 | 2/21 | 2/2 | 7/10 | 82/156 (53) |
| 1992 | 54/78 | 55/103 | 7/36 | 2/6 | 8/16 | 126/239 (53) |
| 1993 | 41/66 | 72/114 | 9/48 | 0/3 | 5/8 | 127/239 (53) |
| 1994 | 26/45 | 60/95 | 9/40 | 2/5 | 3/4 | 100/189 (53) |
| 1995 | 29/52 | 35/66 | 4/23 | 1/6 | 9/14 | 78/161 (48) |
| 1996 | 24/43 | 43/70 | 8/30 | 1/2 | 4/10 | 80/155 (52) |
| 1997 | 24/51 | 37/64 | 6/15 | 2/3 | 8/10 | 77/143 (54) |
| 1998 | 13/40 | 15/43 | 2/18 | 0/1 | 4/4 | 34/106 (32) |
| 1999 | 9/30 | 17/38 | 2/16 | 0/6 | 3/6 | 31/96 (32) |
| 2000 | 13/39 | 35/58 | 4/17 | ½ | 4/5 | 57/121 (47) |
| 2001 | 13/36 | 29/62 | 5/12 | ½ | ¼ | 49/116 (42) |
| 2002 | 4/21 | 27/46 | 4/12 | ½ | 2/3 | 38/84 (45) |

* I/D = nombre de travailleurs indemnisés pour asthme professionnel (nouveaux cas)/nombre de travailleurs ayant introduit une demande d'indemnisation auprès du Fonds des Maladies Professionnelles.

Source : rapports annuels du Fonds des Maladies Professionnelles

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Chan-Yeung M, Malo JL. Occupational asthma. *N Engl J Med* 1995;333(2):107-12.
2. Vandenas O, Malo JL. Definitions and types of work-related asthma: a nosological approach. *Eur Respir J* 2003;21(4):706-12.
3. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985;88(3):376-84.
4. Sastre J, Vandenas O, Park HS. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J* 2003;22(2):364-73.
5. Mapp C. The role of genetic factors in occupational asthma. *Eur Respir J* 2003;22:173-8.
6. Chan-Yeung M. Assessment of asthma in the workplace. ACCP consensus statement. American College of Chest Physicians. *Chest* 1995;108(4):1084-117.
7. Vandenas O, Larbanois A, Delwiche JP. Approches diagnostiques de l'asthme professionnel. *Rev Mal Respir* 2002;19(3):334-40.
8. Moscato G, Malo JL, Bernstein D. Diagnosing occupational asthma: how, how much, how far? *Eur Respir J* 2003;21(5):879-85.
9. Malo JL, Ghezso H, L'Archeveque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? *Am Rev Respir Dis* 1991;143(3):528-32.
10. Vandenas 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):542-7.
11. Vandenas O, Malo JL, Pauli G. Hyperréactivité bronchique non allergénique et agents professionnels. *Rev Mal Respir* 1994;11(2):189-99.
12. 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):1605-10.

13. Vandenplas O, Malo JL. Inhalation challenges with agents causing occupational asthma. *Eur Respir J* 1997;10(11):2612-29.
14. Vandenplas O, Toren K, Blanc PD. Health and socioeconomic impact of work-related asthma. *Eur Respir J* 2003;22(4):689-97.
15. Larbanois A, Jamart J, Delwiche JP, Vandenplas O. Socio-economic outcome of subjects experiencing asthma symptoms at work. *Eur Respir J* 2002;19:1107-13.
16. Meredith S, Nordman H. Occupational asthma: measures of frequency from four countries. *Thorax* 1996;51(4):435-40.
17. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* 1999;107(6):580-7.
18. Gautrin D, Newman-Taylor AJ, Nordman H, Malo JL. Controversies in epidemiology of occupational asthma. *Eur Respir J* 2003;22(3):551-9.
19. Milton DK, Solomon GM, Rosiello RA, Herrick RF. Risk and incidence of asthma attributable to occupational exposure among HMO members. *Am J Ind Med* 1998;33(1):1-10.
20. Kopferschmitt-Kubler MC, Ameille J, Popin E, Calastreng-Crinquand A, Vervloet D, Bayeux-Dunglas MC, et al. Occupational asthma in France: a 1-yr report of the observatoire National de Asthmes Professionnels project. *Eur Respir J* 2002;19(1):84-9.
21. 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):136-41.
22. Holford TR. *Multivariate methods in epidemiology*. New York: Oxford University Press, Inc.; 2002.
23. Meredith SK, Taylor VM, McDonald JC. Occupational respiratory disease in the United Kingdom 1989: a report to the British Thoracic Society and the Society of Occupational Medicine by the SWORD project group. *Br J Ind Med* 1991;48(5):292-8.
24. Contreras GR, Rousseau R, Chan-Yeung M. Occupational respiratory diseases in British Columbia, Canada in 1991. *Occup Environ Med* 1994;51(10):710-2.

25. Provencher S, Labreche FP, De Guire L. Physician based surveillance system for occupational respiratory diseases: the experience of PROPULSE, Quebec, Canada. *Occup Environ Med* 1997;54(4):272-6.
26. Gannon PF, Burge PS. A preliminary report of a surveillance scheme of occupational asthma in the West Midlands. *Br J Ind Med* 1991;48(9):579-82.
27. Esterhuizen TM, Hnizdo E, Rees D. Occurrence and causes of occupational asthma in South Africa--results from SORDSA's Occupational Asthma Registry, 1997-1999. *S Afr Med J* 2001;91(6):509-13.
28. McDonald JC, Keynes HL, Meredith SK. Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989-97. *Occup Environ Med* 2000;57(12):823-9.
29. Rosenman KD, Reilly MJ, Kalinowski DJ. A state-based surveillance system for work-related asthma. *J Occup Environ Med* 1997;39(5):415-25.
30. Henneberger PK, Kreiss K, Rosenman KD, Reilly MJ, Chang YF, Geidenberger CA. An evaluation of the incidence of work-related asthma in the United States. *Int J Occup Environ Health* 1999;5(1):1-8.
31. Reinisch F, Harrison RJ, Cussler S, Athanasoulis M, Balmes J, Blanc P, et al. Physician reports of work-related asthma in California, 1993-1996. *Am J Ind Med* 2001;39(1):72-83.
32. Bena A, D'Errico A, Mirabelli D. [A system for the active surveillance of occupational bronchial asthma: the results of 2 years of activity of the PRiOR program]. *Med Lav* 1999;90(4):556-71.
33. Keynes HL, Ross DJ, McDonald JC. SWORD '95: surveillance of work-related and occupational respiratory disease in the UK. *Occup Med (Lond)* 1996;46(5):379-81.
34. Keskinen H, Alanko K, Saarinen L. Occupational asthma in Finland. *Clin Allergy* 1978;8(6):569-79.
35. Karjalainen A, Kurppa K, Virtanen S, Keskinen H, Nordman H. Incidence of occupational asthma by occupation and industry in Finland. *Am J Ind Med* 2000;37(5):451-8.
36. Lagier F, Cartier A, Malo JL. [Medico-legal statistics on occupational asthma in Quebec between 1986 and 1988]. *Rev Mal Respir* 1990;7(4):337-41.
37. Malo JL, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(3):317-28.

38. Baur X, Degens P, Weber K. Occupational obstructive airway diseases in Germany. *Am J Ind Med* 1998;33(5):454-62.
39. Toren K. Self reported rate of occupational asthma in Sweden 1990-2. *Occup Environ Med* 1996;53(11):757-61.

FICHE DE SIGNALEMENT

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DE L'ASTHME PROFESSIONNEL EN BELGIQUE

Patient :

Nom première lettre dernière lettre
 Prénom première lettre dernière lettre
 Date de naissance : Jour Mois Année
 Sexe : • Masculin • Féminin
 • Francophone • Néerlandophone • Germanophone
 Régime de sécurité sociale : • Travailleur indépendant • Service public
 • Salarié • Pas d'information
 Province du lieu de travail :

Type de maladie respiratoire :

- Asthme professionnel (au sens classique du terme)
- RADS (*Reactive airways dysfunction syndrome*, hyperréactivité bronchique aiguë d'origine toxique)
- Alvéolite allergique
- Symptômes atypiques (précisez) :

Profession (précisez) :

Substance professionnelle incriminée : • • Agent responsable non identifié

Asthme professionnel :

| | OUI | NON | NON REALISE |
|--|-----|-----|-------------|
| Symptômes asthmatiques rythmés par le travail | | | |
| Présence d'une hyperréactivité bronchique non spécifique ou d'une amélioration du VEMS > 15 % après bronchodilatateur | | | |
| Tests immunologiques positifs pour les agents professionnels Si oui, précisez la/les substance(s) testée(s) : | | | |
| Variations du débit de pointe en fonction de l'exposition professionnelle | | | |
| Variations de la spirométrie en fonction de l'exposition professionnelle | | | |
| Variations de l'hyperréactivité bronchique en fonction de l'exposition | | | |
| Test de provocation bronchique spécifique positif | | | |

Selon vous, le diagnostic d'asthme professionnel est-il: • Certain • Probable • Possible

Reactive airways dysfunction syndrome (RADS) :

- Asthme apparu au décours (< 24 h) d'une exposition très intense (précisez) :
- Asthme apparu au décours de plusieurs expositions très intenses (précisez) :

Présence d'une hyperréactivité bronchique non spécifique: • Oui • Non • Non réalisé

Selon vous, le diagnostic de "RADS" est-il: • Certain • Probable • Possible

Alvéolite allergique :

| | OUI | NON | NON REALISE |
|--|-----|-----|-------------|
| Histoire clinique suggestive | | | |
| Infiltrats radiologiques | | | |
| Présence de précipitines Si oui, précisez : | | | |
| Lavage broncho-alvéolaire Si oui, précisez : | | | |
| Biopsie transbronchique / pulmonaire | | | |

Selon vous, le diagnostic d'alvéolite allergique est-il: • Certain • Probable • Possible

II. SOCIO-ECONOMIC CONSEQUENCES OF OCCUPATIONAL ASTHMA

Olivier VANDENPLAS ^{1,3}, Alexandra LARBANOIS ¹, Jacques JAMART ²

¹ Service de Pneumologie and ² Centre de Biostatistiques, Cliniques Universitaires de Mont-Godinne, Université Catholique de Louvain, Yvoir, and ³ Fonds des Maladies Professionnelles - Fonds voor Beroepsziekten, Brussels, Belgium.

This part of the study has been published in the following articles:

1. Socio-economic consequences of occupational asthma in Belgium. Vandенplас O, Jamart J, Larbanois A. *Médecine du Travail et Ergonomie* 2002;34:5-12.
2. Socio-economic outcome of subjects experiencing asthma symptoms at work. Larbanois A, Jamart J, Delwiche JP, Vandенplас O. *Eur Respir J* 2002;19:1107-13

SUMMARY

We investigated the socio-economic status of 86 subjects with a diagnosis of occupational asthma ascertained by specific inhalation challenges. The follow-up assessment was performed a median of 43 months after the diagnostic evaluation. At that time, 33% of the subjects remained exposed to the causal agent, 38% suffered persistent work disruption, and 64% reported a reduction in income. A reduction in income was more frequent among those who avoided exposure. The loss of earnings was offset by the disability indemnity in only 22% of those subjects who benefited from compensation by the Workers' Compensation Board. Logistic regression analysis showed that old age and low education level were the most significant predictors of unemployment, while asthma severity influenced employment status only minimally.

INTRODUCTION

Longitudinal studies of workers with occupational asthma (OA) caused by various agents have shown that avoidance of exposure to the causal agent results in improvement in asthma symptoms and functional parameters, although symptoms and non-specific bronchial hyperresponsiveness persist in approximately 70% of affected workers (1). These studies found consistently that persistence of asthma was associated with a longer duration of asthma before removal from exposure and with a more severe asthma at the time of diagnosis. Therefore, there is general agreement that early and definitive avoidance of exposure is the key treatment for OA (2). However, several studies in European and North American countries suggest that removal from exposure has considerable professional and financial consequences (3-8). The objectives of this study was to characterise the socio-economic consequences of OA in Belgium. Socio-economic outcomes were compared in workers with ascertained OA and in workers who experience work-aggravated asthma symptoms in the absence of demonstrable OA when assessed by specific inhalation challenge (SIC).

METHODS

Study design

We surveyed 186 subjects who underwent SIC in a specialised centre between 1994 and 1999. Based on the results of SIC, the subjects were classified as having either OA or work-aggravated asthma symptoms. The protocol of the study was approved by the Ethics Committee of Mont-Godinne Hospital and participants signed a statement of informed consent.

Initial assessment

Initial assessment at the time of SIC included a detailed occupational and medical questionnaire; skin-prick testing with a battery of common inhalant allergens and with occupational agents when relevant extracts were available; measurement of spirometry, and assessment of non-specific bronchial hyperresponsiveness to histamine. The subjects' medical records were analysed by a research assistant in order to retrieve information on socio-demographic features (age, sex, smoking habits, level of education), as well as on occupational and medical characteristics (asthma before employment, atopy, duration of workplace exposure and symptoms before diagnosis, causative agents). We collected information on asthma symptoms and use of medications, during the last month before SIC, if the subject was still exposed to the offending agent(s), or during the last month at work, if the subject had been removed from exposure.

Follow-up assessment

Eligible subjects were sent an invitation to participate, detailed information on the study protocol, and an informed consent form. The invitation explained that information obtained through the study would not be used for medico-legal purposes. The protocol of the study was approved by the Ethics

Committee of Mont-Godinne University Hospital. The subjects were then contacted by telephone and given a structured questionnaire to obtain the following information: job changes related to asthma symptoms; current working status; current exposure to the agent(s) causing asthma symptoms; perceived magnitude of income changes; actual income during the last year at work prior to initial assessment; income at the time of follow-up; and compensation status.

Lung-function tests

At the time of diagnostic evaluation, forced expiratory volume in one second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC) were measured according to the recommendations of the American Thoracic Society (9) using a pneumotachograph instrument (Medisoft, Dinant, Belgium). Predicted values were those of the European Community for Coal and Steel (10). Non-specific bronchial hyperresponsiveness to histamine was assessed using the method described by Cockcroft et al (11). The level of non-specific bronchial hyperresponsiveness was expressed as the concentration of histamine causing a 20% fall in FEV₁ (PC₂₀). PC₂₀ values < 16 mg/ml were considered as reflecting significant bronchial hyperresponsiveness (12).

Specific inhalation challenges

SICs were performed according to international guidelines (13, 14). On the first day, the subjects were exposed to a "control" substance to ensure that there was no significant fluctuation of FEV₁. At the end of control day, non-specific bronchial hyperresponsiveness to histamine was assessed using the method described by Cockcroft et al (11). The level of non-specific bronchial hyperresponsiveness was expressed as the concentration of histamine causing a 20% fall in FEV₁ (PC₂₀). PC₂₀ values < 16 mg/ml were considered as reflecting significant bronchial hyperresponsiveness. On subsequent days, the subjects were challenged with the occupational agent(s) suspected of causing work-related asthma based on clinical history and inspection of the workplace by hygienists from the Workers' Compensation Board (Fonds des Maladies Professionnelles, Fonds voor de Beroepsziekten). Exposure to occupational agents was generated in a "realistic" way, by reproducing the physical features (e.g., temperature, dust, aerosol, vapour or fume) encountered at the workplace. The duration of exposure was gradually increased to a total of two hours on the first challenge day. Spirometry was assessed before each challenge exposure and thereafter at regular intervals for at least six hours. In the absence of significant change in FEV₁, challenge exposure was repeated for two to three hours on at least one subsequent day. Histamine PC₂₀ value was reassessed six to eight hours after the end of each challenge exposure in the absence of a significant change in airway calibre. An SIC result was considered positive if there was 1) a sustained fall in FEV₁ of 20% or greater or 2) a significant (> 3-fold) decrease in post-challenge histamine PC₂₀ value as compared with the baseline value

Analysis of results

The severity of asthma was graded using a score proposed by Blanc and co-workers for assessing work disability among adult asthmatics (15). This score (ranging from 0 to 28) is based on the following items: hospital admissions, frequency of asthma symptoms, and use of asthma medications. Asthma-related work disability was defined as any self-reported job change or work loss due to asthma (16).

Data are presented as median with 25th and 75th percentiles. Comparison between subjects with OA and those with work-aggravated asthma symptoms was made using Chi-square tests, Fischer exact tests, or Wilcoxon rank sum test as appropriate. Multivariate logistic regression analysis was carried out to explore the determinants of unemployment at follow-up, using the following independent variables: having OA or ASAW; asthma severity-score at the time of initial and follow-up assessments; the logarithm of histamine PC₂₀ value at initial examination; age; level of education; claim for compensation; and size of the company. A p-value less than 0.05 was considered significant.

RESULTS

Baseline characteristics

Of the 181 eligible subjects, 157 (87%) agreed to participate, while 24 subjects either could not be traced or declined to participate in the study. Of the 157 participants, 86 (55%) subjects showed a positive SIC and were diagnosed as having OA, whereas 71 subjects with a negative SIC were regarded as having work-aggravated asthma symptoms. Low-molecular-weight agents were more frequently involved in work-aggravated asthma (62%) than in OA (44%, $p=0.026$). Latex, flour, wood dust and isocyanates accounted for about two thirds (106/157) of the agents suspected of causing work-related asthma symptoms. Baseline socio-demographic and clinical characteristics of subjects with OA and work-aggravated asthma symptoms are presented in Table 2.1. Subjects with OA were slightly younger, had a higher level of education and of occupational qualification, and they included a lower proportion of smokers than subjects with work-aggravated asthma symptoms. Surprisingly, a higher proportion of OA subjects (20%) reported a history of asthma before the onset of employment as compared with work-aggravated asthma subjects (7%, $p=0.022$), although the prevalence of atopy was not different in the two groups. There were no significant differences between OA and work-aggravated asthma in baseline FEV₁ and global asthma-severity score. However, the median histamine PC₂₀ value was lower (0.72 mg/ml (0.09-2.56)) in subjects with OA than in those with work-aggravated asthma symptoms (1.46 mg/ml(0.23-5.27), $p = 0.021$).

Socio-economic outcomes

The proportion of those currently working was 54% in the work-aggravated asthma group and 62% in the OA group (Table 2.2). Asthma was the self-reported cause of work disruption (i.e., unemployment, chronic sick leave, or retirement) in 27/33 (82%) of subjects with OA and in 20/33

(60%, $p=0.057$) of those with work-aggravated asthma symptoms. Thirty-eight subjects (54%) in the work-aggravated asthma symptoms group had self-reported respiratory work disability as defined by being unemployed or having changed jobs because of asthma, as compared with 62 subjects (72%, $p=0.016$) in the OA group. Only 5% of subjects in both groups benefited from a professional rehabilitation program. A similar proportion (about 30%) of subjects in both groups remained exposed to the agent(s) causing asthma symptoms. Cessation of exposure to the offending agent was more often associated with retirement in subjects with work-aggravated asthma symptoms (11/71, 16%) than in those with OA (2/86, 2%, $p=0.003$). The results of the logistic regression analysis showed that the risk of being unemployed was significantly associated with an older age (β coefficient = -0.079, $SE=0.019$, $p<0.001$) and a lower level of education (β coefficient = 0.0338, $SE=0.113$, $p=0.003$).

About two thirds of subjects with OA and work-aggravated asthma symptoms reported that they suffered a reduction in income (Table 2.2). The loss of income was perceived as being major in about half of subjects in both groups. The median actual loss as a percentage of initial income was 22% (0-44) in the OA group and 23% (0-41) in the work-aggravated asthma group. There was an inverse correlation between the magnitude of earning loss and the level of exposure to the causal agent at follow-up (Spearman's $\rho = -0.47$, $p<0.001$). A loss of income was reported by 4/20 (20%) subjects with persistent exposure, 9/28 (32%) subjects with reduced exposure, and 83/107 (78%) subjects who were no longer exposed. Of those 82/86 (95%) subjects with OA who had filed a claim for compensation to the Workers' Compensation Board, 75 (91%) had been compensated at the time of follow-up. A lower proportion of subjects with work-aggravated asthma symptoms (55/78, 77%, $p=0.001$) had attempted to claim compensation; of these, only two received compensation. Among subjects with OA, the loss of earnings was offset by the Workers' Compensation Board's permanent disability indemnity in only 10 of 45 (22%) subjects who reported an income loss for whom this information was available.

DISCUSSION

Limitations of the study

Potential limitations of this study should be carefully considered, since the validity of the inferences that can be drawn from the findings depends to a great extent on the population being studied and on the method used to identify the disease of interest. This study assessed subjects who had been referred to a specialised centre by their attending physicians (38%) or by the Workers' Compensation Board (Fonds des Maladies Professionnelles, Fonds voor de Beroepsziekten) (62%). The cohort in this study was not formed from a selection bias toward more complex cases. French-speaking who filed a claim for compensation have been systematically referred to our centre for SIC since 1993, although SICs with flour were requested only when there was discordance between the results of other diagnostic procedures. Therefore, OA caused by flour may be underrepresented in this study

population. Nevertheless, it is likely that our subjects represented only a subset of those who experience work-related asthma, since their symptoms were severe enough for them to seek specialised medical advice or claim compensation. Conversely, severe asthmatics were probably underrepresented in this study population, as SIC are contra-indicated in subjects with severe airway obstruction.

In this study we defined work-aggravated asthma symptoms by the occurrence or worsening of asthma symptoms on work days in subjects who failed to demonstrate a bronchial response during SIC with occupational agents. Much controversy arises from the absence of objective criteria for defining "work-related" asthma in the absence of immunological OA or reactive airways dysfunction syndrome (2). Terms such as "exacerbation", "aggravation", and "worsening" of asthma at work refer to self-reported symptoms but not to physiologic indices of asthma (i.e., airway obstruction, bronchial hyperresponsiveness, or airway inflammation) (2, 17, 18). A group of subjects who demonstrated a negative SIC response were investigated as a proxy for those who experience work-aggravated asthma symptoms without objective evidence of work-related worsening of physiologic indices of asthma disease. Subjects with a clinical history consistent with reactive airways dysfunction syndrome or acute irritant-induced asthma were excluded from this cohort. Accordingly, the group with negative SIC included subjects with pre-existing or coincidental asthma whose symptoms were temporally related to workplace exposure, although the underlying pathophysiological mechanisms were unknown.

The group with work-aggravated asthma symptoms could also include some subjects with false-negative SICs, although this is unlikely to have occurred. A long interval of time between the investigation and last work exposure can lead to false-negative results. Although approximately half of the subjects with positive and negative SIC had been removed from their jobs at the time of the tests, the duration of removal did not differ between the two groups. Lemière and co-workers (19) have shown that, even years after cessation of exposure, specific bronchial reactivity to occupational agents persists in the vast majority of subjects with OA. The subjects in this study were challenged with the suspected agent(s) for prolonged periods (at least four hours) before excluding OA. In addition, subjects who demonstrated a significant and reproducible decrease in post-challenge histamine PC₂₀ value were considered as having OA, even in the absence of an asthmatic reaction (12). Some subjects may not have been challenged with the agent that actually caused asthma at work. However, SICs were carried out in a "realistic" way aimed at reproducing the workplace exposure. About half of the subjects were challenged with multiple agents to which they were exposed at work. Also, nine subjects with indeterminate results of SIC and those for whom SIC in the laboratory could not adequately reproduce the mode of exposure at work were excluded from the study.

Findings

This study shows that socio-economic consequences of OA in Belgium are substantial, but similar to those reported in other European countries (Table 2.3). About one third of subjects suffered persistent work disruption (i.e., unemployment, chronic sick leave, or early retirement) due to their asthma. Two thirds of the subjects reported a reduction in earnings. Furthermore, the reduction in income was offset by the permanent disability indemnity in only 22% of those who were compensated by the Workers' Compensation Board. A loss of income was more frequent in subjects who reduced or avoided exposure to the agent causing OA. This financial factor could account for the fact that about one third of subjects with OA remained exposed to the causal agent, although all of them had been informed, at the time of diagnosis, that persistence of exposure could lead to worsening of asthma. The rate of work disruption was lower in Québec (25%) (Table 2.3) (5), where a higher proportion (22%) of workers with OA benefited from a rehabilitation program, as compared with only 5% in Belgium.

Logistic regression analysis showed that old age and low education level were the most significant predictors of unemployment, while asthma severity influenced employment status only minimally. Previous studies of subjects with OA identified various socio-demographic factors that adversely affected the employment status, including manual socio-economic groups (6), low level of education (7), increasing age (4), young age] (7), small family with a low number of dependants (4), and small-sized company (7), while the severity of asthma was not an important determinant of the working status.

We found that the rates of unemployment and income loss in subjects with ascertained work-aggravated asthma symptoms (46% and 61%, respectively) did not differ significantly from those observed in subjects with OA (38% and 64%). Determining the specific effects of work-related asthma would require a control group of subjects experiencing asthma of similar severity without aggravation of symptoms at work, since there is some suggestion that asthma per se is associated with a negative impact on employment and job effectiveness (1). Our findings in subjects with work-aggravated asthma symptoms were similar to those reported in the only study that assessed the outcome of "work-exacerbated asthma" (6). These authors found that the rate of unemployment was not different in "work-exacerbated asthma" (31%), "occupational asthma" (39%), or "asthma unrelated to work" (32%), although a reduction of income was more frequently reported by subjects with "work-exacerbated asthma" (65%) and "occupational asthma" (62%) than by those with "asthma unrelated to work" (38%). The effects of asthma on work disability defined by breathing-related job changes have been investigated in a population-based study of Swedish adults (16). Respiratory work disability was found in 2.3% of subjects without asthma, 13% of subjects with self-reported asthma, and 22% of asthmatics with documented airway hyperresponsiveness. Using the same definition, 54% of subjects with work-aggravated asthma symptoms and 72% of subjects with OA in this study should be considered as having asthma-related work disability (Table 2.2).

There is controversy as to whether a distinction should be made between immunologic OA and non-specific worsening of asthma symptoms at work is important for prevention, management, and medico-legal purposes (17, 20). This study shows that, even in the absence of demonstrable OA, work-related asthma symptoms are associated with a considerable socio-economic impact. These findings further emphasise the need for an early and objective investigation of subjects experiencing work-related asthma in order to avoid unwarranted professional and financial consequences in those with non-specific exacerbation of symptoms.

SUMMARY CONCLUSIONS

OA is still associated with substantial socio-economic consequences in Belgium:

- a prolonged work disruption in 38% of affected workers;
- a loss of income in 62% of the subjects, with a median income reduction of 22%;
- avoidance of exposure to the causal agent is associated with a higher loss of income;
- the employment status is determined mainly by socio-demographic factors (i.e., old age and low education level) but not by the severity of the disease;
- a substantial proportion of subjects with OA remain exposed to the offending agent, which may be assumed to have a negative long-term respiratory health impact;
- financial consequences of OA is offset by compensation benefits in only 22% of compensated workers;

POLICY IMPLICATIONS

- Compensation legislation should be directed at facilitating relocation and retraining for other jobs.
- There should be more incentives for workers with OA to avoid further exposure to the causal agent by minimising the socio-economic impact of OA through more effective rehabilitation programs and more appropriate income replacement indemnities.

Table 2.1. Baseline characteristics of the subjects

| | Occupational asthma (n = 86) | Work-aggravated asthma symptoms (n = 71) | p value* |
|--|------------------------------------|--|----------|
| Female sex, n (%) | 33 (38) | 25 (35) | |
| Age, yr † | 35 (32-47) | 46 (34-54) | 0.005 |
| Education level, n (%) | | | 0.018 |
| = 9 yr | 22 (26) | 25 (36) | |
| 10-12 yr | 33 (38) | 33 (47) | |
| > 12 yr | 31 (36) | 12 (17) | |
| Unskilled labour | 31 (36) | 43 (61) | 0.002 |
| Self-employed workers, n (%) | 7 (8) | 3 (4) | |
| Smoking habits | | | |
| Smokers, n (%) | 8 (9) | 13 (18) | |
| Ex-smokers, n (%) | 21 (24) | 25 (35) | 0.012 |
| Atopy, n (%) | 52 (60) | 38 (53) | |
| Asthma before employment, n (%) | 17 (20) | 5 (7) | 0.022 |
| Referral by WCB, n (%) | 51 (59) | 46 (64) | |
| Duration of exposure before onset of work-related asthma symptoms, mo † | 82 (26-164) | 93 (20-195) | |
| Duration of asthma before diagnosis, mo † | 46 (24-77) | 36 (19-68) | |
| Removal from work before SIC, n (%) | 46 (54) | 40 (56) | |
| Time lapse from last work exposure to SIC, mo † | 0.6 (0.1-16.5) | 2 (0.1-17.0) | |
| Duration of follow-up, mo † | 40 (28-67) | 47 (29-66) | |
| Asthma-severity score † | 8 (5-9) | 7 (5-8) | |
| FEV ₁ , % predicted † | 93 (83-102) | 93 (81-100) | |
| Histamine PC ₂₀ , mg/ml † | 0.72 (0.09-2.57) | 1.46 (0.23-5.27) | 0.021 |
| = 16 mg/ml, n (%) | 6 (7) | 5 (7) | |
| 2-16 mg/ml, n (%) | 19 (22) | 23 (32) | |
| 0.25-2 mg/ml, n (%) | 32 (37) | 24 (34) | |
| < 2 mg/ml, n (%) | 29 (34) | 19 (27) | |

WCB = Workers' Compensation Board; SIC = specific inhalation challenge;

* comparing subjects with occupational asthma and those with asthma symptoms at work (p values > 0.1 are not presented);

† median with 25th and 75th percentiles between parentheses.

Table 2.2. Socio-economic outcome

| | Occupational asthma (n = 86) | Asthma symptoms at work (n = 71) | p value* |
|--|------------------------------------|--|----------|
| <u>Working status</u> | | | |
| Currently working, n (%) | 53 (62) | 38 (54) | |
| Same job, same employer | 18 (21) | 17 (24) | |
| Same job, different employer | 4 (5) | 3 (4) | |
| Different job, same employer | 13 (15) | 7 (10) | |
| Different job, different employer | 18 (21) | 11 (15) | |
| Not working, n (%) | | | |
| Chronic sick leave | 9 (10) | 7 (10) | |
| Unemployment | 22 (26) | 15 (21) | |
| Retirement | 2 (2) | 11 (16) | 0.003 |
| Asthma-related work disruption, n (%) | 27/33 (82) | 20/33 (60) | 0.057 |
| <u>Asthma-related events</u> | | | |
| Work disability ¥ | 62 (72) | 38 (54) | 0.016 |
| Hospital admission, n (%) † | 7 (8) | 5 (7) | |
| At least one period of sick leave, n (% of employed subjects) ‡ | 17 (32) | 13 (34) | |
| | No. of medical visits ‡ | 3 (1-12) | 4 (0-12) |
| <u>Exposure to the causal agent</u> | | | |
| Reduction of exposure, n (%) | 22 (26) | 6 (8) | 0.003 |
| Persistence of exposure, n (%) | 6 (7) | 14 (20) | |
| <u>Income status</u> | | | |
| Perceived change in income, n (%) | | | |
| Slight reduction | 9 (10) | 6 (8) | |
| Major reduction | 45 (52) | 36 (51) | |
| Actual change in income, % from initial † | 22 (0-44) | 23 (0-41) | |
| <u>Compensation status</u> | | | |
| Claim for compensation, n (%) | 82 (96) | 55 (78) | <0.001 |
| Income loss offset by compensation, n (%) | 10/45 # (22) | | |

* comparing subjects with occupational asthma and those with asthma symptoms at work (p values > 0.1 are not presented); † median with 25th and 75th percentiles between parentheses; ¥ defined by ever changing job or leaving work because of asthma symptoms; ‡ during the last 12 months before follow-up assessment; # number of subjects who reported a loss of income and who answered this question.

Table 2.3. Comparison of studies assessing socio-economic consequences of occupational asthma

| Country | UK ¹ | France ² | Québec, CA ³ | Belgium ⁴ |
|---------------------------------------|-----------------|---------------------|-------------------------|----------------------|
| Population | 112/140 | 209/257 | 134/211 | 86/95 |
| Duration of follow-up, yr | median: 1.4 | mean: 3.1 | range: 2-5 | median: 3.3 |
| ----- | | | | |
| Working status: | | | | |
| Not working | 35 | 34 | 25 | 38 |
| Unemployed | 20 | 25 | 8 | 26 |
| Early retirement | 15 | 3 | 16 | 2 |
| Sick leave | 5 | 6 | NA | 10 |
| Currently working | 65 | 66 | 75 | 62 |
| Other job, same employer | 21 | 18 | 31 | 15 |
| New employer | 14 | 16 | 36 | 26 |
| Retraining for another job | NA | NA | 8 | NA |
| Loss of income: | | | | |
| Persistence of exposure | 44 | NA | NA | 42 |
| Avoidance of exposure | 74 | NA | NA | 78 |
| Loss of income offset by compensation | NA | 44 | NA | 22 |
| Persistence of exposure | 30 | 32 | 0 | 33 |
| Compensation | 24 | 49 | 100 | 87 |
| Job retraining program | NA | NA | 22% | 5 |

Data are expressed as percent of subjects of the total number of subjects included in the study unless otherwise stated; NA = data not available.

¹ : Gannon PF et al. Br J Ind Med 1993;50:491-6.

² : Ameille J et al. Eur Respir J 1997;10:55-58.

³ : Dewitte JD et al. Eur Respir J 1994;7:969-80.

⁴ : Larbanois A et al. Eur Respir J 2002;19:1107-13.

REFERENCES

1. Vandenplas O, Toren K, Blanc PD. Health and socioeconomic impact of work-related asthma. *Eur Respir J* 2003;22(4):689-97.
2. Chan-Yeung M, Brooks S, Alberts W, Balmes JR, Barnhart S, Bascom R, et al. Assessment of asthma in the workplace. *Chest* 1995;108:1084-117.
3. Gannon PF, Weir DC, Robertson AS, Burge PS. Health, employment, and financial outcomes in workers with occupational asthma. *Br J Ind Med* 1993;50(6):491-6.
4. Marabini A, Dimich-Ward H, Kwan SY, Kennedy SM, Waxler-Morrison N, Chan-Yeung M. Clinical and socioeconomic features of subjects with red cedar asthma. A follow-up study. *Chest* 1993;104(3):821-4.
5. Dewitte JD, Chan-Yeung M, Malo JL. Medicolegal and compensation aspects of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994;7(5):969-80.
6. Cannon J, Cullinan P, Newman Taylor A. Consequences of occupational asthma. *BMJ* 1995;311(7005):602-3.
7. Ameille J, Pairon JC, Bayeux MC, Brochard P, Choudat D, Conso F, et al. Consequences of occupational asthma on employment and financial status: a follow-up study. *Eur Respir J* 1997;10(1):55-8.
8. Moscato G, Dellabianca A, Perfetti L, Brame B, Galdi E, Niniano R, et al. Occupational asthma: a longitudinal study on the clinical and socioeconomic outcome after diagnosis. *Chest* 1999;115(1):249-56.
9. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
10. European Community for Coal and Steel. Standardization of lung function tests. *Bull Europ Physiopath Resp* 1983;19 (suppl. 5):45-51.
11. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJ, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977;7(3):235-43.
12. Vandenplas O, Delwiche JP, Jamart J, Van de Weyer R. Increase in non-specific bronchial hyperresponsiveness as an early marker of bronchial response to occupational agents during specific inhalation challenges. *Thorax* 1996;51(5):472-8.
13. Sterk P, Fabbri L, Quanjer P, Cockcroft D, O'Byrne P, Anderson S, et al. Airways responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Official statement of the European respiratory Society. *Eur Respir J* 1993;6 Suppl. 16:53-83.
14. Vandenplas O, Malo JL. Inhalation challenges with agents causing occupational asthma. *Eur Respir J* 1997;10(11):2612-29.
15. Blanc PD, Jones M, Besson C, Katz P, Yelin E. Work disability among adults with asthma. *Chest* 1993;104(5):1371-7.

16. Blanc PD, Ellbjär S, Janson C, Norback D, Norrman E, Plaschke P, et al. Asthma-related work disability in Sweden. The impact of workplace exposures. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(6):2028-33.
17. Malo JL, Chan-Yeung M. Comment on the editorial "occupational asthma: prevention by definition". *Am J Ind Med* 1999;35(2):207-8.
18. Tarlo SM, Leung K, Broder I, Silverman F, Holness DL. Asthmatic subjects symptomatically worse at work: prevalence and characterization among a general asthma clinic population. *Chest* 2000;118(5):1309-14.
19. Lemièrè C, Cartier A, Dolovich J, Chan-Yeung M, Grammer L, Ghezzi H, et al. Outcome of specific bronchial responsiveness to occupational agents after removal from exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(2 Pt 1):329-33.
20. Wagner GR, Wegman DH. Occupational asthma: prevention by definition. *Am J Ind Med* 1998;33(5):427-9.

**Wetenschappelijk ondersteuningsprogramma voor de gezondheidsbescherming van de
werknemers (1999-2003)**

BEROEPSASTMA IN BELGIË

(EINDVERSLAG)

BIJLAGE 2

Ontwikkeling van een muismodel voor chemisch geïnduceerd astma

-

Development of a mouse model of chemical-induced asthma

An English version of the present results can be found in the following publications, available from the author (jeroen.vanoirbeek@med.kuleuven.ac.be):

VANOIRBEEK J.A.J., MANDERVELT C., CUNNINGHAM A.R., HOET P.H.M., XU H., VANHOOREN H.M., NEMERY B. Validity of methods to predict the respiratory sensitising potential of chemicals. A study with a piperidinyl chlorotriazine derivative that caused an outbreak of occupational asthma. *Toxicological Sciences*, 2003, 76, 338-346

VANOIRBEEK J.A.J., TARKOWSKI M., VERBEKEN .K., CEUPPENS J.L., NEMERY B., HOET P.H.M. Respiratory response to toluene diisocyanate depends on prior frequency and concentration of dermal sensitization in mice. *Toxicological Sciences*, 2004, 80, 10-21.

TARKOWSKI M., VANOIRBEEK J.A.J., H.M. VANHOOREN, CEUPPENS J.L., NEMERY B., HOET P.H.M. Immunological determinants of ventilatory changes induced in mice by dermal sensitization and respiratory challenge with toluene diisocyanate. Submitted for publication

Jeroen VANOIRBEEK A mouse model for chemical-induced asthma. Doctor in de Medische Wetenschappen [Ph.D], K.U.Leuven, 27.05.2004 (Promoters: B. Nemery, P.H.M. Hoet) [Acta Biomedica Lovaniensa 322, Leuven University Press, 2004, ISBN 90 5867 400 2]

1. INLEIDING

Beroepsastma is de belangrijkste oorzaak van werkgerelateerde longziekten in de geïndustrialiseerde wereld ⁽¹⁾. Meer dan 200 biologische en chemische producten, gebruikt in de landbouw en in de industrie, kunnen astma veroorzaken door immunologische of toxische mechanismen ⁽²⁾. Een goede identificatie van allergenen is van groot belang voor de industrie om zo de nodige maatregelen te kunnen treffen om arbeiders en eindgebruikers te beschermen tegen allergische aandoeningen, door zowel reeds bestaande producten, als door nieuw ontwikkelde producten ⁽³⁾. Er bestaan reeds goede methoden voor het voorspellen van dermale contact ‘sensitizers’. In de vroegste testmethoden, zoals de Guinea Pig Maximisation Test (GPMT) ⁽³⁾, werden cavia’s dermaal gesensibiliseerd en gechallengd. Recent is er een procedure ontwikkeld, de ‘Local Lymph Node Assay’ (LLNA) in muizen, die de sensibiliserende capaciteit van chemicaliën na topicale applicatie op de huid bepaalt ⁽⁴⁾. Deze test is echter niet voldoende gevalideerd om mogelijke respiratoir sensibiliserende chemicaliën op te sporen. Het is nochtans aannemelijk dat chemicaliën met dermaal sensibiliserende capaciteit, ook respiratoire ‘sensitizers’ kunnen zijn ⁽⁵⁾. Deze mogelijkheid wordt ondersteund door zeer recente publicaties ^(6;7).

De pathogenese van astma veroorzaakt door producten met een laag moleculair gewicht is veel minder begrepen dan die van astma veroorzaakt door proteïnen. Het is nochtans welbekend dat verbindingen met een laag moleculair gewicht kunnen leiden tot beroepsastma, o.a. in de plasticindustrie. Zo veroorzaakte, in een Belgisch bedrijf de invoering van een nieuwe UV stabilisator een spectaculaire uitbraak van beroepsastma bij een belangrijk aantal werknemers ⁽⁸⁾.

2. VRAAGSTELLING

Twee belangrijke aspecten met betrekking tot astma geïnduceerd door chemicaliën zijn:

1. Hoe kan de allergeniciteit voorspeld worden?
2. Kan dermale sensibilisatie met chemicaliën ook leiden tot beroepsastma?

3. DOELSTELLING

Twee doelstellingen hebben we vooropgesteld:

1. Ontwikkeling van een muismodel voor chemisch geïnduceerd astma.
2. Inzicht verwerven in de immunologische mechanismen die aan de basis liggen van respiratoire allergie veroorzaakt door chemische producten.

4. PRAKTISCHE UITWERKING

- In het eerste gedeelte van het project hebben we het dermaal versus respiratoir sensibiliserend potentieel van een piperidinyl chlorotriazine derivaat vergeleken met die van toluendiisocynaat en van oxazolone (modelproducten met een laag moleculair gewicht), gebruikmakend van twee klassieke testmethoden namelijk de ‘murine local lymph node assay’⁽⁹⁾ en de ‘muis-IgE-test’⁽¹⁰⁾.
- In het tweede gedeelte hebben we een muismodel voor chemisch geïnduceerde astma ontwikkeld na dermale sensibilisatie en respiratoire challenge.
- In het derde gedeelte zullen we de patronen van de cytokinevrijzetting bepalen na behandeling van de muizen met onze sensibilisatieprotocols.

5. EXPERIMENTEN

5.1 Chemicaliën

1. Toluëen-2,4-diisocynaat (TDI), een gekende respiratoire ‘sensitizer’⁽¹⁰⁾.
2. 4-Ethoxymethylene-2-phenyl-2-oxazolin-5-one (oxazolone), een gekende dermale ‘sensitizer’⁽⁴⁾.
3. [1, 3, 5-Triazine-2, 4-diamine, 6-chloro-N, N’-bis (2, 2, 6, 6-tetramethyl-4-piperidiny)], een Piperidinyl chlorotriazine derivaat dat een uitbraak van beroepsastma veroorzaakte in een plastic-verwerkend bedrijf in België.

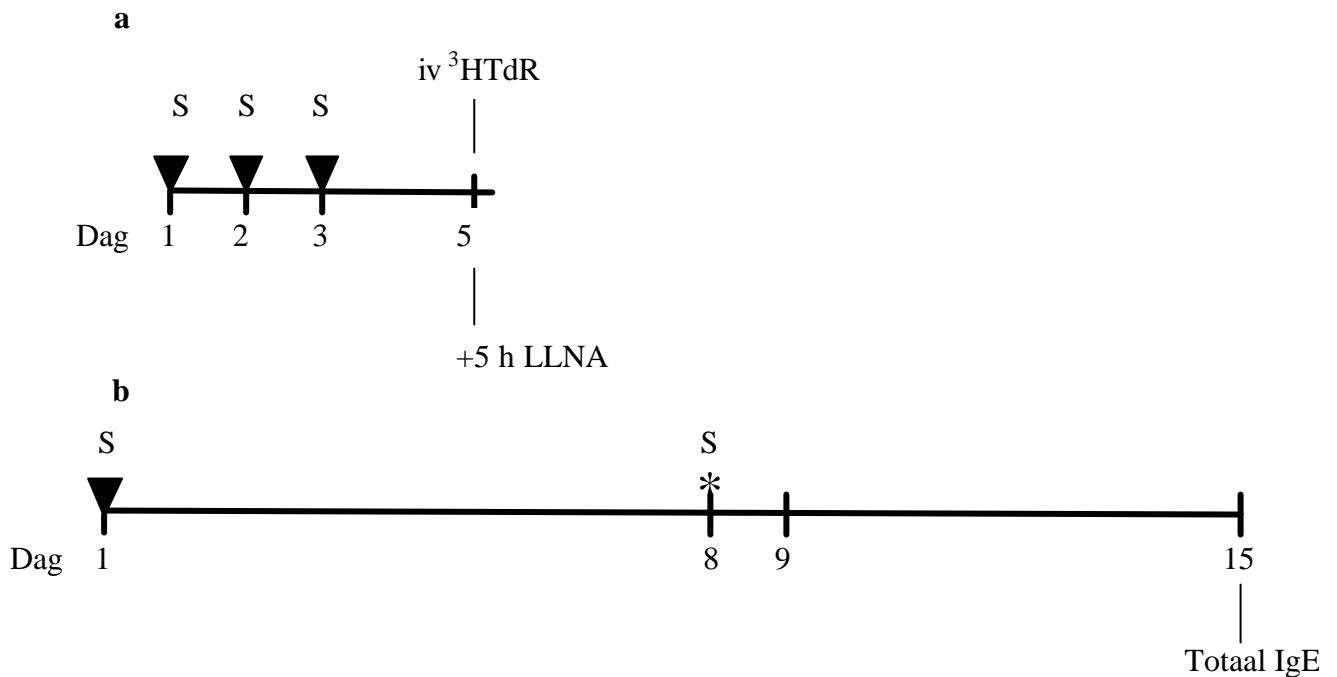
Voor de eerste experimenten (LLNA en muis-IgE-test) hebben we oxazolone en TDI opgelost in aceton:olijfolie (AOO) (4:1) en PCT in dimethylformamide (DMF). Voor de experimenten met de intranasale challenge werden TDI, oxazolone en PCT opgelost in aceton:olijfolie (AOO) (2:3). Deze laatste ratio induceerde weinig of geen niet-specifieke reacties na intranasale challenge. De concentratie van oxazolone en PCT zijn weergegeven als percent (w/v). De dosis van TDI is als percent (v/v) weergegeven. De gebruikte concentraties van TDI en oxazolone zijn gebaseerd op de literatuur ⁽¹⁰⁾.

5.2 Deel 1: ‘Local Lymph Node Assay’ en muis-IgE-test

5.2.1 Methodiek

Bij de “local lymph node assay” (Fig. 1a) wordt het te testen product [PCT (0.05%, 0.5%, 2%, 10% en 20%), TDI (3%) en oxazolone (4%)] of oplosmiddel aangebracht op het dorsum van beide oren van de muizen (BALB/c) gedurende drie opeenvolgende dagen (dag 1, 2 en 3). Op dag 5, worden de muizen intraveneus geïnjecteerd met ³H-thymidine (20 µCi). Vijf uur later worden de retroauriculaire lymfeknopen verwijderd, gewogen [Lymph Node Weight (LNW)] en de ³H-thymidine incorporatie wordt gemeten als een index van proliferatie van lymfocyten. De stimulatie index (SI) [de ratio van de ³H-thymidine incorporatie bij gebruik van het test product tegenover de controle] geeft een indicatie voor het (dermale) sensibilisatie potentieel van het te testen product. Een SI van meer dan 3 wordt aanzien als een biologisch significante reactie ⁽⁹⁾. Elk experiment is in drievoud uitgevoerd en in elke groep hebben we drie muizen gebruikt.

De muis-IgE-test (Fig. 1b), is een bijkomende, maar nog niet gevalideerde test om respiratoire sensibilisatoren te identificeren ⁽⁵⁾. De muizen (BALB/c) worden op dag 1 dermaal gesensibiliseerd op beide zijden van het geschoren abdomen. Op dag 8 krijgen de muizen een dermale challenge op het dorsum van beide oren (concentratie is de helft van de concentratie gebruikt om te sensibiliseren). Een dag later (dag 9) wordt de dikte van de oren gemeten en op dag 15 wordt het totale IgE-gehalte gemeten in het serum d.m.v. een “sandwich-ELISA”. Elke behandelingsgroep omvat 8 tot 14 muizen. Deze proeven zijn opgestart door Cindy Mandervelt en door mijzelf verdergezet en in een artikel geschreven.



Figuur 1: **a. 'Local Lymph Node Assay' (LLNA).** Op dag 1, 2 en 3, dermale sensibilisatie van de muizen op beide oren. Op dag 5, intraveneuze injectie met 20 μCi $^3\text{HTdR}$ en 5 uur later worden de auriculaire lymfeknopen verwijderd, samengevoegd ($n=3$) en gewogen (LNW). $^3\text{HTdR}$ incorporatie wordt gemeten in de opgezuiverde lymfocyten. De Stimulatie Index (SI) wordt bepaald als ratio van de $^3\text{HTdR}$ incorporatie in de lymfocyten van behandelde muizen tegenover controle.

b. Muis-IgE-test. Op dag 1 worden de muizen dermaal gesensibiliseerd op het abdomen. Op dag 8 krijgen zij een dermale challenge (dorsum van beide oren). Op dag 9, wordt de oordikte gemeten en op dag 15 wordt het totaal serum-IgE gemeten.

Legende: x-as = tijd (dagen), S = skin, ▼ = sensitization, * = challenge.

5.2.2 Resultaten

Zoals verwacht, leidde een blootstelling aan TDI of oxazolone (positieve controles) tot een positieve reactie in de LLNA. Bij lage concentraties van PCT (0.05%, 0.5% en 2%) was de LLNA negatief. Wanneer later hogere concentraties van PCT (10% and 20%) gebruikt werden, was de LLNA positief, maar de stijging van het LNW en de SI waren veel minder uitgesproken (en biologisch niet of net significant) dan voor TDI en oxazolone.

In de muis IgE-test-hebben we voor PCT enkel de hoge concentraties (10% en 20%) onderzocht. Zoals verwacht vonden we voor oxazolone geen positieve reactie, en voor TDI een sterk positieve reactie. Voor PCT vonden we een zwak positieve reactie bij behandeling met PCT 20%. Volgens deze resultaten gedraagt PCT zich dus als een respiratoire 'sensitizer' als de sensibilisatieconcentratie hoog genoeg is.

Tabel 1: overzicht van de resultaten van de 'Local Lymph Node Assay' en de muis-IgE-test.

| | | LLNA | | Muis-IgE-test | |
|-----------|--------|----------------|----------------|-----------------|----------------|
| | | LNW (mg) | SI | Oordikte (mm) | Totaal IgE (%) |
| Controle | AOO | 3.4 ± 0.8 | 1.0 ± 0.1 | 0.26 ± 0.02 | 100 ± 15 |
| TDI | 3 % | 15.3 ± 1.2 *** | 32.2 ± 7.3 *** | 0.40 ± 0.05 ** | 446 ± 36 *** |
| Oxazolone | 4 % | 17.9 ± 0.5 *** | 22.1 ± 1.6 *** | 0.55 ± 0.04 *** | 60 ± 56 |
| Controle | DMF | 3.2 ± 0.3 | 1.0 ± 0.2 | 0.28 ± 0.04 | 100 ± 27 |
| PCT | 0.05 % | 3.1 ± 0.2 | 0.9 ± 0.3 | X | X |
| PCT | 0.5 % | 3.3 ± 0.5 | 1.2 ± 0.6 | X | X |
| PCT | 2 % | 3.6 ± 0.7 | 1.1 ± 0.2 | X | X |
| PCT | 10 % | 4.2 ± 0.9 * | 2.7 ± 0.9 * | X | 140 ± 28 |
| PCT | 20 % | 4.7 ± 0.6 * | 3.2 ± 0.6 * | 0.30 ± 0.07 | 184 ± 23 *** |

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vergeleken met de controle. X = niet uitgevoerd experiment.

5.2.3 Besluit

We hebben eerst geprobeerd om het sensibiliserend karakter van PCT, dat een uitbraak van beroepsastma heeft veroorzaakt in een Belgisch plastic verwerkend bedrijf, te bepalen. In vergelijking met TDI en oxazolone, is PCT volgens de gebruikte testmethoden een zwakke (dermale) 'sensitizer' (LLNA) en een zwakke respiratoire 'sensitizer' (muis-IgE-test). Omdat PCT bij de mens zeer potent bleek te zijn, en het omdat vermogen van zowel de LLNA als de muis-IgE-test om het sensibiliserend karakter van een respiratoire 'sensitizer' te voorspellen bij mensen nog niet accuraat genoeg blijkt te zijn, hebben we in deel 2 zelf een model voor chemisch geïnduceerde astma ontwikkeld.

5.3 Deel 2: ontwikkeling van ons muismodel met dermale sensibilisering en luchtweg challenge

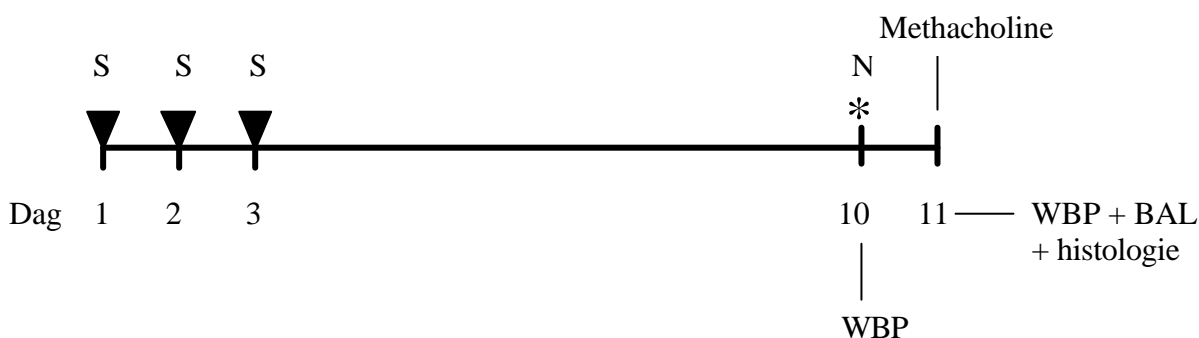
Om de relevantie van de bevindingen hierboven te relateren aan beroepsastma hebben we de respiratoire respons van vooraf dermaal gesensibiliseerde en niet-gesensibiliseerde muizen, blootgesteld aan PCT, TDI of oxazolone via de luchtwegen, getest. Alzo hebben we een muismodel voor beroepsastma veroorzaakt door chemicaliën ontwikkeld. Test- en controle-groepen zijn als volgt weergegeven: 0 betekent behandeling (dermaal of intranasaal) met het

oplosmiddel [AOO (2:3)], 1 betekent behandeling (dermaal of intranasaal) met het testproduct.

5.3.1 Protocol 1

5.3.1.1 Methode (dermale sensibilisatie en respiratoire challenge)

Figuur 2 geeft schematisch het behandelingsprotocol weer. BALB/c muizen worden dermaal gesensibiliseerd door het te testen product [TDI 3% (n=8), oxazolone 3% (n=8); PCT 3% (n=12)] of het oplosmiddel (AOO) aan te brengen op het dorsum van beide oren op drie opeenvolgende dagen (dag 1, 2 en 3). Op dag 10 worden de muizen intranasaal gechallengeerd met een lager concentratie van hetzelfde product (TDI 0.1%; oxazolone 0.1%; PCT 1%) of het oplosmiddel, onder lichte anesthesie met di-ethylether. Na de intranasale challenge worden de muizen in de ‘whole body plethysmograph’ geplaatst en hun ventilatoire functie [meting van de “enhanced pause” (Penh)] wordt gevolgd gedurende 1 uur.

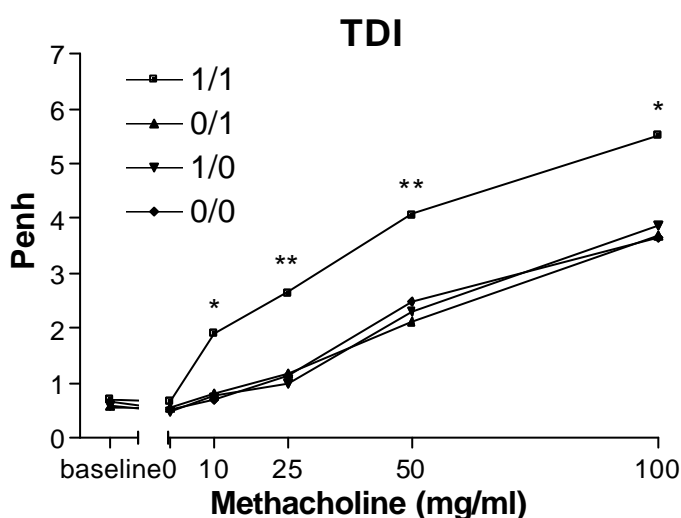


Figuur 2: **Protocol 1 (dermale sensibilisatie en respiratoire challenge)**. Dag 1, 2 en 3: BALB/c muizen worden dermaal gesensibiliseerd. Dag 10: intranasale challenge & ademhalingsfunctiemeting (1 uur) in de “whole body plethysmograph” (WBP). Dag 11: methacholine-challenge en meting van Penh, BAL en histologisch onderzoek. **Legende:** x-as = tijd (dagen), S = skin, N = nose, ▼ = sensitization, * = challenge, WBP = whole body plethysmograph.

Op dag 11 ondergaan de muizen een bronchiale provocatietest met methacholine, waarna de autopsie volgt. Wij hebben een differentiële celtelling uitgevoerd op het broncho-alveolaire lavage (BAL) vocht, het totaal serum-IgE gemeten, het droog en nat linkerlonggewicht gemeten en een patholoog heeft ‘blind’ de rechterlongen histologisch onderzocht.

5.3.1.2 Resultaten en discussie

Geen enkel van de testproducten kon een vroege (<1 uur) ventilatoire reactie veroorzaken direct na de intranasale challenge op dag 10. TDI-gesensibiliseerde en -gechallengde (1/1) (Fig. 3) en PCT-gesensibiliseerde en -gechallengde (1/1) muizen vertoonden 24 uur na de intranasale challenge wel een verhoogde respons op methacholine. Deze respons was duidelijk afhankelijk van de voorafgaande sensibilisatie, omdat we geen respons registreerden



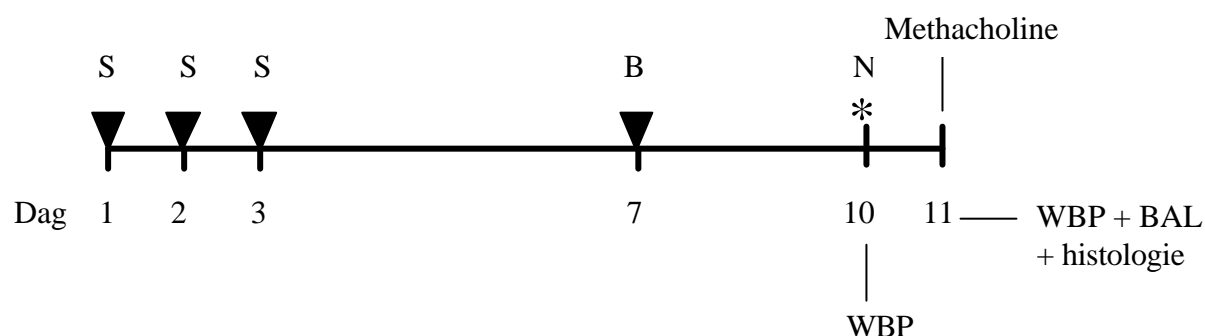
Figuur 3: Luchtweg reactiviteit (Penh) na blootstelling aan stijgende concentraties van methacholine (dag 11). Dag 1, 2 en 3 zijn de muizen dermaal gesensibiliseerd met 3% TDI of AOO, dag 10 zijn de muizen intranasaal gechallengeerd met 0.1% TDI of AOO. n=8 muizen *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vergeleken met de 0/0 controle.

in controlemuizen (1/0, 0/1 en 0/0). De respons na sensibilisatie en challenge met PCT was kwalitatief en kwantitatief gelijkend op de reactie verkregen door TDI. Deze bevindingen en de afwezigheid van een pulmonale reactie in muizen behandeld met oxazolone, suggereert dat de ventilatoire respons van PCT en TDI indicatief is voor een specifiek respiratoire reactie. Hoewel we een overtuigende hyperreactiviteit van de luchtwegen krijgen na blootstelling aan methacholine, 24 uur na de intranasale challenge, vonden we geen vroege (<1 uur) ventilatoire reactie (dag 10) en geen pulmonale ontsteking (dag 11). Deze resultaten lijken in tegenspraak te zijn met de aanvaarde pathogenese van astma ⁽¹¹⁾, waarbij niet-specifieke bronchiale hyperreactiviteit geacht wordt veroorzaakt te zijn door een ontsteking. Zowel TDI- als oxazolone-gesensibiliseerde muizen hadden een stijging van het totaal serum-IgE, onafhankelijk of de challenge met het testproduct (TDI of oxazolone) of het oplosmiddel (AOO) werd uitgevoerd. Muizen behandeld met PCT vertoonden geen stijging van het totaal IgE in het serum. De observatie dat TDI-gesensibiliseerde muizen een stijging van het totaal serum-IgE hebben, maar dat alleen TDI-gesensibiliseerde en -gechallengde muizen

hyperreactief reageren komt overeen met de bevindingen van andere groepen, dat hyperreactiviteit onafhankelijk is van totaal IgE serum concentraties^(12;13). Zelfs oxazolone veroorzaakt een verhoging van de totale IgE-concentratie, maar zorgt niet voor hyperreactiviteit, en PCT-gesensibiliseerde en -gechallengde muizen vertonen geen verhoging, maar zijn wel hyperreactief. Met dit behandelingsprotocol zijn we erin geslaagd om muizen, dermaal gesensibiliseerd met TDI of PCT, hyperreactief te laten reageren na een methacholine challenge. Er ontbreken echter nog cruciale factoren om te spreken van een muismodel voor chemisch geïnduceerde astma. Hiervoor hebben we ons model verder proberen te verfijnen.

5.3.2 Protocol 2

5.3.2.1 Methode (dermale sensibilisatie, dermale boost en respiratoire challenge)



Figuur 4: **Protocol 2 (dermale sensibilisatie, dermale boost en respiratoire challenge)**. Dag 1, 2 en 3: BALB/c muizen worden dermaal gesensibiliseerd. Dag 7: dermale 'boost'. Dag 10: intranasale challenge & ademhalingsfunctiemeting (1 uur) in de "whole body plethysmograph" (WBP). Dag 11: methacholine-challenge en meting van Penh, BAL en histologisch onderzoek. **Legende:** x-as = tijd (dagen), S = skin, N = nose, ▼ = sensitization, * = challenge, WBP = whole body plethysmograph.

Voor de verdere ontwikkeling van ons muismodel hebben we voor TDI als modelproduct gekozen. Sensibilisatie op dag 1, 2 en 3 blijft hetzelfde als bij het eerste protocol (TDI 0,3 – 3%) (Fig. 4), maar op dag 7 kregen de muizen een dermale 'boost' op het dorsum van beide oren, met dezelfde concentratie TDI of het oplosmiddel (AOO). Op dag 10 volgt de intranasale challenge met 0,1% TDI of AOO, waarna de ademhaling gedurende 1 uur wordt gevolgd (body plethysmograph). Op dag 11 ondergaan de muizen een methacholinechallenge, waarna een autopsie volgt. De verschillende test-en controle-groepen zijn weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: test- en controle-groepen gebruikt in protocol 2.

| | Dermale sensibilisatie dag 1,2 en 3 | Dermale 'boost' Dag 7 | Intranasale challenge dag 10 |
|-------|--|--------------------------|---------------------------------|
| 0/0/0 | AOO | AOO | AOO |
| 0/0/1 | AOO | AOO | TDI |
| 0/1/0 | AOO | TDI | AOO |
| 0/1/1 | AOO | TDI | TDI |
| 1/0/0 | TDI | AOO | AOO |
| 1/0/1 | TDI | AOO | TDI |
| 1/1/0 | TDI | TDI | AOO |
| 1/1/1 | TDI | TDI | TDI |

A= Acetone; OO = Olive Oil; TDI = Tolueen-2,4-diisocyaan

5.3.2.2 Resultaten en discussie

TDI 3%

De groepen 1/1/1, 0/1/1, 1/0/1 en 0/0/0 omvatten 6 muizen, de andere groepen omvatten 4 muizen.

Tabel 3: overzicht van de resultaten van protocol 2 (TDI 3%).

| | | 'Vroege' reactie (<1 uur) | Hyperreactiviteit (na 1 dag) | BAL neutrofielen | Serum IgE | nat long gewicht | droog long gewicht |
|--------|-------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------|--------------|---------------------|--------------------------|
| TDI 3% | 1/1/1 | - | - | - | ++ | - | - |
| | 1/1/0 | - | - | - | ++ | - | - |
| | 1/0/1 | + | ± | + | ++ | - | - |
| | 1/0/0 | - | - | - | ++ | - | - |
| | 0/1/1 | ++ | ++ | ++ | - | - | - |
| | 0/1/0 | - | - | - | - | - | - |
| | 0/0/1 | - | - | - | - | - | - |
| | 0/0/0 | - | - | - | - | - | - |

(-) geen verandering, (±) niet-significante stijging, (+) lichte stijging, (++) stijging, (+++) sterke stijging.

Muizen van de 0/1/1 en 1/0/1 groep vertonen direct na de intranasale challenge met 0.1 % TDI zichtbaar moeilijkheden om te ademen. De volledig met TDI behandelde muizen (1/1/1), daarentegen, reageerden niet na de intranasale challenge op dag 10. Vierentwintig uren later vertoont de 0/1/1 groep een verhoogde methacholine gevoeligheid, en in het BAL vocht werden neutrofielen (20%) gevonden, wat een indicatie is voor een pulmonale ontsteking. De 1/0/1 groep heeft eveneens een licht verhoogde, niet-significante reactie op methacholine

t.o.v. de 0/0/0 controle groep. Ook hier werden neutrofielen (10%) in het BAL vocht gevonden. De 1/1/1 groep was niet hyperreactief en er was geen neutrofieleninflammatie. Het histologisch onderzoek toonde een beperkte influx van eosinofielen rond de bloedvaten in de longen van de 0/1/1 en 1/0/1 groep. In het serum van alle dermaal gesensibiliseerde muizen, en niet in de andere groepen, werd een verhoogde concentratie totaal IgE gemeten. Dit bevestigt opnieuw dat hyperreactiviteit onafhankelijk is van de serum-IgE-concentraties, aangezien de 0/1/1 groep de meest reactieve groep is en deze geen verhoging van IgE-concentratie in het serum vertoont, terwijl de 1/1/1 groep helemaal niet reageert, ondanks een stijging in totaal IgE in het serum.

Een mogelijke verklaring voor het niet reageren van de 1/1/1 groep is dat we het immuunsysteem “overbelast” hebben door vier maal 3% TDI aan te brengen (3x sensibiliseren en 1x boosten) op de huid binnen een zeer korte periode.

TDI 0.3%

Deze mogelijke tolerantie hebben we proberen te vermijden door de concentratie van de sensibilisatie (dag 1, 2 en 3) en de ‘boost’ (dag 7) te verlagen naar 0.3%; de intranasale challenge wordt nog altijd uitgevoerd met 0.1% TDI. We hebben bij deze experimenten de test- en controle-groepen beperkt tot de meest relevante: 1/1/1, 0/1/1, 1/0/1 en 0/0/0. Elk van deze groepen bestaat uit 6 muizen. Tabel 4 geeft een schematisch overzicht van de resultaten.

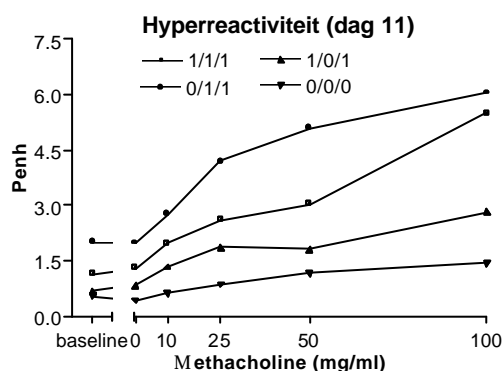
De 0/1/1 groep gaf een vroege respons direct na de intranasale challenge met 0.1 % TDI. De 1/1/1 en 1/0/1 groepen vertoonden een lichte, niet significante verandering van de ademhalingsfunctie direct na de intranasale challenge. Op dag 11 reageerde de 0/1/1 groep zeer sterk tijdens de methacholine challenge (Fig. 5). Die groep vertoonde een grote influx van neutrofielen in het BAL-vocht (Fig. 6) en had ook een significante stijging van het nat en droog longgewicht in vergelijking met de 0/0/0 groep. Dit is een gevoelige toxicologische index voor longschade en/of ontsteking. De 1/1/1 groep vertoonde ook een significante stijging van de luchtweggevoeligheid t.o.v. de 0/0/0 controle, we vonden ongeveer 10% neutrofielen in het BAL vocht (Fig. 5) en een stijging van het nat long gewicht. TDI-gesensibiliseerde muizen hadden een verhoogde concentratie van het totale IgE in het serum. Het histologisch onderzoek bracht geen positieve resultaten aan het licht.

Nog steeds is de meest intense reactie deze van de 0/1/1 groep. Bij deze muizen wordt op dag 1, 2 en 3 enkel het oplosmiddel (AOO) aangebracht op de oren. Dit schijnt te zorgen voor een versterkend effect bij de sensibilisatie. Om dit effect te minimaliseren hebben we ons sensibilisatie protocol aangepast naar slechts dag 1 sensibiliseren.

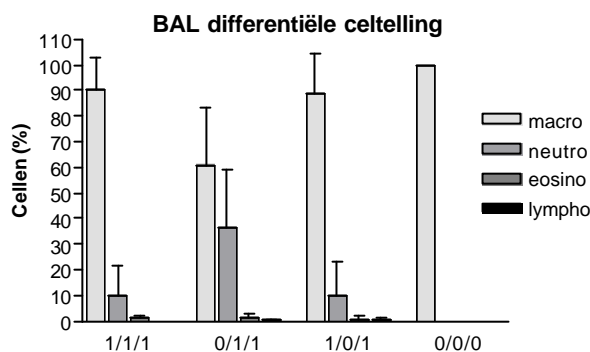
Tabel 4: overzicht van de resultaten van protocol 2 (TDI 0.3%)

| | | 'Vroege' reactie (<1 uur) | Hyperreactiviteit (na 1 dag) | BAL neutrofielen | Serum IgE | nat long gewicht | droog long gewicht |
|-----------|-------|---------------------------|------------------------------|------------------|-----------|------------------|--------------------|
| TDI 0.3 % | 1/1/1 | ± | + | + | ++ | + | - |
| | 1/0/1 | ± | ± | + | ++ | - | - |
| | 0/1/1 | ++ | ++ | +++ | - | ++ | + |
| | 0/0/0 | - | - | - | - | - | - |

(-) geen verandering, (±) niet significante stijging, (+) lichte stijging, (++) stijging, (+++) sterke stijging.



Figuur 5: Luchtwegreactiviteit (Penh) na blootstelling aan stijgende concentraties van methacholine (dag 11). n=8 muizen.

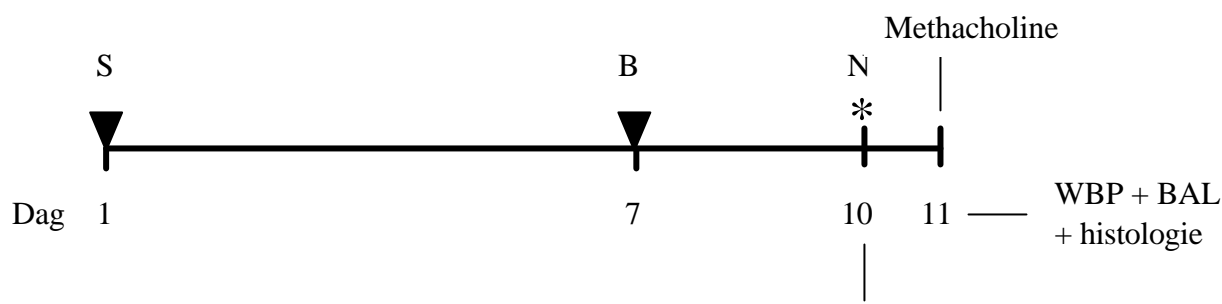


Figuur 6: Analyse van het BAL vocht gecollecteerd op dag 11.

5.3.3 Protocol 3

5.3.3.1 Methode (enkelvoudige dermale sensibilisatie, dermale boost en respiratoire challenge)

Figuur 2c geeft schematisch de tijdslijn van dit protocol weer. De initiële sensibilisatie wordt beperkt tot één dag (dag 1, TDI 1% op het dorsum van beide oren). Op dag 7 krijgen de muizen een dermale boost op de oren (TDI 1% of AOO) en op dag 10 volgt de intranasale challenge (TDI 0.1%). Eén dag later onderwerpen we de muizen aan de methacholine challenge, waarna de autopsie volgt. Opnieuw zijn enkel de meest relevante groepen opgenomen in het experiment. Elke groep omvat 8 muizen.



Figuur 7: **Protocol 3 (enkelvoudige dermale sensibilisatie, dermale boost en respiratoire challenge)**. Dag 1: BALB/c muizen worden dermaal gesensibiliseerd. Dag 7: dermale 'boost'. Dag 10: intranasale challenge & ademhalingsfunctiemeting (1 uur) in de "whole body plethysmograph" (WBP). Dag 11: methacholine-challenge en meting van Penh, BAL en histologisch onderzoek. **Legende:** x-as = tijd (dagen), S = skin, N = nose, ▼ = sensitization, * = challenge, WBP = whole body plethysmograph.

5.3.3.2 Resultaten en discussie

Tabel 5: overzicht van de resultaten van protocol 3 (TDI 1%).

| | | 'Vroege' reactie (<1 uur) | Hyperreactiviteit (na 1 dag) | BAL neutrofielen | Serum IgE | nat long gewicht | droog long gewicht |
|---------|-------|---------------------------|------------------------------|------------------|-----------|------------------|--------------------|
| TDI 1 % | 1/1/1 | - | + | + | ++ | - | - |
| | 1/0/1 | - | - | ± | + | - | - |
| | 0/1/1 | + | + | + | - | - | - |
| | 0/0/0 | - | - | - | - | - | - |

(-) geen verandering, (±) niet significante stijging, (+) lichte stijging, (++) stijging, (+++) sterke stijging.

Binnen dit sensibilisatieprotocol vertoont enkel de 0/1/1 groep een lichte vroege reactie op dag 10, na de intranasale challenge met 0.1% TDI. Op dag 11, stellen we vast dat zowel de luchtwegen van de 0/1/1 groep als die van de 1/1/1 groep significant gevoeliger reageren op de methacholine-challenge in vergelijking met de 0/0/0 controle. Bij deze twee groepen vinden we ook neutrofielen terug in het BAL vocht, respectievelijk 15% voor de 1/1/1 groep en 16% voor de 0/1/1 groep. De serum IgE-concentratie is, voor het eerst, beïnvloed door de 'boost'. Zowel de 1/1/1 groep als de 1/0/1 groep hadden een significante stijging van het totaal serum-IgE, maar de stijging in de 1/0/1 groep was minder uitgesproken. Het histologisch onderzoek leverde geen positieve resultaten op.

5.3.4 Besluit

Met TDI, een typische respiratoire ‘sensitizer’, hebben we geprobeerd om een muismodel voor chemisch geïnduceerde astma te ontwikkelen. Wij zijn hier deels in geslaagd, aangezien we een ‘vroege fase’ reactie, een verhoogde niet-specifieke luchtweggevoeligheid, en een influx van neutrofielen in het BAL vocht hebben kunnen induceren na dermale sensibilisatie en één enkele intranasale challenge. De rol van de dermale sensibilisatie is echter zeer complex. Aangezien de meetmethoden voor luchtweggevoeligheid en bronchoconstrictie gebruikmakend van de ‘whole body plethysmograph’ recent in twijfel zijn getrokken ^(14;15) zullen wij de volgende maanden onze resultaten van de bronchiale hyperreactiviteit, verder onderzoeken door middel van andere ‘*in vivo*’ of ‘*in vitro*’ bepalingen van bronchoconstrictie en hyperreactiviteit. Ook de intranasale toediening zullen we vergelijken met de meer fysiologische blootstelling via inademing van TDI-dampen.

Vooraf zullen we nog proberen het mechanisme van deze sensibilisatie en de navolgende reactie te bepalen, aan de hand van ‘cytokine profiling’.

5.4 Deel 3: Immunologische determinanten van de luchtwegrespons na dermale sensibilisering en luchtweg challenge

Het objectief van deze studie is het zoeken naar de immunologische factoren van de huidsensibilisatie, die instaan voor de luchtweg respons na de intranasale challenge in ons muis model voor chemisch-geïnduceerd asthma.

5.4.1 Methodiek

Wij hebben gekozen voor onze muizen te behandelen met protocol 3 (zie 5.3.3, pg. 11). D.w.z op dag 1 en 7 krijgen de muizen een dermale behandeling of beide oren met 0.3% TDI of AOO (2x20 µl). Vervolgens krijgen ze op dag 10 een intranasale challenge (2x10 µl) met 0.1% TDI of AOO. De ademhalings van de muizen werd vervolgens gemeten voor 40 minuten in een “whole body plethysmograph”. Dag 11 werden deel van de muizen blootgesteld aan methacholine voor de niet-specifieke bronchiale reactiviteit te meten. Lung ontsteking werd vastgesteld aan de hand van totale en differentiële celtelling van het broncho-alveolar lavage vocht. Dit hebben we zowel met gewone BALB/c muizen als met SCID

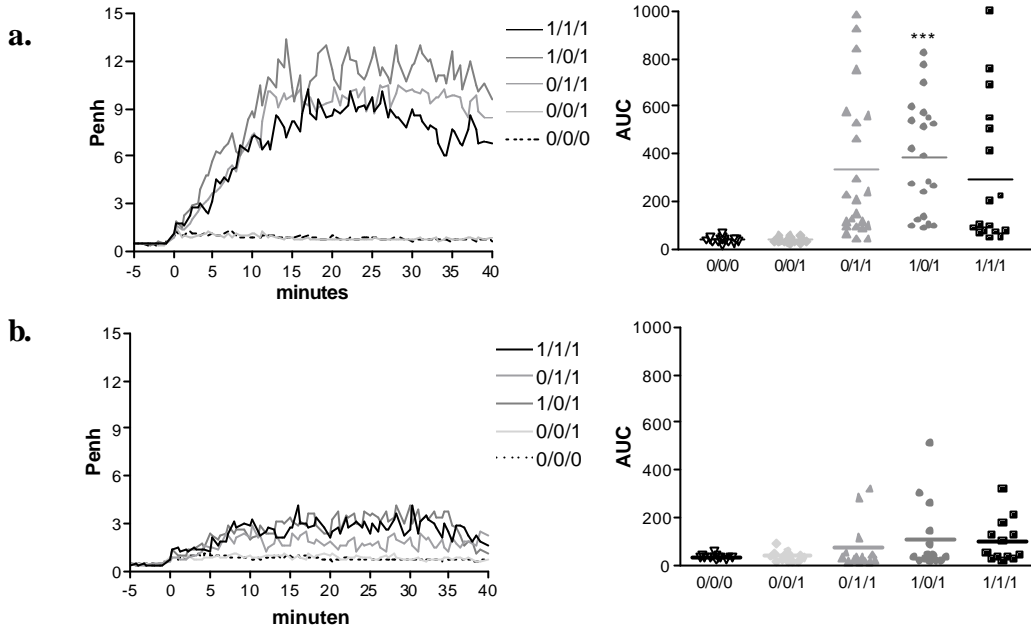
muizen (Severe Combined Immunodeficiency Disease), deze muizen hebben geen lymfocyten, uitgevoerd.

In het BAL vocht van gewone BALB/c muizen werden de cytokines “macrophage inflammatory protein-2” (MIP-2), een attractant voor neutrofielen en tumor necrosis factor alfa (TNF- α), een algemeen ontstekings cytokine, gemeten. Vervolgens werden de retro auriculaire lymfeknopen, die de omgeving van het oor draineren, onderzocht. Aan de hand van flow cytometrie hebben we de expressie van de verschillende receptoren op de lymfocyten gemeten: CD4-receptor [CD4⁺ T helper (Th) cel], CD-8 receptor [CD8⁺ T cytotoxische (Tc) cel], receptor voor IL-2 (CD-25, specifiek aanwezig op geactiveerde T-lymfocyten), en de meer universeel voorkomende CD3-receptor. Zo hebben we de verhouding van verschillende lymfocytenpopulaties in de lymfeknopen bepalen. Verder zullen we, de ‘*in vitro*’, de vrijzetting van interleukine-4 (IL-4) en interferon-gamma (IFN- γ) in het supernatans van auriculaire lymphocyten na stimulatie met Concanavale A (Con A) bepalen. Zo zullen we onrechtstreeks de verhouding Th1 (IFN- γ) tegenover Th2 (IL-4) lymfocyten bepalen. Met deze resultaten hebben we een beeld gekregen van het profiel van cytokinevrijzetting, zowel kwantitatief en kwalitatief (Th1 versus Th2). Totaal serum IgE hebben we gemeten zoals voorheen.

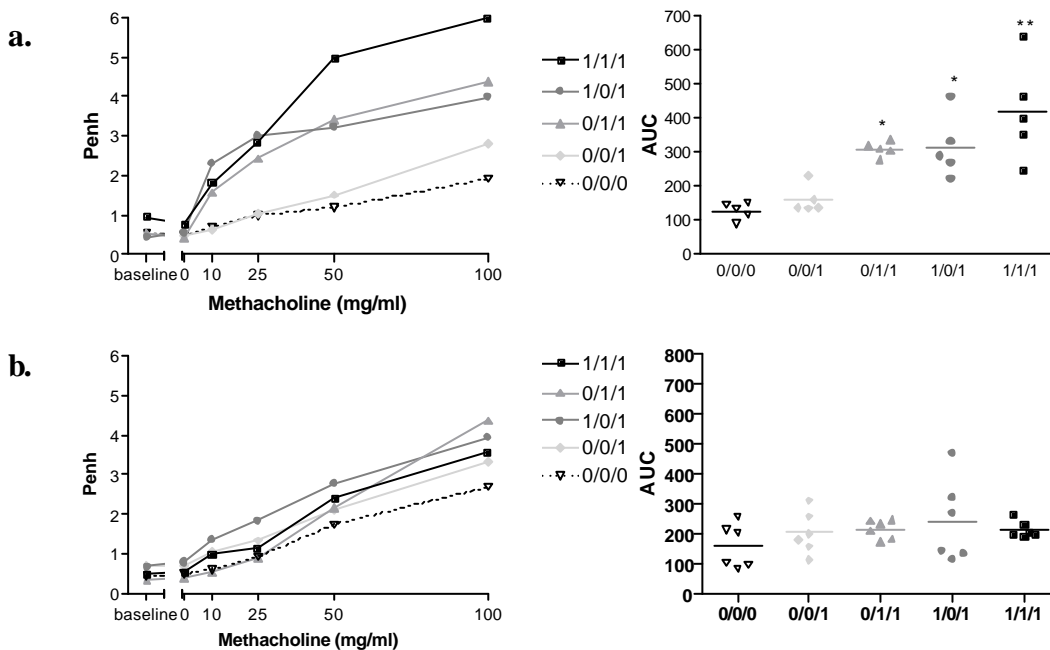
5.4.2 Resultaten

BALB/c muizen die een dermale behandeling met TDI ondergingen (dag 1 en/of dag 7) en nadien een intranasale challenge kregen met TDI vertoonden een vroege luchtweg respons (< 40 min) (Fig. 8) en een verhoogde niet-specifieke luchtweg respons na blootstelling aan metacholine (Fig. 9). Dit was niet het geval bij TDI behandelde SCID muizen.

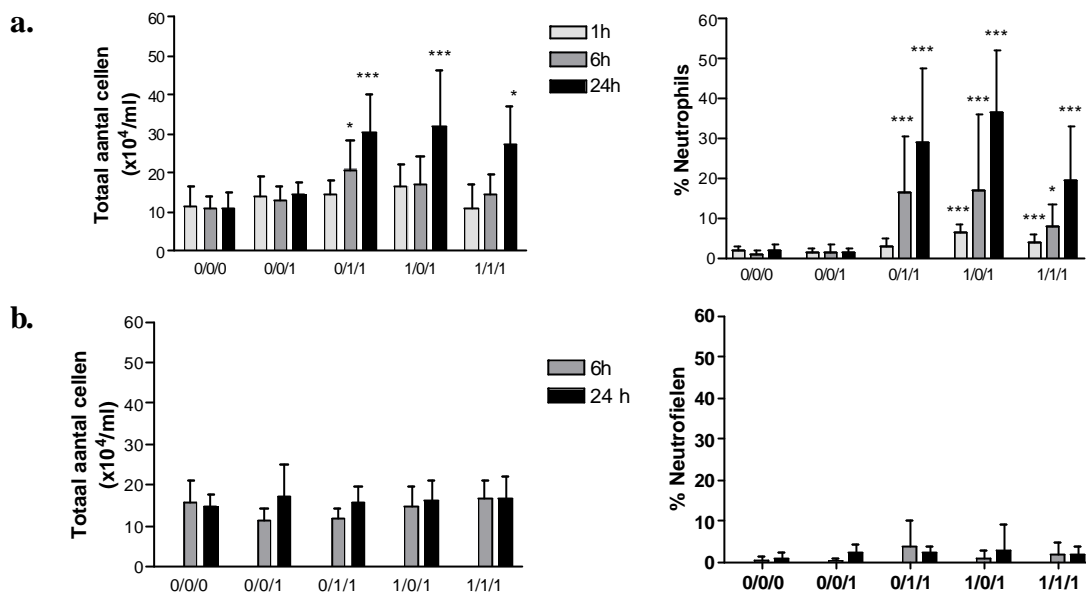
In het BAL vocht van TDI behandelde BALB/c muizen vonden we reeds een stijging van het totale aantal cellen (Fig. 10, linker paneel) één uur na intranasale instillatie met TDI. Na 6 en 24 uur was de stijging nog duidelijker. De differentiële celtelling (Fig. 10, rechter paneel) wees uit dat er vooral een stijging van neutrofielen was in het BAL vocht. In SCID muizen vonden we geen verschillen tussen de TDI behandelde muizen en controle muizen, 6 en 24 uur na de intranasale instillatie. Figuur 11 toont de MIP-2 concentraties in BAL vocht, 1, 6 en 24 uur na intranasale instillaties. In TDI behandeld muizen zijn duidelijk stijgingen waarneembaar. TNF- α concentraties waren niet verschillend tussen de groepen (niet getoond).



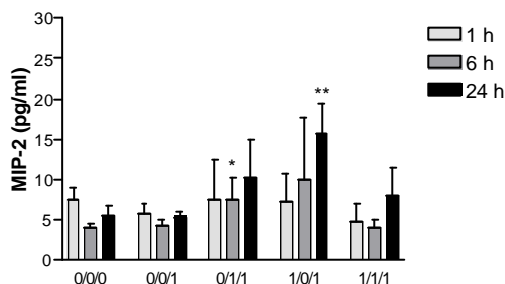
Figuur 8: Vroege luchtweg respons na intranasale challenge in BALB/c en SCID muizen. Luchtweg respons, uitgedrukt als Penh (“enhanced pause”), werd gemeten in een “whole body plethysmograph” voor en na intranasale instillatie met vehicle of 0.1 % TDI. Het linker paneel toont de gemiddelde Penh gedurende 5 minuten voor en 40 minuten na intranasale instillatie; het rechterpaneel toont de individuele waarden van de “Area Under the Curve” (AUC) van de Penh tussen 0 en 40 minuten. **a)** BALB/c muizen (n=17-23); **b)** “Severe Combined Immunodeficiency disease” (SCID) muizen (n=13-14). ***p<0.001 vergeleken met de 0/0/1 en 0/0/0 controle groepen..



Figuur 9: Luchtweg hyperreactiviteit na blootstelling aan methacholine 24 uur na intranasale challenge in BALB/c en SCID muizen. Luchtweg respons, uitgedrukt als Penh (“enhanced pause”), werd gemeten in een “whole body plethysmograph” na een één minuut lange blootstelling aan stijgende concentraties van methacholine. Het linker paneel toont de gemiddelde Penh; het rechterpaneel toont de individuele waarden van de “Area Under the Curve” (AUC) van de Penh tussen 0 en 100 mg/ml methacholine. **a)** BALB/c muizen (n=5); **b)** “Severe Combined Immunodeficiency disease” (SCID) muizen (n=6). *p<0.05, **p<0.01, vergeleken met de 0/0/1 en 0/0/0 controle groepen..



Figuur 10: **Totale en differentiële cel telling van het BAL vocht 1, 6 en 24 uur na intranasale challenge in BALB/c en SCID muizen.** Het linker paneel toont de totale cel telling ($\times 10^4$); het rechterpaneel toont de procentuele hoeveelheid neutrofielen in het BAL vocht. **a)** BALB/c muizen (n=5); **b)** “Severe Combined Immunodeficiency disease” (SCID) muizen (n=6). *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vergeleken met de 0/0/1 en 0/0/0 controle groepen..



Figuur 11: **MIP-2 concentraties in het BAL vocht 1, 6 en 24 uur na intranasale challenge in BALB/c muizen.** Baren zijn het gemiddelde \pm SD. n=5-8 per tijds punt (1, 6 en 24 uur) per groep, *p<0.05, **p<0.01, vergeleken met de 0/0/0 controle.

Tabel 6 geeft de resultaten weer van de flow cytometrie metingen van de lymfocyten subpopulaties van de auriculare lymfeknopen die 24 uur na de intranasale challenge waren gedissecteed. Een duidelijke stijging van de proportie CD19+ lymfocyten (B-cellen) was duidelijk waarneembaar in de groepen die een dermale behandeling met TDI hebben gekregen (1/1/1, 1/0/1 en 0/1/1) vergeleken met de 0/0/0 en 0/0/1 groep, maar alleen de 0/1/1 was ook statistische verschillend van de 0/0/0 controle groep. De proportie van de andere subpopulaties (CD3+CD4+ en CD3+CD4+CD25+) in de behandelde groepen verschilde niet van de controle groepen. Er was ook geen verschil in de expressie van CD3+CD8+ lymfocyten (niet getoond).

Figuur 12 geeft de concentraties van IL-4 en IFN- γ weer in het supernatants van auriculare lymfocyten 18 uur in cultuur gestimuleerd met of zonder ConA. Er zijn enkele verschillen

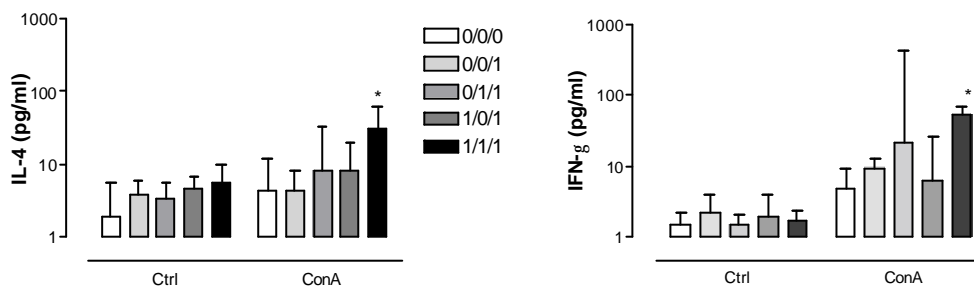
tussen de groepen waargenomen na ConA stimulatie. De volledig TDI behandelde muizen hebben een duidelijke stijging van beide IL-4 en IFN- γ vergeleken met de 0/0/0 controle groep.

Figuur 13 toont de concentraties van het totaal serum IgE. Alleen de volledig TDI behandelde groep (1/1/1) toont een significante stijging vergeleken met de 0/0/0 en 0/0/1 controle groepen.

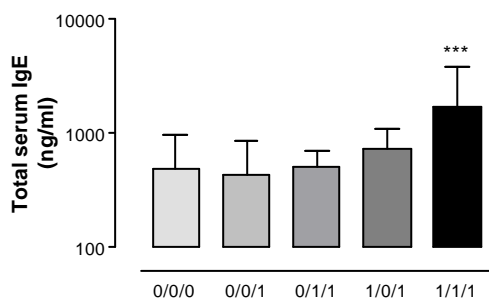
Tabel 6: Lymfocyten sub-populaties in auriculair lymfeknopen.

| Groep | CD3+CD4+ [%] | CD3+CD4+CD25+ [%] | CD19+ [%] |
|-------|----------------|-------------------|--------------------|
| 0/0/0 | 58.4 \pm 2.0 | 7.3 \pm 1.0 | 12.5 \pm 2.9 |
| 0/0/1 | 55.0 \pm 4.7 | 6.5 \pm 0.9 | 16.8 \pm 2.6 |
| 0/1/1 | 53.1 \pm 5.1 | 8.3 \pm 1.7 | 23.3 \pm 7.8 (*) |
| 1/0/1 | 56.6 \pm 4.3 | 7.1 \pm 1.5 | 18.1 \pm 5.2 |
| 1/1/1 | 50.6 \pm 7.6 | 7.7 \pm 0.7 | 20.1 \pm 10.3 |

Auriculare lymfeknopen zijn gedisseceerd 24 uur na intranasale instillatie. De lymfeknopen van 4 tot 5 muizen zijn samengevoegd. n=4-5 experimenten, * = p<0.05 vergeleken met de 0/0/1 en 0/0/0 controle groepen.



Figuur 12: *In vitro* IL-4 en IFN- γ concentraties in supernatants van auriculair lymfocyten. Auriculair lymfeknopen zijn 24 uur na de intranasale challenge gedisseceerd. De lymfeknopen van 4 tot 5 muizen zijn samengevoegd en in cultuur gezet zonder (Ctrl) of met concanavaline A (ConA) voor 18 uur. De concentraties van IL-4 en IFN- γ zijn gemeten in onverdund supernatants. Het linker paneel toont concentratie IL-4; het rechterpaneel toont de concentratie IFN- γ . n= 4 tot 5 experimenten. *p<0.05, vergeleken met de 0/0/1 en 0/0/0 controle groepen.



Figuur 13 : Totaal serum IgE concentratie 24 uur na intranasale challenge. Baren zijn het gemiddelde \pm SD. n=8 ***p<0.001 vergeleken met de 0/0/1 en 0/0/0 controle.

5.4.3 Besluit

De data gepresenteerd in dit deel geeft gedeeltelijks inzicht in de mechanismen die van belang zijn om de luchtweg respons te induceren in ons muismodel van chemische-geïnduceerd asthma. We hebben aangetoond dat intranasale instillatie met TDI tot een vroege luchtweg respons, gelijkend op luchtwegobstructie, verhoogde methacholine respons en longontsteking, onder de vorm van neutrofielen leidt indien de muizen voorheen dermaal gesensibiliseerd waren met TDI. Wij kunnen hierdoor concluderen dat onze respons niet een “toxisch” of “irritant” geïnduceerde respons is. Verder hebben we aangetoond dat de gevonden luchtweg respons afhankelijk is van de aanwezigheid van lymfocyten, aangezien deze niet terug te vinden is SCID muizen. Eveneens kunnen we na analyse van de lymfocyten van de auriculaire lymfeknopen concluderen dat het niet enkel Th2 (IL-4 producerend), maar ook Th1 (IFN- γ) lymfocyten zijn die na dermale sensibilisatie worden geactiveerd.

Onze studies bevestigen dat luchtweg allergie geïnduceerd door chemicaliën zoals TDI voor kan komen na dermale sensibilisatie. De mechanismen van deze respons zijn nog niet helemaal duidelijk, maar het is wel duidelijk dat deze respons niet past in het plaatje van Th2 stimulatie en/of IgE gemedieerde mechanismen.

References

- (1) Cartier A. Definition and diagnosis of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994; 7(1):153-60.
- (2) Chan-Yeung M, Malo JL. Aetiological agents in occupational asthma. *Eur Respir J* 1994; 7(2):346-71.
- (3) Magnusson B, Kligman AM. The identification of contact allergens by animal assay. The guinea pig maximization test. *J Invest Dermatol* 1969; 52(3):268-76.
- (4) Kimber I, Weisenberger C. A murine local lymph node assay for the identification of contact allergens. Assay development and results of an initial validation study. *Arch Toxicol* 1989; 63(4):274-82.
- (5) Kimber I, Basketter DA. The murine local lymph node assay: a commentary on collaborative studies and new directions. *Food Chem Toxicol* 1992; 30(2):165-9.
- (6) Pauluhn J, Eidmann P, Freyberger A, Wasinska-Kempka G, Vohr HW. Respiratory hypersensitivity to trimellitic anhydride in Brown Norway rats: a comparison of endpoints. *J Appl Toxicol* 2002; 22(2):89-97.
- (7) Pauluhn J, Eidmann P, Mohr U. Respiratory hypersensitivity in guinea pigs sensitized to 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI): comparison of results obtained with the monomer and homopolymers of HDI. *Toxicology* 2002; 171(2-3):147-60.
- (8) Nemery B, Breysens A, Weytjens K, Rochette F, Demedts M. An outbreak of occupational asthma in a plastics factory due to a chlorotriazine UV-stabilizer. in press 2002.
- (9) Kimber I, Hilton J, Weisenberger C. The murine local lymph node assay for identification of contact allergens: a preliminary evaluation of in situ measurement of lymphocyte proliferation. *Contact Dermatitis* 1989; 21(4):215-20.
- (10) Hilton J, Dearman RJ, Basketter DA, Kimber I. Identification of chemical respiratory allergens: dose-response relationships in the mouse IgE test. *Toxicology Methods* 1995; 5(1):51-60.
- (11) Maddox L, Schwartz DA. The pathophysiology of asthma. *Annu Rev Med* 2002; 53:477-98.
- (12) Herrick CA, Xu L, Wisnewski AV, Das J, Redlich CA, Bottomly K. A novel mouse model of diisocyanate-induced asthma showing allergic - type inflammation in the lung after inhaled antigen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(5 Pt 1):873-8.
- (13) Scheerens H, Buckley TL, Muis TL, Garssen J, Dormans J, Nijkamp FP et al. Long-term topical exposure to toluene diisocyanate in mice leads to antibody production and in vivo airway hyperresponsiveness three hours after intranasal challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(4 Pt 1):1074-80.
- (14) Lundblad LK, Irvin CG, Adler A, Bates JH. A reevaluation of the validity of unrestrained plethysmography in mice. *J Appl Physiol* 2002; 93(4):1198-207.
- (15) Mitzner W, Tankersley C, Lundblad LK, Adler A, Irvin CG, Bates JH. Interpreting Penh in mice. *J Appl Physiol* 2003; 94(2):828-32.

Wetenschappelijk ondersteuningsprogramma voor de gezondheidsbescherming van de werknemers (1999-2003)

BEROEPSASTMA IN BELGIË

(EINDVERSLAG)

BIJLAGE 3

YC/33/ 723

Programme d'appui scientifique à la protection des travailleurs
1999-2003

**Programme de recherche SSTC
Asthme professionnel en Belgique**

**volet:
"Attitude des jeunes à risque d'asthme professionnel"**

RAPPORT FINAL DE RECHERCHE

Septembre 2003

Promoteur : Prof. Danielle Piette,
Chercheur : Dr Yves Coppieters

Etude financée par les Services des Affaires Scientifiques Techniques et Culturelles
des Services du Premier Ministre
Contrat PS/11/46
(octobre 1999 - septembre 2003)

| Sommaire du rapport : | |
|---|-----------|
| I. Introduction | 4 |
| I.1 Contexte et cadre général de la recherche | 4 |
| L'asthme professionnel | 4 |
| Le risque | 4 |
| Risque et asthme professionnel | 5 |
| I.2. Objectifs de la recherche | 5 |
| II. Cadre théorique | 6 |
| II.1 Le modèle systémique pour le diagnostic de situation | 6 |
| II.2 Les modèles explicatifs des comportements | 8 |
| II.3 Le modèle en santé publique | 9 |
| III. Méthode | 9 |
| III. 1. Population d'étude | 9 |
| Pour l'approche qualitative par focus groupes | 9 |
| Pour le suivi longitudinal par approche quantitative | 9 |
| Pour l'évaluation des outils d'information sur l'AP dans les écoles | 10 |
| III. 2. Mesures | 10 |
| Pour l'approche qualitative par focus groupes | 10 |
| Pour le suivi longitudinal par approche quantitative | 10 |
| Pour l'évaluation des outils d'information sur l'AP dans les écoles | 11 |
| III. 3. Procédure d'analyse | 12 |
| Pour l'approche qualitative par focus groupes | 12 |
| Pour le suivi longitudinal par approche quantitative | 12 |
| IV. Résultats | 14 |
| IV.1. Evaluer la prise de conscience du risque d'AP | 14 |
| Résultats des approches qualitatives | 14 |
| Résultats de suivi longitudinal | 15 |
| IV.2. Stratégies de prévention contre l'AP | 19 |
| IV.3. Développement et promotion des stratégies efficaces contre l'AP | 21 |
| IV.4. Evaluation de l'outil permettant une amélioration des stratégies de prévention de l'AP | 22 |
| V. Discussion | 22 |
| V.1. Evaluation la prise de conscience du risque d'AP | 22 |
| V.2. Stratégies de prévention contre l'AP | 23 |
| V.3. Développement et promotion des stratégies contre l'AP | 23 |
| V.4. Implications socio-économique, éthique et juridique | 24 |
| V.5. Pistes de valorisation des résultats de la recherche | 24 |
| VI. Annexes | 25 |
| VI.1. Articles scientifiques publiés (ou en cours de publication) dans le cadre de l'étude | 25 |
| VI.1. Présentations scientifiques effectuées dans le cadre de l'étude | 25 |
| VII. Références bibliographiques | 26 |

I. INTRODUCTION

I.1 Contexte et cadre général de la recherche

L'asthme professionnel

L'asthme professionnel (AP) est devenu la plus fréquente des maladies respiratoires professionnelles dans les pays industrialisés. Des études récentes présentent des prévalences d'asthme professionnel probable, c'est-à-dire sans confirmation médicale de l'origine professionnelle, supérieures à 10 %.

Le pronostic clinique de l'asthme professionnel est fonction de la précocité de l'éviction du contact avec l'allergène après le diagnostic, de la gravité des symptômes initiaux, de l'intensité de l'exposition et de la fonction pulmonaire de l'individu. La qualité de vie des patients atteints d'AP est fortement modifiée. Différentes études ont montré que la morbidité peut être responsable de limitations dans la vie quotidienne pour les patients eux-mêmes et également en ce qui concerne les activités sociales de leur entourage.

Par son importance en terme de fréquence, de lésions cliniques, de coûts sociaux et économiques, l'asthme professionnel est une maladie à répercussions multiples. Ainsi toutes analyses de la perception du risque professionnel de développer cette maladie chez les jeunes ainsi que toutes évaluations sérieuses des stratégies de prévention doivent tenir compte de ces paramètres.

Le risque

La notion de risque est complexe et n'a pas la même signification pour tous. Il arrive souvent qu'en raison de la nature objective et quantitative de l'analyse et de l'évaluation du risque, on tienne peu compte du point de vue du public quant au risque. Par conséquent, la société d'aujourd'hui se trouve confrontée à la difficulté d'intégrer, à ses décisions sur la sécurité et la fiabilité d'un projet, des estimations objectives du risque de même qu'une évaluation de la perception de ce risque parmi la population intéressée.

Qu'est-ce qu'un risque acceptable ? Comment peut-on déterminer ce qui constitue un risque acceptable et à qui doit revenir la responsabilité de déterminer l'acceptabilité d'un risque ? Dans le domaine de la gestion du risque et de la sécurité, quelle solution peut-on trouver au problème fondamental posé par la distribution inégale du risque et des avantages au sein de la société ? Les méthodes actuelles d'évaluation du risque conviennent-elles ? Sinon, quelles améliorations faut-il apporter pour réduire l'incertitude à un niveau qui rendrait ces risques plus compréhensibles, plus acceptables et qui tiennent compte des caractéristiques des individus ?

La perception du risque est un processus qui amène les gens, indépendamment et collectivement, à comprendre, à estimer et à évaluer, subjectivement ou intuitivement, la probabilité du risque et son incidence. Très peu de choses sont connues sur cette perception du risque par la population. Que sait-on par exemple de la perception que les jeunes ont du risque en général et de la gestion des risques professionnels en particulier ? Quelle place les institutions de formation prennent-elles dans l'information des élèves ? Comment doit-on tenir compte de la perception de la population dans un processus décisionnel et dans la gestion du risque ? Comment doit-on évaluer cette perception, comment peut-on rapprocher des perceptions éventuellement opposées et comment peut-on arriver à tenir compte, dans une égale mesure, des perceptions des individus et des opinions des experts dans le processus décisionnel ?

Le fait de fonder nos jugements en matière de risque sur des preuves scientifiques « objectives » en utilisant le schéma traditionnel de l'analyse du risque ne tient pas compte des éléments subjectifs de la perception du risque. Par conséquent, il est important que ceux qui prennent les décisions soient sensibles aux préoccupations du public en matière de santé pour que les décisions de gestion du risque reflètent adéquatement ces préoccupations et soient, en fin de compte, acceptées par le public.

Risque et asthme professionnel

Dans notre recherche, nous présentons un cadre d'analyse et une réflexion opérationnelle sur les liens entre la perception du risque d'AP chez les jeunes et les actions de protection possibles vers ce public. Ce rapport explore divers volets de la perception et de la prise de conscience des risques à travers l'exemple de l'asthme professionnel.

I.2. Objectifs de la recherche

Il existe de plus en plus d'études épidémiologiques cliniques sur l'asthme professionnel. Les quelques études publiées sont des études transversales et plus rarement de type cas-témoins, ne suivant qu'un nombre limité d'individus dans des milieux professionnels fort spécifiques et visant à évaluer la prévalence de l'asthme professionnel dans ces populations. Il manque des études de cohortes de sujets à partir de leur exposition au risque afin de mieux étudier la relation entre l'asthme, l'exposition professionnelle et les facteurs prédisposants. Cette constatation de l'état des recherches sur la maladie, le peu d'études visant l'analyse de la perception des risques professionnels chez les jeunes et les différents résultats des recherches menés par l'Unité ULB/PROMES de l'École de santé publique auprès des élèves nous ont amené aux hypothèses suivantes :

- Il existe une très faible prise de conscience du risque professionnel chez les jeunes terminant leur formation scolaire dans des professions particulièrement à risque.
- La prise de conscience du risque professionnel chez les jeunes va se développer par l'introduction dans le milieu professionnel.
- Peu de stratégies de prévention contre l'AP sont décrites dans la littérature parce qu'on ne connaît pas véritablement l'efficacité des actions préventives.

Par rapport à ces hypothèses, les objectifs de l'étude étaient :

1. Évaluer la prise de conscience du risque professionnel, et en particulier de l'asthme professionnel, chez des jeunes terminant leur formation professionnelle ; et mesurer l'évolution de cette prise de conscience du risque après l'introduction dans le milieu professionnel.
2. Étudier les stratégies de prévention contre l'asthme professionnel dans les différents milieux professionnels ciblés : choix des méthodes de prévention adoptées et efficacité en terme de coût-efficacité, de faisabilité et d'évidence scientifique.
3. Créer un outil permettant une amélioration des stratégies de prévention de l'asthme professionnel.
4. Développer et promouvoir les stratégies efficaces contre l'asthme professionnel par l'élaboration de programmes de formations dans les écoles techniques et professionnelles.

II. CADRE THÉORIQUE

La cadre théorique de l'étude s'articule autour de différents modèles :

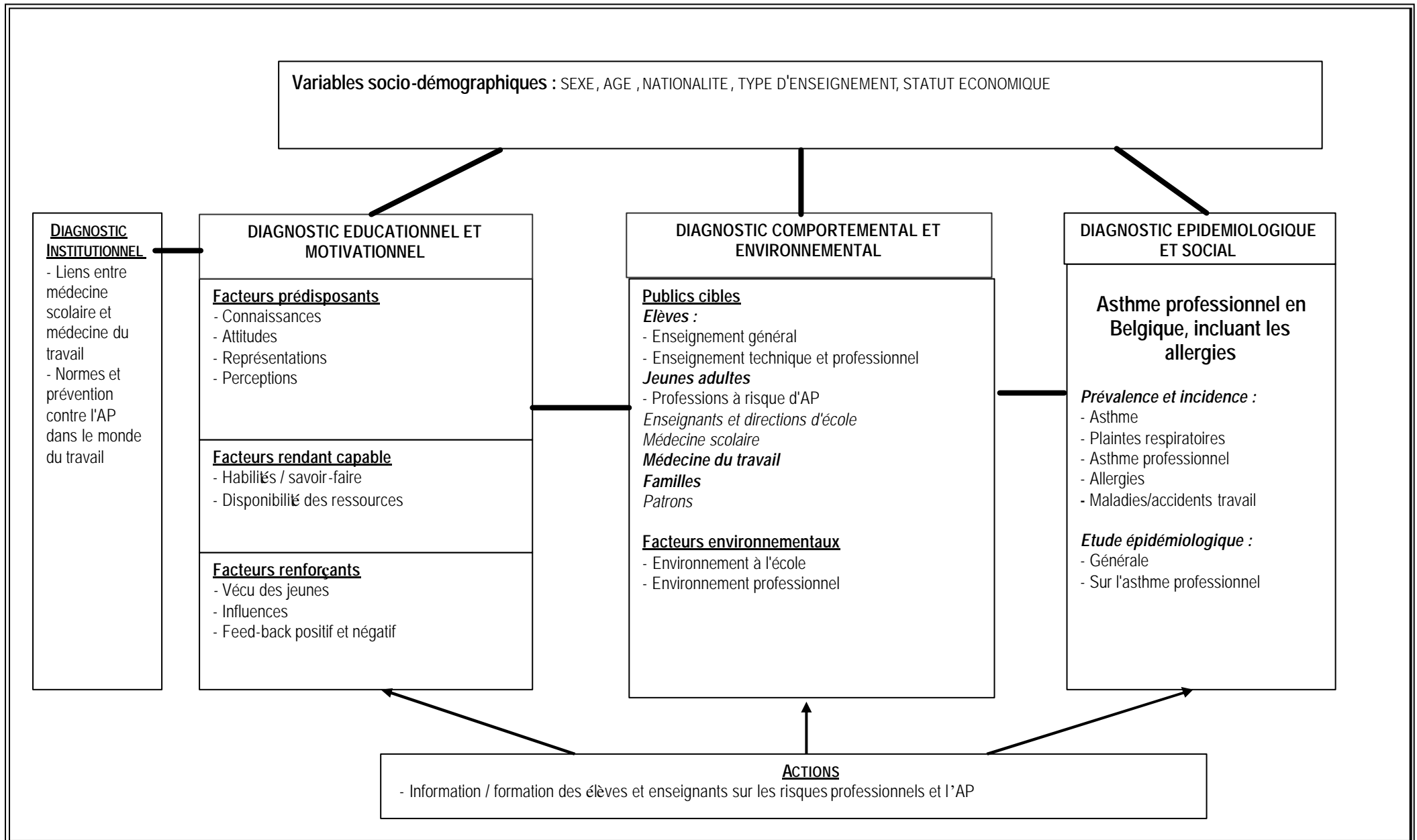
- Les modèles en promotion de la santé : un modèle systémique pour le diagnostic de situation et des modèles explicatifs des comportements pour mesurer l'intention d'adopter des mesures de prévention au travail
- Les modèles en santé publique : le modèle épidémiologique et l'approche verticale pour analyser l'efficacité des actions de prévention

II.1 Le modèle systémique pour le diagnostic de situation

Différents modèles pour une approche systémique existent. L'approche choisie pour présenter le cadre des analyses effectuées et présentées dans ce travail est le modèle PRECEDE PROCEED de Green. Il s'agit d'un modèle de planification basé sur les disciplines de l'épidémiologie, des sciences sociales, comportementales, de l'éducation et de l'administration en santé. De manière extrêmement résumée, les principes fondamentaux qui sont à l'origine de la construction de cette approche proviennent de la nature multifactorielle de toute problématique. A partir de là, les efforts entrepris afin d'agir sur les comportements, l'environnement et les facteurs sociaux doivent nécessairement être multidimensionnels et multisectoriels. Le modèle PRECEDE - PROCEED met l'accent sur la planification des interventions en dirigeant l'attention vers les résultats escomptés définis à partir des diagnostics épidémiologiques, social, comportemental, environnemental, éducationnel, organisationnel, administratif et politique d'une situation socio-sanitaire et/ou éducative.

Le modèle ainsi obtenu permet de placer les différents résultats de recherche.

Graphique 1. Représentation graphique du cadre conceptuel de la recherche



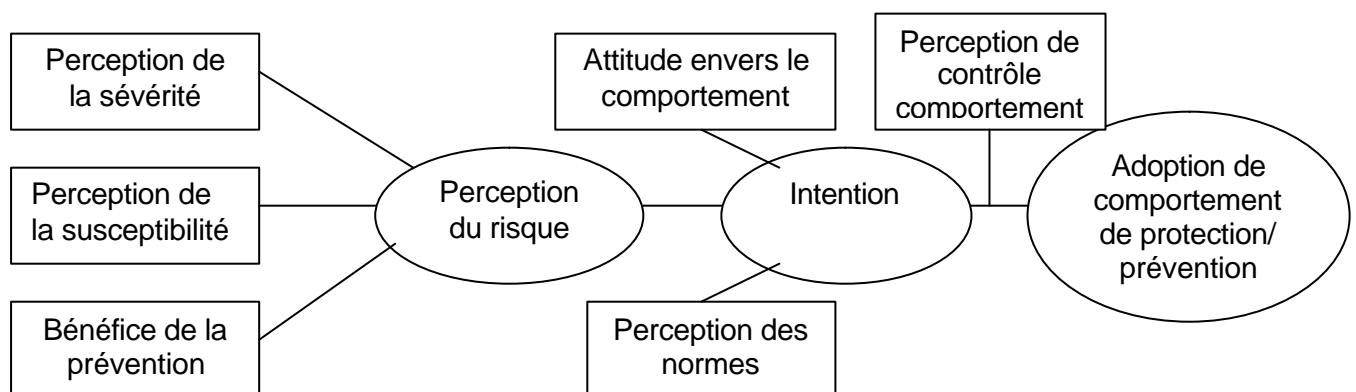
II.2 Les modèles explicatifs des comportements

L'utilisation de tel ou tel modèle explicatif des comportements peut déterminer des programmes de prévention. Tous ces modèles peuvent être utilisés isolément, conjointement ou combinés entre eux et adaptés aux contextes.

- Le modèle des croyances relatives à la santé (Health Belief Model) : selon le modèle de BECKER et ROSENSTOCK : le sujet va modifier son comportement de prévention et bénéficier d'une meilleure santé si les informations qu'il reçoit vont lui permettre d'avoir une croyance adéquate relative au risque de santé qu'il court et une croyance positive des effets de la prévention sur la survenue de ce risque.
- La théorie de l'action raisonnée : pour FISHBEIN et AJZEN, le sujet est un être pensant et raisonnant. Il tient compte de ses facteurs émotionnels lors de ses prises de décision. Le comportement est le résultat de l'intention, elle-même dépendant de l'attitude, affective, conative et cognitive par rapport à un objet ou comportement et dépendant également des croyances par rapport aux normes d'actions. Cette théorie est enrichie dans la théorie du comportement planifié (AJZEN) qui ajoute au modèle précédent la croyance que le sujet porte sur ces capacités à réaliser le comportement dans un contexte donné.

Une combinaison des modèles des croyances de santé (Becker & Rosenstock) et de l'action raisonnée (Ajzen & Fishbein), semble la plus appropriée dans le cadre de notre étude.

Graphique 2. Modèle théorique de l'adoption de comportements de prévention



Le modèle de Becker et Rosenstock est utile pour prédire au niveau d'une population qui va réaliser un comportement de prévention de type « unique » (tel un screening ou une vaccination) ou encore qui va initier un changement de comportement qui s'inscrit dans le temps (régime alimentaire, arrêt du tabagisme, port du casque comme protection journalière contre le bruit). La valeur prédictive du modèle des croyances en santé diminue au fur et à mesure que le temps s'écoule depuis le changement. Ce modèle n'aide pas à prédire ceux qui, dans une population, vont réussir à maintenir leur nouveau comportement dans le temps.

C'est ici qu'intervient le modèle du comportement planifié d'Ajzen. Ce modèle qui fait appel à la raison, explique comment les différents composants de l'attitude et des normes perçues vont influencer l'individu dans la poursuite –ou l'arrêt– du nouveau comportement qu'il a adopté.

Cette adaptation des modèles psychosociaux à l'asthme professionnel considère ainsi que l'adoption du comportement de prévention résulte principalement de la combinaison d'une perception du risque suffisamment élevée et de la prise de conscience des bénéfices à retirer du changement de comportement, ce qui amène l'intention à agir puis le changement

de comportement. Les croyances relatives aux normes d'actions (l'environnement social) et à la capacité de réaliser ce comportement dans un contexte particulier expliqueront pourquoi ce changement perdure ou non dans le temps.

II.3 Le modèle en santé publique

Les modèles de santé publique prennent en considération les facteurs biologiques, psychologiques et sociaux. Les interventions préventives à ce niveau visent surtout à augmenter les compétences personnelles et les ressources communautaires afin de permettre à une personne de répondre efficacement à des facteurs prédisposants ou précipitants, dans un contexte favorisant ce changement.

L'analyse verticale renforce cette approche car permet l'identification, la description et l'analyse systématique d'un problème de santé dans sa globalité. Par la documentation de l'importance du problème de santé en terme de sévérité, de fréquence, de coût économique ; par la connaissance de la physiopathologie et des interventions possibles, il est possible d'identifier et sélectionner les interventions les plus appropriées pour lutter contre une maladie.

III. MÉTHODE

III. 1. Population d'étude

Pour l'approche qualitative par focus groupes

Pour évaluer la prise de conscience du risque professionnel, nous avons déterminé 3 types de sections à haut risque professionnel (coiffure, métiers du bois et boulangerie) et une à risque nettement plus modéré (vente-étalage).

Nous voulions effectuer 15 entretiens semi-dirigés dans des classes de ces sections. La sélection des classes s'est fait après l'identification de l'ensemble des écoles professionnelles de la Région bruxelloise qui proposent des formations professionnelles dans les sections boulangerie, coiffure, métiers du bois et vente-étalage. Nous avons contacté l'ensemble de ces établissements scolaires et avons retenu les 11 premières écoles pour lesquelles il était possible de venir faire cette enquête qualitative. Pour chaque école, nous avons demandé de rencontrer les élèves d'avant dernière année de ces formations professionnelles (c'est à dire la 5^{ème}).

Nous avons donc effectué 11 entretiens semi-dirigés dans des écoles professionnelles de la Région bruxelloise entre janvier et mars 2000. 115 élèves de 5^{ème} année ont ainsi participé aux discussions, soit une moyenne de 10 élèves par groupes (minimum 6 élèves et maximum 19). La durée moyenne des entretiens a été de 55 minutes (minimum de 40 minutes et maximum 95 minutes). Nous avons rencontré 29 élèves de la section coiffure, 44 de la section vente-étalage, 25 de la section bois et 17 de la section boulangerie. Les principales informations issues des entretiens semi-dirigés sont présentées ci-dessous.

Pour le suivi longitudinal par approche quantitative

Nous avons entrepris un suivi longitudinal des jeunes en fin de formation scolaire. Il s'agit donc d'une étude de cohorte appariée (auto appariement des mêmes jeunes qui participent à l'enquête chaque année). La première année, 533 élèves des écoles techniques et professionnelles de la Communauté française de Belgique ont participé et répondu au questionnaire auto-administré. Le suivi sur quatre ans a ensuite été fait sur 223 jeunes qui ont accepté ce suivi chaque année au sein de leur environnement de travail. Les

participants sont âgés de 17 à 25 ans lors de la première année de suivi (moyenne= 20,6 ans). La majorité des jeunes ont une formation de boulangers (52.5%, n=117), ensuite viennent des coiffeurs (13.5%, n=31), des métiers du bois (12.6%, n=28), des étalagistes (12.1%, n=27) et des bouchers (9.0%, n=20). L'échantillon est constitué de 70.9% de garçons et 29.1% de filles. 75.1% des jeunes sont belges, les autres ont soit une double nationalité (10.0%), soit sont d'origine étrangère (14.9%).

Pour l'évaluation des outils d'information sur l'AP dans les écoles

L'évaluation a concerné 113 élèves d'un âge moyen de 19 ans (déviation standard de 1,6) provenant de 9 classes (trois classes complètes par section) dans trois écoles différentes de la Communauté française de Belgique. Il s'agissait d'étudiant des section boulangerie et métiers du bois exclusivement. Cette approche a été complétée par 13 entretiens individuels avec les enseignants et responsables de stages en lien direct avec les élèves participants.

III. 2. Mesures

Pour l'approche qualitative par focus groupes

La méthode des entretiens semi-dirigés est une méthode qualitative de recherche sociale, qui tend à faire ressortir toutes les opinions sur un thème spécifique, afin de mieux comprendre certains comportements sociaux. Elle requiert une méthodologie précise depuis le recrutement des participants jusqu'à l'analyse des résultats. Elle dégage alors une évaluation qualitative qui puisse aider à l'élaboration d'outils quantitatifs qui puissent mesurer les différents concepts.

Le principe de ces entretiens a été expliqué à chaque classe et les discussions étaient systématiquement enregistrées sur bande magnétique. Les entretiens étaient animés par le médecin responsable de la recherche au sein de l'unité Promotion - Education Santé de l'ULB. Pour encadrer le rôle de l'animateur, un guide d'entretien a été préalablement élaboré. Celui-ci a servi de trame de discussion car il reprend l'ensemble des sujets à aborder, sous forme de questions ouvertes ou avec différents choix de réponses sélectionnés préalablement. Ceci afin que l'animateur puisse noter pendant les discussions des éléments clés de réponse, leur ordre d'apparition et si ces dernières étaient dites spontanément ou induites par l'animateur.

Pour le suivi longitudinal par approche quantitative

Les données furent récoltées à partir d'un questionnaire auto administré. La première année, les questionnaires ont été administrés dans les écoles à tous les jeunes appartenant aux 5 sections choisies. Un encadrement était prévu pour expliquer les différentes questions posées et répondre aux interrogations des élèves. C'est à ce moment que s'est fait le recrutement effectif des volontaires pour le suivi dans le temps. Ce suivi s'est fait avec le même questionnaire, envoyé chaque année par la poste. Deux rappels étaient prévus (par poste puis par téléphone) pour relancer les jeunes qui ne répondaient pas à cet envoi.

Mesures comportementales :

Comme souvent démontré par les concepteurs mêmes des modèles, les comportements peuvent être expliqués à partir d'un nombre limité de variables en lien avec un cadre conceptuel simple. Selon Fishben, pour prévoir et comprendre un comportement, il est nécessaire de mesurer l'attitude envers ce comportement et d'utiliser des échelles de mesures à 5 ou 7 niveaux. Nous avons donc utilisé les variables sous forme d'échelles. La plupart des échelles utilisées proviennent de protocoles précédemment validés et

contextualisés par les auteurs en fonction du niveau d'éducation des jeunes et de leurs caractéristiques environnementales.

La perception du risque se mesure à partir de trois échelles différentes. Deux variables mesurent la «perception de la sévérité » de problèmes professionnels (e.g. «pense aux risques que sa profession pourrait faire courir à sa santé ») et les choix de réponse se situent de 1=jamais à 5=toujours ($\alpha = 0.66$). La "perception de la susceptibilité" a été documentée à partir de cinq variables (e.g. "Croit qu'il développera un problème de santé plus grave que ses collègues" ($\alpha = 0.59$)). Le "bénéfice de la prévention" se mesure à partir de trois variables (e.g. "Pense que ne pas adopter de mesure de prévention au travail augmente le risque d'accidents/maladies professionnelles ($\alpha = 0.82$)). Pour chaque échelle de mesure, nous présentons le coefficient alpha (reliability) Les coefficients alpha ont été calculés à partir de l'ensemble des répondants de l'échantillon ($n=223$).

Le questionnaire couvre aussi les caractéristiques sociodémographiques des individus et leurs habitudes de vie, ainsi que toutes autres informations sur la perception des risques d'accidents et leur gestion. Pour ce dernier, les points suivants ont été abordés : la connaissance sur la gestion de la sécurité au quotidien dans l'établissement (lors de stages ou dans une entreprise) ; les risques d'accidents et les moyens de prévention associés à ces risques ; la sécurité et les moyens concrètement mis en place et utilisés.

Mesures des plaintes respiratoires :

Le questionnaire auto-administré a permis de mesurer les plaintes et symptômes respiratoires actuels et passés des jeunes. Pour mesurer ces plaintes, nous avons utilisé des questions issues de questionnaire internationaux sur la santé des jeunes et sur les problèmes respiratoires de l'enfant et du jeune adulte. Il s'agit principalement :

- De l'enquête épidémiologique ECRHS I (European Community Respiratory Health Survey) a comme objectif d'étudier les facteurs de risque de l'asthme chez les adultes jeunes.
- Du protocole ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) a été développé en réponse à l'augmentation rapide de la prévalence des maladies allergiques, dans le but de mieux connaître les facteurs de risque de ces affections.

Certaines questions reprises sont formulées de la manière suivante :

- Est-ce qu'il vous est arrivé au cours des 12 derniers mois d'entendre des sifflements dans votre poitrine en respirant ?
- Devez-vous prendre parfois des médicaments pour soulager ces sifflements ?
- Est-ce que vous vous éveillez parfois le matin avec une sensation d'oppression ou de serrement dans la poitrine ?
- Avez-vous déjà fait de l'asthme ?
- Un médecin vous a-t-il dit que vous avez de l'asthme ?
- Avez-vous eu une crise dans les 10 dernières années ?
- Prenez-vous un traitement ou des médicaments (y compris aérosols, inhalateurs ou pilules) pour votre asthme ?
- Lorsque vous êtes dans votre milieu professionnel (ou lors des travaux pratiques à l'école) ou dans les heures qui suivent, vous est-il arrivé de ressentir des sifflements respiratoires, une sensation d'oppression dans la poitrine, des difficultés à respirer, de la toux, une aggravation de votre asthme, ...
- Lorsque vous êtes dans votre milieu professionnel (ou lors des travaux pratiques), vous est-il arrivé d'avoir le nez qui se bouche, des crises d'éternuement, le nez qui se met à couler, les yeux qui chatouillent, les yeux qui pleurent, les yeux qui deviennent rouges, ...

Pour l'évaluation des outils d'information sur l'AP dans les écoles

Un CD-ROM a été conçu à partir des résultats des enquêtes préalables menées dans les écoles techniques et professionnelles de la Communauté française de Belgique. Ces

résultats ont permis de concevoir les messages clés concernant la perception du risque professionnel et l'asthme de manière plus spécifique, adapté au public cible.

Ce support multimédia a été conçu pour atteindre les objectifs de connaissance et de processus suivants :

Objectifs de connaissance :

- comprendre la notion de risque professionnel ;
- informer les élèves des sections à risque sur l'asthme professionnel ;
- acquérir des connaissances théoriques et pratiques sur les moyens de protection et de prévention contre l'asthme dans les professions à haut risque ;

Objectifs de processus

- permettre une appropriation facile de la méthode d'information au sein des écoles
- permettre une mise à jour aisée de l'outil

L'outil a été conçu au sein du service Education et Promotion de la santé, constitué d'une équipe pluridisciplinaire (médecins, sociologues, anthropologues) sans pour autant avoir recouru à une expertise en informatique. Le support de cours a été élaboré à partir de logiciels éditeurs d'HTML (DreamWeaver et Front Page).

Le dispositif pédagogique envisagé est la classe avec un travail soit individuel soit en groupe de 2 élèves regroupés autour d'un ordinateur. L'encadrement est assuré par un tuteur qui maîtrise le contenu de la matière, mais qui a principalement pour tâche de faire respecter un certain nombre de consignes aux élèves. Le support de cours est un CD-ROM interactif sur la maladie, sa prise en charge et les mesures de prévention de l'asthme professionnel. Un pré-test et un post-test ainsi qu'une guidance des étapes de lecture du CD-ROM permet une utilisation quasi autonome de l'outil et une évaluation formative individuelle.

A la fin des séances d'information, nous avons demandé aux élèves de remplir un questionnaire d'évaluation. Ce questionnaire, composé de 15 variables, s'intéresse principalement à la satisfaction des apprenants concernant le contenu de l'information et l'approche pédagogique utilisée. Les élèves avaient la possibilité d'énumérer les points positifs et négatifs de ce type de stratégie et une discussion en groupe en fin de chaque séance a permis d'identifier les critiques les plus souvent énumérées par les jeunes.

III. 3. Procédure d'analyse

Pour l'approche qualitative par focus groupes

Chaque entretien a été en grande partie retranscrit. A partir de cela, les principaux commentaires ont été synthétisés pour chaque question et cela dans le but de pouvoir quantifier par la suite les différentes réponses données. Cette quantification n'a pas eu pour but de faire des comparaisons intergroupes mais bien de comparer les réponses en fonction des sections professionnelles ou de fournir une vision globale pour l'ensemble des groupes.

Pour le suivi longitudinal par approche quantitative

Les déterminants immédiats de l'intention d'adopter un comportement donné sont l'attitude de l'individu relativement au passage à l'acte et l'influence des facteurs sociaux (par exemple les croyances perçues du conjoint) sur le passage à l'acte. Le modèle de base peut être résumé comme suit :

$$C \gg I = (A_{act})_{co1} \times (NS)_{co2}$$

C étant le comportement, I l'intention comportementale, Aact, l'attitude envers le comportement, NS, une mesure de la perception d'un individu de ce que la majorité des «personnages-clés» pensent qu'il doit adopter le comportement en question, et co1 et co2, des coefficients de pondération empiriques déterminés par une analyse de régression multiple. Selon la théorie de l'action raisonnée, les coefficients de pondération (co1 et co2) doivent indiquer des écarts intersituationnels et interindividuels. Pour certains comportements, la composante comportementale (Aact) est le principal déterminant des intentions, alors que pour d'autres comportements, la composante normative (NS) est dominante.

Le modèle de la croyance à la santé se fonde sur un certain nombre de modes de croyance chez les individus, modes qui sont utilisés pour prédire leur comportement. Les croyances qui sont considérées nécessaires pour le changement de comportement sont que la personne se croit exposée à une menace sur sa santé ; que la maladie ou état de "non-santé" peut s'aggraver (douleur, mort, conséquences sociales, etc.), que les bénéfices d'un comportement préventif l'emportent sur le coût et les inconvénients du comportement ; que le comportement puisse être considéré comme adoptable et qu'il y ait une incitation à l'action qui pousse la personne à adopter ce comportement.

La clé de cette théorie réside dans la croyance de la personne en la sévérité de la pathologie et dans la conviction qu'elle peut avoir qu'elle est exposée à celle-ci. Le modèle utilisé peut être représenté comme suit :

$$C \gg PR = (PSe)co1 \times (PSu)co2 \times (BP)co3$$

C étant le comportement, PR la perception du risque, PSe, la perception de la sévérité de la pathologie, PSu, une mesure de la perception de la susceptibilité à avoir cette pathologie, BP, l'évaluation des bénéfices de la prévention et co1, co2 et co3, des coefficients de pondération empiriques déterminés par une analyse de régression multiple.

Comme pour tout travail avec des échantillons appariés, c'est la paire qui devient l'entité d'étude. L'analyse statistique pour comparer les échantillons dans le temps fait appel au test de Mac Nemar (χ^2 pour séries appariées ou test d'hypothèse d'égalité des proportions dans deux échantillons appariés) afin de juger si, pour un même interviewé, il existe une différence significative en fonction du moment auquel se réfère la question. Pour cela, toutes les variables ont été dichotomisées afin d'obtenir des différences entre les proportions. Un $p < 0.05$ est considéré comme significatif. Le calcul de l'erreur standard de la différence entre proportions s'est fait suivant la formule :

$$ES_{(p1-p2)} = 1/n \sqrt{b+c - (b-c)^2/n}$$

avec p1 et p2 correspondant aux proportions trouvées lors de chaque enquête, b et c correspondant aux "paires hétérogènes" et n représente l'ensemble de répondant à la question.

L'intervalle de confiance à 1-a pour la différence vraie entre les deux proportions est calculé suivant la formule :

$$|p1-p2| \pm z_{(1-a/2)} ES_{(p1-p2)}$$

Toutes les mesures présentées répondent aux critères de distribution de normalité. Les variables utilisées comme échelles de mesure ont été considérées comme des variables continues. Les mesure des alpha de Cronbach confirme un degré de fiabilité acceptable pour les échelles utilisées . Nous avons effectué des analyses de régression linéaire pour déterminer lesquelles des variables du modèle étaient associées significativement à l'adoption de comportement de prévention/ protection au travail. La comparaison des modèles dans le temps est utile pour voir les variations liées au passage entre l'école et la vie professionnelle. Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel SPSS 10.0^R.

IV. RÉSULTATS

IV.1. Evaluer la prise de conscience du risque d'AP

Résultats des approches qualitatives

Différents étudiants dans 9 groupes affirment avoir des problèmes de santé liés à leur stage ou au nouveau milieu professionnel. Le mal de dos a été cité par 5 groupes et spécifiquement dans les sections vente/étalage et boulangerie. Les maux de tête, des problèmes de nez et gorge et les yeux qui coulent ont été cités par contre par les sections coiffures et les métiers du bois. Le tableau I présente les problèmes de santé cités par chaque profession. Les chiffres du tableau représentent le nombre de groupes qui ont cité les problèmes par section professionnelle.

Tableau 1 . Types de problèmes de santé cités à risque pour chaque profession

| | Métiers du bois | Boulangers | Coiffeurs | Vente-étalage |
|--|-----------------|------------|-----------|---------------|
| Problèmes respiratoires, asthme | 2 | 1 | 1 | 1 |
| Mal au dos | 1 | 1 | 3 | 3 |
| Mal aux jambes, varices | | | 1 | 2 |
| Mal aux pieds, | | | 1 | 2 |
| Migraine | | | | 1 |
| Fatigue | | 1 | | 1 |
| Allergies | | | 1 | |
| Cancers | 1 | | | |
| Infections | 1 | | | |
| Couper les doigts | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Problèmes nez-gorge | 1 | | | |
| Se brûler | | 1 | | |
| Yeux | | 1 | | |
| Cardiaque | | 1 | | |
| Obésité | | 1 | | |
| Eczéma | | | 1 | |
| Arthrose poignet | | | 1 | 1 |
| Peau main | | | 1 | |
| Problème psychologique | | | 1 | |
| Traumatismes | | | | 2 |
| Aucun | | | | 1 |
| Ne savent pas | | | | 1 |

Perception du risque professionnel

Par la question « connaissez-vous des personnes qui ont eu un accident ou un problème de santé lié à leur profession ? », on se rend vite compte que la grande majorité des étudiants connaissent ou savent identifier quelqu'un dans leur entourage qui a souffert ou qui souffre d'un problème de santé lié à sa profession. Ce ne sont plus des symptômes vagues qui ont été cités mais bien des pathologies ou des types d'invalidités assez précis (perte de doigts, tassement vertébral, divers traumatismes, allergies, asthme, dépression, maladies respiratoires chroniques, ...). Parmi les étudiants qui ont répondu par l'affirmative, dans près d'un tiers des cas, cela concernait un de leur parent ou un frère ou une sœur.

Information sur la santé

Seuls 3 groupes sur les 11 ont reçu une information sur les caractéristiques des produits qu'ils utilisent durant leurs cours pratiques et des explications sur d'éventuelles

conséquences sur la santé. Les mesures de prévention ne font pas l'objet de séances de cours particulières mais sont expliquées lors des travaux pratiques.

Des informations générales sur des problèmes de santé (SIDA, cancer, grippe, ...) semblent être abordées lors de cours de sciences, de morale ou de religion. Certains groupes disent avoir eu des informations d'intervenants extérieurs à l'école sur le tabac, le SIDA, les drogues, l'alcool, les «maladies d'Afrique », la sécurité et le secourisme.

Adoption de comportements de prévention

Nous avons demandé aux différentes professions d'énumérer les mesures de prévention possibles et spécifiques à leur métier. La notion d'aération, que se soit via des hottes aspirantes pour les boulangers, les aspirations incorporées aux machines pour les métiers du bois ou la ventilation de la pièce pour les deux autres sections, est la mesure la plus fréquemment citée. Le port de chaussures de sécurité pour les boulangers et les métiers du bois, ou de chaussures confortables pour les sections vente/étalage et coiffure, est aussi prioritairement énuméré. Le port d'un masque de protection est cité par 3 sections sur les quatre, alors que comme nous le verrons ensuite, cette mesure n'est pas du tout utilisée par les élèves.

En ce qui concerne les intentions d'adopter des comportements préventifs dans leur futur milieu professionnel, les avis des étudiants s'orientent dans tous les sens. Certains affirment que l'adoption de moyens de prévention dans le milieu professionnel ne dépend que de la volonté de chacun. Une même proportion identifie le patron comme étant la personne qui dicte les lignes de conduites et qu'il ne peut pas être possible d'adopter une attitude si celle-ci n'est pas imposée ou proposée par le responsable.

Résultats de suivi longitudinal

Plus d'un jeune sur 8 a été confronté directement ou indirectement à la problématique des accidents de travail lors de son entrée dans le monde du travail. Cela a aussi augmenté leur perception du danger lié à certaines machines ou produits utilisés (augmentation de 20.3% entre le milieu scolaire et la vie professionnelle). Si l'on compare les enquêtes à ces deux moments, les jeunes présentent de façon générale une très faible perception de la sévérité ($M = -0.12$, $sd = 1.30$ au temps 1 ; $M = -0.10$, $sd = 1.23$ au temps 2). Si elle est fortement corrélée à la perception du risque, la perception de la sévérité est associée aux deux moments à la perception de la susceptibilité, l'attitude envers les comportements de prévention et l'intention de les adopter.

Tableau 2. Description de la perception du risque professionnel chez les jeunes (N=223)

| Mesure de la PERCEPTION DU RISQUE | Temps 1 | Temps 2 | | CI 95% différence |
|--|---------|---------|------|-------------------|
| | % | % | p | |
| Perception de la sévérité : | | | | |
| • Connaît une ou des personnes qui ont eu un accident ou un problème de santé lié à leur profession | 55.7 | 67.8 | .047 | 0.0-12.4 |
| • Pense aux risques que sa profession pourrait faire courir à sa santé | 61.1 | 60.6 | 1.00 | 0.0-9.8 |
| • Trouve que certain(e)s produits/ machines sont dangereuses | 39.5 | 59.8 | .050 | 12.2-28.4 |
| Perception de la susceptibilité : | | | | |
| • Crois que sa profession affaiblira sa santé par rapport aux jeunes du même âge | 28.6 | 30.5 | .760 | 0.0-6.7 |
| • Crois qu'il développera une maladie ou un accident plus grave que la moyenne des maladies et accidents professionnels dans sa profession | 17.5 | 17.0 | 1.00 | 0.0-7.6 |
| • A déjà eu un problème de santé ou un accidents lié aux stages ou à la profession | 31.3 | 35.5 | .417 | 0.0-4.4 |
| • Affirme que toutes les personnes ont le même risque | 56.3 | 36.6 | .036 | 11.6-27.8 |

| | | | | |
|--|------|------|------|----------|
| d'attraper une maladie ou un accident de travail | | | | |
| • Trouve que le travail en milieu professionnel est plus contraignant que les stages à l'école | 62.6 | 59.0 | .543 | 0.0-12.2 |
| • Affirme que développer un accident ou une maladie professionnelle est une question de malchance | 26.0 | 29.8 | .470 | 0.0-12.3 |
| Bénéfice de la prévention : | | | | |
| • Affirme qu'il est facile d'adopter des mesures de prévention dans le milieu professionnel en général | 56.6 | 52.6 | .525 | 0.0-12.2 |
| • Trouve qu'il existe un bon encadrement médical dans les milieux professionnels en général | 36.6 | 21.4 | .047 | 6.9-23.4 |
| • Pense que ne pas adopter de mesures de prévention au travail augmente le risque d'accident / maladie professionnelle | 77.1 | 78.6 | .804 | 0.0-8.6 |

La perception de la susceptibilité se traduit, en analyse bivariée, par le fait que plus de 55% des jeunes affirment, lors de leur formation scolaire, que toute personne à le même risque de développer un accident ou une maladie professionnelle en général au travail. Ils ne sont plus que 36.6% à l'affirmer lorsque eux-mêmes ont une activité professionnelle. Un jeune sur trois croit que sa profession aura une conséquence sur sa santé et près d'un jeune sur six pense qu'il développera un problème de santé sévère en lien avec sa profession. Ces deux proportions restent identiques dans le temps.

Plus d'un jeune sur trois a déjà développé un problème de santé ou un accident lié à ces stages ou à sa nouvelle profession. De façon générale, la perception de la susceptibilité est faible chez les jeunes ($M = 0.61$, $sd = 2.14$ au temps 1) et augmente légèrement après 24 mois de suivi ($M = 0.84$, $sd = 1.88$). La perception de la susceptibilité est fortement corrélée à la perception du risque.

Table 3. Moyenne et déviation standard (SD) pour chaque variable (N=223)

| Variables | Temps 1 | | | Temps 2 | | | Différence de la moyenne (95% CI) |
|---------------------------------------|--------------------|---------|------|--------------------|---------|------|-----------------------------------|
| | Minimum et maximum | Moyenne | SD | Minimum et maximum | Moyenne | SD | |
| Perception de la sévérité | -2 to +3 | -0.12 | 1.30 | -2 to +3 | -0.10 | 1.23 | 0.02 (-1.5-2.4) |
| Perception de la susceptibilité | -5 to +7 | 0.61 | 2.14 | -4 to +5 | 0.84 | 1.88 | 0.23(0.1-1.5) |
| Bénéfice de la prévention | -5 to +7 | 2.40 | 1.51 | -5 to +6 | 2.86 | 1.32 | 0.46 (0.2-2.3) |
| Perception du risque | -6 to +9 | 0.98 | 2.81 | -6 to +7 | 1.21 | 2.79 | 0.23 (0.1-2.1) |
| Attitude | -2 to +5 | 3.02 | 1.44 | -1 to +5 | 2.64 | 1.35 | 0.38 (0.1-2.9) |
| Normes subjectives | -5 to +7 | 3.86 | 2.39 | -1 to +7 | 4.16 | 1.92 | 0.30 (0.1-2.5) |
| Intention | -6 to +12 | 5.90 | 3.19 | -1 to +12 | 6.22 | 2.68 | 0.32 (0.8-2.9) |
| Perception du contrôle comportemental | -6 to +6 | 3.29 | 2.26 | -3 to +6 | 3.42 | 1.77 | 0.13 (0.0-1.9) |

L'évaluation des bénéfices de la prévention indique que plus d'un jeune sur deux affirme qu'il est facile d'adopter des mesures de prévention au travail et cette proportion reste identique lorsqu'ils sont intégrés à la vie professionnelle. Ils sont plus de 75% à affirmer d'emblée l'importance d'adopter des mesures de prévention contre les accidents / maladies professionnelles.

Si 36.6% des jeunes pensent, lors de leur formation scolaire, que l'encadrement médical dans le milieu du travail est bon, ils ne sont plus que 21.4% (différence de 15.2%, $p < 0.05$) à faire ce constat en fin de suivi. De façon générale, la perception du bénéfice de la prévention

dans le cadre des maladies et accidents professionnels est bon ($M = 2.40$, $sd = 1.51$) dès l'école et augmente suite à la confrontation à l'environnement professionnel ($M = 2.86$, $sd = 1.32$). A l'école, le bénéfice de la prévention est corrélé avec quasi toutes les mesures de la perception du risque et de l'intention d'adopter des comportements de prévention. L'analyse globale de la perception du risque montre une différence entre les temps 1 (à l'école) et 2 (après 24 mois de suivi) ($M = 0.98$, $sd = 1.81$ au temps 1 ; $M = 1.21$, $sd = 2.79$) avec une amélioration de la perception du risque suite à la confrontation à l'environnement de travail. La perception du risque est corrélée lors de chaque enquête avec l'ensemble des autres échelles de mesure de l'adoption de comportement de protection au travail.

Déterminants de l'intention d'adopter un comportement de prévention :

Les mesures de l'attitude du comportement montrent qu'une grande majorité de jeunes ont l'intention d'adopter des mesures de prévention au travail et qu'ils trouvent important de les adopter. Ces proportions restent identiques à travers les deux récoltes de données. Cependant si 43.6% des jeunes pensent qu'il est difficile d'adopter des mesures de prévention si les collègues de travail ne les appliquent pas, ils ne sont plus que 30% à l'affirmer au temps 2 ($p < 0.05$). De façon générale, la mesure de l'attitude par rapport à l'adoption de comportement de prévention est assez bonne au temps 1 ($M = 3.02$, $sd = 1.44$) et diminue légèrement au temps 2 ($M = 2.64$, $sd = 1.35$). L'attitude est corrélée à la perception du risque et à l'intention d'adopter des mesures de prévention.

Tableau 4. Description des variables d'intention chez les jeunes (N=223)

| Mesure de l'INTENTION | Temps 1 | Temps 2 | | CI 95% différence |
|---|---------|---------|-------|-------------------|
| | % | % | p | |
| Attitude envers le comportement | | | | |
| • Pense qu'il est difficile d'adopter des mesures de prévention pour soi-même si les collègues de travail ne font pas de même | 43.6 | 29.8 | .008 | 5.6-21.9 |
| • A l'intention d'adopter des mesures de prévention dans son travail | 83.1 | 81.2 | .708 | 0.0-8.9 |
| • Trouve important d'adopter des mesures de prévention au travail | 92.5 | 91.0 | .728 | 0.0-6.5 |
| Perception des normes | | | | |
| • Affirme que c'est le patron qui est responsable de la santé de ses travailleurs | 42.2 | 42.7 | 1.000 | 0.0-9.1 |
| • Trouve important de suivre les instructions de travail dans l'atelier | 94.5 | 95.5 | .824 | 0.0-4.9 |
| • Trouve important d'adopter les mêmes normes ou mesures de prévention que ses collègues | 71.2 | 72.3 | .914 | 0.0-6.0 |
| • Trouve important d'être suivi régulièrement par un médecin dans le cadre du travail | 75.5 | 83.1 | .039 | 7.8-10.4 |
| Perception du contrôle comportemental | | | | |
| • Trouve important d'être mis au courant des accidents / maladies que peut engendrer sa profession | 89.9 | 90.5 | 1.000 | 0.0-5.8 |
| • Trouve important de pouvoir décider des mesures de prévention à appliquer sur les lieux du travail | 65.6 | 79.2 | .042 | 5.7-21.5 |
| • Trouve important de pouvoir se confier à ses collègues en cas de problème | 71.9 | 70.8 | .912 | 0.0-9.0 |

La majorité des jeunes trouvent important de suivre les instructions de travail en général. Moins d'un jeune sur deux affirme que c'est le patron qui est responsable de la santé de ses travailleurs. Près de deux jeunes sur trois trouvent important d'adopter les mêmes normes ou mesures de prévention que leurs collègues de travail. Ils sont la même proportion au temps 1 à trouver nécessaire d'être suivi régulièrement par un médecin dans le cadre de leur travail et cette proportion augmente de 7.6% ($p < 0.05$) après leur entrée dans la vie professionnelle.

La perception des normes est bonne déjà lors de la formation scolaire des jeunes ($M = 3.86$, $sd = 2.39$) et augmente encore au temps 2 ($M = 4.16$, $sd = 1.92$).

L'intention d'adopter des comportements de prévention au travail est donc la composante la plus importante du modèle et cela dès le temps 1, lors de la formation des jeunes ($M = 5.90$, $sd = 3.19$). Elle augmente de façon significative lors du commencement dans sa profession ($M = 6.22$, $sd = 2.68$). Elle est fortement corrélée à l'ensemble des déterminants de l'adoption de comportements de prévention.

La perception du contrôle comportemental est aussi forte ($M = 3.29$, $sd = 2.26$ au temps 1 ; $M = 3.42$, $sd = 1.77$ au temps 2). 90% des jeunes trouvent important d'être mis au courant des accidents ou maladies qui peuvent être engendrés dans le cadre de leur profession, et plus de 70% souhaitent pouvoir se confier à des collègues en cas de problèmes. S'ils sont 65.6% à trouver important de pouvoir eux-mêmes décider des mesures de prévention à appliquer sur le lieu de leur travail, la proportion augmente de 13.6% au temps 2.

Déterminants de l'adoption de comportements de protection/prévention au travail :

Nous examinons la relation entre l'âge, les variables de sédentarité, les habitudes tabagiques et les déterminants comportementaux par rapport à l'adoption des comportements de protection au travail. Seul lors de l'enquête au sein des établissements scolaires, on observe que l'adoption des comportements est influencée par l'âge des sujets. Les plus âgés affirment une intention plus franche d'adopter des mesures de protection au travail. Cette relation avec l'âge ne se retrouve pas au temps 2. Les autres facteurs de risques intégrés aux habitudes de vie des jeunes ne sont pas identifiés comme déterminants de l'adoption ou non de comportements de prévention au travail.

Table 5. Régressions multiples de l'intention d'adopter des comportements de protection/prévention au travail (temps 1 et temps 2)

| | Temps 1 | | | | Temps 2 | | | |
|--|---------|------|-------|-----------------------|---------|------|-------|-----------------------|
| | β | p | R^2 | $R^2_{\text{ajusté}}$ | β | p | R^2 | $R^2_{\text{ajusté}}$ |
| Méthode Enter (premier bloc) | | | 0.18 | 0.18 | | | 0.20 | 0.20 |
| Age | 0.12 | 0.05 | | | 0.03 | ns | | |
| Fait du sport moins d'une fois par semaine | -0.04 | ns | | | -0.04 | ns | | |
| Regarde plus de 2 à 3 heures par jour la télévision | 0.02 | ns | | | 0.01 | ns | | |
| Fume actuellement (cigarette) | -0.02 | ns | | | -0.01 | ns | | |
| Méthode Enter (second bloc) | | | 0.25 | 0.02 | | | 0.34 | 0.32 |
| Perception de la sévérité | 0.03 | ns | | | 0.13 | 0.05 | | |
| Perception de la susceptibilité | 0.10 | ns | | | 0.10 | ns | | |
| Bénéfice de la prévention | 0.14 | 0.05 | | | 0.14 | 0.05 | | |
| Perception du risque | 0.10 | ns | | | 0.13 | 0.05 | | |
| Attitude | 0.12 | 0.05 | | | 0.56 | 0.01 | | |
| Normes subjectives | 0.23 | 0.01 | | | 0.21 | 0.01 | | |
| Intention | 0.14 | 0.05 | | | 0.25 | 0.05 | | |
| Perception du contrôle comportemental | 0.30 | 0.01 | | | 0.27 | ns | | |

ns = non significatif ; âge = variable continue à partir de l'âge auto-rapporté par les jeunes ; faire du sport et regarder la télévision sont des variables en 5 catégories : 1=jamais, 5=tous les jours ; Fumer actuellement est une variable dichotomique : 1=oui et 0=non.

L'analyse des déterminants comportementaux indique que lors de la formation scolaire, le bénéfice de la prévention, l'attitude envers le comportement, la perception des normes et du contrôle comportemental sont corrélés à l'intention d'adopter des comportements de prévention au travail. Dans la vie professionnelle, les déterminants restent quasi les mêmes avec une corrélation significative avec la perception du risque professionnel.

Influence du milieu :

Parmi les jeunes qui connaissent une personne avec maladie professionnelle, 67,1 % disent être conscients de risque lié à leur profession, et 55,1 % pour les autres ($p = 0,018$). Le tableau suivant présente cette distribution en fonction que les jeunes se trouvent ou ne se trouvent pas dans des professions à risque d'OA..

Tableau 6. Influence d milieu sur la prise de conscience des risques

| | Connaît quelqu'un avec maladie professionnelle | | | | | Ne connaît personne un avec maladie professionnelle | | | | |
|---|--|------|---------------------|------|-------|---|------|---------------------|------|-------|
| | A risque d'AP | | Moins à risque d'AP | | p | A risque d'AP | | Moins à risque d'AP | | p |
| | n | % | n | % | | n | % | n | % | |
| <i>Pense aux risques engendrés par sa profession</i> | 149 | 67,1 | 47 | 52,8 | 0,018 | 86 | 55,1 | 27 | 51,9 | 0,688 |
| <i>Mentionne l'asthme comme problème de santé professionnel</i> | 38 | 17,1 | 1 | 1,1 | 0,001 | 34 | 21,7 | 2 | 3,8 | 0,003 |
| <i>Connaît des mesures de prévention contre l'AP</i> | 92 | 45,5 | 25 | 30,1 | 0,016 | 49 | 36,6 | 10 | 20,4 | 0,038 |
| <i>Trouve important d'adopter des mesures de prévention au travail</i> | 201 | 95,3 | 77 | 99,6 | 0,128 | 127 | 93,4 | 48 | 96,0 | 0,502 |

Ces résultats confirment les différences significatives entre les jeunes à risque et non à risque et le poids certain de la connaissance d'une personne souffrant de maladie professionnelle dans cette connaissance et prise de conscience. Lorsque on étudie en analyse bivariée l'influence de la profession du père sur nos variables dépendants, on observe que 57,3 % des jeunes dont le père à une profession manuelle contre 73,1 % des jeunes avec profession paternelle non-manuel, disent être conscients de risque professionnels ($p = 0,013$). Une différence significative apparaît aussi, mais de manière inverse, pour l'importance d'adopter des mesures de prévention au travail (96,9 % pour les occupations manuelles des pères et 89,0 % pour les autres ($p = 0,008$)). De plus, la connaissance de l'asthme professionnelle est plus élevée chez les jeunes de sections à risque dont le père à une profession non-manuelle.

IV.2. Stratégies de prévention contre l'AP

Les mesures de prévention dépendent dans un premier temps de la capacité d'identifier les professions et les substances à risque d'entraîner un AP et dans un second temps des mesures de contrôle applicables dans l'environnement professionnel. Les professions les plus à risque semblent être les personnes travaillant avec des animaux de laboratoire, les soudeurs, les boulangers, les personnes travaillant avec des produits de nettoyage, ainsi que les peintres. Le risque relatif de développer de l'asthme pour ces professions par rapport à la population générale est plus élevé et il est donc important de renforcer dans un premier temps les programmes de préventions ciblés sur ces professions.

Prévention primaire :***Avant d'entrer dans le milieu professionnel*****Education à la santé aux futurs groupes à risque et sensibilisation des enseignants.**

Déjà au niveau de l'orientation scolaire des jeunes, il faut agir afin qu'un asthmatique ne choisisse pas, par exemple, une profession à risque comme la boulangerie. Il ne faut donc pas que ces jeunes à risque soient coincés par une orientation professionnelle précoce qui

les dirige le plus souvent vers des métiers manuels dans lesquels les expositions aux allergènes sont beaucoup plus importantes que dans d'autres métiers. Il est peu admissible de laisser un jeune allergique s'engager dans une formation ou un métier manuel sachant qu'il risque de développer rapidement une maladie professionnelle et de se retrouver en invalidité très jeune.

Détection de facteurs de risque lors de l'examen médical d'embauche. Afin d'éviter d'exposer à des postes connus pour provoquer des asthmes professionnels, il est recommandé d'identifier des sujets déjà porteurs d'une affection allergique (rhinite, conjonctivite) ou ayant des antécédents d'asthme. Si cette mesure vise cependant à écarter certains travailleurs à risque tels que ceux présentant un terrain atopique, elle n'est alors plus défendable sur les plans éthique et scientifique.

Éviction des personnes à haut risque de développer un asthme dans leur future profession. L'asthme du boulanger et l'asthme aux animaux de laboratoire paraissent être favorisés par un terrain atopique, ce qui n'est pas le cas pour les asthmes secondaires à l'exposition à des agents de bas poids moléculaire, tel les isocyanates. Cependant la valeur prédictive de l'atopie dans l'AP est faible. Il n'est donc pas justifié de préconiser une éviction des atopiques de ces professions mais bien de favoriser une information sur les risques et l'importance d'une surveillance médicale régulière chez des personnes atopiques.

Dans le milieu professionnel

La prévention primaire passe avant tout par l'élimination complète d'un allergène du milieu de travail ou par la réduction des concentrations à des seuils les plus bas possibles.

Formation et information des salariés sur le risque et les moyens de prévention. Ceci permet de détecter précocement des symptômes qui devraient l'amener à consulter rapidement.

Prévention collective. On vise ici l'ensemble des mesures techniques permettant la suppression ou la réduction de l'exposition à un agent potentiellement sensibilisant, dont le risque a été identifié, à un niveau le plus bas possible. Pour les boulangers par exemple, il est proposé de remplacer les préparations d'enzymes en poudre par des conditionnements liquides, de diminuer la concentration en poussières de farine dans l'air ambiant par l'utilisation de machines fermées, par une meilleure ventilation, etc. (46). Les industries ont l'obligation de procurer un niveau de qualité de l'air suffisant dans l'environnement de travail. Les principales actions sont le remplacement du produit ou du composant incriminé, le travail en vase clos ou en circuit fermé, l'automatisation des procédés de fabrication, la ventilation générale des locaux, l'aspiration, l'humidification des locaux, le nettoyage fréquent des locaux, etc.

Prévention individuelle. Elle doit être complémentaire à la prévention collective. Il s'agit essentiellement de sensibilisation aux dispositifs de protections respiratoires (masques filtrants, isolants) dirigée prioritairement vers les sujets à haut risque ou lorsque les concentrations en allergènes dans l'air ambiant dépassent les seuils recommandés. Hollander *et al.* ont décrit que pour des AP à des substances d'origine animale, des mesures telles que la ventilation des cages, les manipulations sous des hottes et le port de masques, permettent une diminution de l'incidence de l'asthme (21).

Prévention médicale. Ceci consiste en la détermination de l'aptitude médicale d'un travailleur à un poste de travail et la réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires de départ, avant exposition, afin d'avoir des données de référence.

Suivi médical des personnes exposées. La détection le plus précocement possible de survenue de signes cliniques évocateurs d'asthme ou une évolution vers un asthme est primordiale.

Prévention secondaire :

Dépistage sélectif pour les groupes à haut risque. Il va dépendre de la validité des tests diagnostiques utilisés et du pouvoir discriminant des signes et symptômes. Ce dépistage doit inclure un examen physique, un questionnaire, une évaluation de la fonction respiratoire, et en cas de doute, ou pour affirmer un diagnostic de certitude, des tests allergologiques.

Surveillance clinique et fonctionnelle. A partir de patients consultant pour une rhinite ou une HRBNS sans symptômes d'asthme.

Eviction précoce du toxique pour les personnes à haut risque. Après un diagnostic de certitude fait en association entre un pneumologue et le médecin traitant du sujet, le dossier doit être soumis au médecin du travail qui est, dans la plupart des pays, obligé de prendre les mesures nécessaires pour modifier les conditions de travail de la personne. Il est possible pour les grandes industries de déplacer à un autre poste la personne et de lui fournir toutes les mesures de protection possibles.

Traitement de désensibilisation. Lorsque la responsabilité d'une allergie vis-à-vis d'une protéine animale ou végétale a été prouvée, la désensibilisation est envisageable principalement pour les asthmes causés par les allergènes de la farine et des animaux de laboratoire (43).

Prévention tertiaire :

Traitement de l'AP. Le traitement médical de l'asthme ne présente pas de particularité par rapport à l'asthme non professionnel.

Prévention médicale chez un sujet atteint d'AP. Le meilleur traitement est l'éviction précoce et définitive de l'agent causal. Dans des cas présentant des symptômes peu graves, bien stabilisés sous traitement et ayant une faible HRBNS, on peut, si le reclassement professionnel est difficile, préconiser des moyens de protections individuels, accompagné d'un suivi médical très régulier. De plus, un enseignement efficace à l'asthmatique sur sa maladie et son traitement sont importants afin de lui permettre d'être plus autonome dans la gestion de son problème respiratoire (7). Les notions à faire passer au patient sont l'automédication de son asthme, les facteurs déclenchants, les techniques de prise des inhalateurs, la mesure des débits de pointe, la conduite à tenir en cas de détérioration de l'asthme, les ressources disponibles, la capacité de communiquer efficacement avec le professionnel de la santé et l'entourage professionnel, etc.

Si la personne reste exposée de façon minime ou occasionnelle, une supervision médicale régulière est nécessaire. L'évaluation de la fonction respiratoire aux moindres symptômes par le peak-flow est capital et constitue aussi une méthode d'éducation du patient au contrôle de sa maladie (14). De cette façon, le patient apprend à percevoir correctement le degré de rétrécissement des voies respiratoires afin de prendre des mesures préventives et d'arriver à une utilisation optimale des médicaments.

IV.3. Développement et promotion des stratégies efficaces contre l'AP

Partant du constat selon lequel l'efficacité d'un programme d'éducation à la santé repose entre autres sur les motivations à participer au programme et à en retirer des enseignements pratiques, le processus d'apprentissage sélectionné dans nos intervention au sein des écoles a reposé sur l'approche pédagogique faisant intervenir directement l'élève dans le processus de son apprentissage, et ceci avec des outils contemporains.

Les pédagogies actives ou nouvelles pédagogies sont des concepts intéressants à développer dans le champ de l'éducation pour la santé à l'école. Elles sont centrées sur l'apprenant et les objectifs d'apprentissages sont axés sur le développement de l'autonomie et sur l'atteinte d'un certain niveau de constructivisme de la part de l'élève. Les méthodes pédagogiques combinent le travail en petits groupes et le travail individuel selon le rythme propre à l'élève. Des éléments favorables qui peuvent être envisagés comme un catalyseur pour ces méthodes actives sont les TICE (Technologies de l'Information et de la Communication pour l'Education) dont font partie les CD-ROM interactifs appelés plus communément multimédias.

Nous avons initié un projet pilote consistant en des séances d'informations dans les écoles à partir d'un scénario pédagogique intégrant un outil multimédia. L'évaluation de ces séances d'information est décrite ci-dessous.

IV.4. Evaluation de l'outil permettant une amélioration des stratégies de prévention de l'AP

La majorité des élèves ont trouvé l'information satisfaisante ou très satisfaisante. Les informations sur l'asthme professionnel ont bien été reçues par les jeunes. Plus de la moitié ont été très satisfaits par le contenu, le reste des jeunes se déclarant satisfaits par les messages proposés. Une forte satisfaction se dégage par rapport à l'approche pédagogique proposée et au support interactif plus spécifiquement. Ajoutons que 90,2 % des élèves interrogés ont trouvé que la durée de la séance était satisfaisante.

Tableau 7. Satisfaction par rapport à la séance d'information, son contenu et son approche pédagogique, en % (n = 113)

| | Satisfaction générale par rapport à la séance d'information | Satisfaction spécifique par rapport aux messages sur l'AP | Satisfaction spécifique par rapport à l'approche pédagogique |
|----------------------------|---|---|--|
| <i>Très satisfaisant</i> | 45,1 % | 57,5 % | 70,7 % |
| <i>Satisfaisant</i> | 50,4 % | 38,9 % | 26,5 % |
| <i>Un peu satisfaisant</i> | 2,7 % | 2,8 % | 2,6 % |
| <i>Pas satisfaisant</i> | 1,8 % | 0,8 % | 0,2 % |

L'évaluation de l'acquisition des connaissances sur l'asthme professionnel s'est fait en confrontant les résultats des pré-test et post-test des élèves et par les réponses aux questions : «pensez-vous que ce CD-ROM vous permet de mieux connaître la maladie qu'est l'asthme professionnel ? » et «pensez-vous que ce CD-ROM vous permet de mieux connaître les moyens de prévention contre cette maladie dans votre futur métier ? ».

Plus de 95 % des élèves ont été satisfaits des acquisitions en terme de connaissances liées à cette séance d'information. En effet, environ la moitié des jeunes disent avoir nettement amélioré leur niveau de connaissance sur la maladie et 47 % trouvent leur niveau de connaissance moyennement amélioré. La satisfaction sur le degré d'acquisition des connaissances concernant les modes de prévention de l'asthme professionnel, spécifiques pour chaque section, est moins franche. En effet, 17 % des élèves semblent insatisfaits des messages préventifs présentés.

La corrélation des scores des pré-test et post-test montre une nette amélioration des scores lors de la seconde évaluation ($P < .01$). Si le score moyen du pré-test tourne autour de 62 % (D.S. 4,3 %), il monte à 93 % (D.S. 3,7 %) lors de post-test.

V. DISCUSSION

V.1. Evaluation la prise de conscience du risque d'AP

Notre étude utilise une combinaison des modèles de croyance en santé et de l'action raisonnée pour essayer de comprendre les déterminants associés à l'intention d'adopter des comportements de prévention chez les jeunes dans leur profession. Si certaines études s'intéressent de façon fort générale aux actions de prévention à mettre en place dans certains contextes professionnels, il existe peu d'études qui analysent les déterminants de ces comportements. Même si un programme de prévention au travail repose sur une bonne connaissance de la réglementation et des normes vis-à-vis desquelles l'entreprise doit se mettre en conformité, cette seule approche reste insuffisante. La prévention du risque professionnel requiert des méthodes, des techniques et des connaissances d'autant plus précises que l'éventail même des risques ne cesse de s'élargir et de se compliquer, que les publics sont forts différents et les contextes multiples.

Les combinaisons des modèles comportementaux à cette situation indique que la perception du risque professionnel et l'intention d'adopter des comportements de protection déterminent l'adoption de ces comportements. Dans notre population d'étude, la perception du risque est très faible, secondairement à une mauvaise perception de la sévérité et de la susceptibilité à ces problèmes de santé. Ces déterminants peuvent expliquer à eux seuls une trop faible intention d'adopter des comportements de prévention au travail. Notre étude montre cependant bien que le fait de simplement passer d'un contexte scolaire à un contexte professionnel (sans intervention) favorise l'amélioration de la perception du risque professionnel chez les individus. Malgré cette différence, l'évaluation des niveaux de perception reste insuffisante dans les deux contextes et ces variables ne sont pas identifiées comme déterminants de l'intention d'adopter des comportements de prévention au travail chez ces jeunes. La méconnaissance des risques à la base (au sein des institutions de formations professionnelles entre autres) est spontanément évoquée pour rendre compte de cette constatation.

V.2. Stratégies de prévention contre l'AP

La prévention doit être faite par les médecins généralistes et spécialistes, les enseignants et les encadreurs de stage, les services de médecines scolaires et du travail, les responsables d'entreprises et les Ministères de tutelle de ces différentes professions. Les responsables des formations de professions à haut risque de développer un AP (enseignants, encadreurs de stage, Ministère de l'Enseignement, parents des élèves, etc.) doivent avoir en charge l'information des élèves et la formation sur les modes de protection. De façon plus spécifique pour les jeunes présentant des antécédents ou des symptômes allergiques, l'institution de formation, aidée par la médecine scolaire et les médecins généralistes, doit sensibiliser le jeune le plus tôt possible sur les limites liées à son tableau allergique. Dès l'entrée dans le monde du travail, la responsabilité de l'information, du suivi médical et du respect des mesures de prévention incombe aux responsables d'entreprise, à la médecine du travail et au Ministère de l'Emploi et du Travail. En cas de suspicion d'AP chez un travailleur, la prise en charge sera renforcée par les médecins spécialistes pour affiner le diagnostic et adapter la prise en charge thérapeutique, par les médecins de famille pour assurer le suivi global du patient et par des assistants sociaux ou psychologues pour assurer l'encadrement social, professionnel et psychologique des patients contraints de subir une interruption de travail ou un reclassement professionnel.

V.3. Développement et promotion des stratégies contre l'AP

La base de la réflexion sur la mise en place dans les écoles de séances d'éducation pour la santé concernant les risques professionnels et l'asthme en particulier, était de mettre en place une stratégie qui puisse initier une sensibilisation et transmettre de l'information d'une façon accessible, simple et moderne. La volonté de faire participer l'élève à sa formation a facilité la sélection d'un outil interactif, moins livresque. Dans cette optique, les avantages du multimédia sont apparus clairement pour informer les jeunes sur des problèmes de santé qui sont loin de leurs préoccupations habituelles. Au moment de la conception du module, une question préalable à l'élaboration d'un contenu est apparue : quel type de structure adopter pour délivrer l'information le plus efficacement possible ? La réponse était de configurer un module permettant aux étudiants plusieurs possibilités d'entrer dans le sujet par l'exposé ou par les exercices. Durant l'utilisation du CD-ROM, ils sont libres à chaque moment de naviguer où ils le souhaitent grâce à une barre de menu. Même si l'outil permet une autonomie de l'apprenant, il n'est qu'un moyen pédagogique dans le cadre d'une formation de base. Le tuteur a un rôle d'encadrement nécessaire et adapte le transfert de connaissance en fonction des acquisitions individuelles des élèves. De plus

l'élève doit recevoir si nécessaire des consignes claires d'utilisation de l'ordinateur et du CD-ROM.

V.4. Implications socio-économique, éthique et juridique

Ce travail montre que, suivant les modèles comportementaux utilisés, toutes interventions pour améliorer l'adoption de comportements de prévention au travail chez les jeunes doit se centrer entre autres sur l'amélioration de la perception des risques professionnels (et spécifiquement la perception de la sévérité et de la susceptibilité) dès la formation scolaire.

Les stratégies pour diminuer le nombre d'accidents du travail ne peuvent plus se limiter exclusivement à l'identification et la gestion des risques au travail. Elles doivent tenir compte des déterminants de la prise de risque des individus et de leur intention d'adopter ou non des comportements de prévention. Sans cette approche pluridisciplinaire des risques au sein des écoles et dans le monde du travail, la diminution de ce problème de santé publique restera partielle et limitée à des stratégies centrées exclusivement sur l'environnement de travail au détriment des populations elles-mêmes.

De plus, comme l'AP coûte de plus en plus cher à la société, il faut absolument mener différentes types de démarches :

- Le constat de sous-déclaration de l'AP en Belgique est bien sûr insuffisant. Une analyse systémique par une approche pluridisciplinaire devrait être envisagée à l'échelle européenne afin d'obliger les pays à mettre en place de meilleures stratégies de détection des pathologies et de meilleurs moyens de protection des travailleurs. L'information et la formation des médecins sur les risques au travail, sur l'évaluation de ces risques et les démarches médico-légales doivent être entre autres renforcées, notamment au niveau de la médecine de famille. Sans une législation précise nationale, voire internationale, concernant ce domaine, il a peu de chances de voir la situation évoluer à court ou moyen terme de manière favorable.
- Il faudrait mettre en place un organisme de surveillance en Belgique comme les registres anglais ou finlandais, ... qui devrait permettre de recenser les cas déclarés d'asthmes professionnels, d'élargir le registre des agents responsables et de mieux cerner certains déterminants des personnes qui développent cette affection.

V.5. Pistes de valorisation des résultats de la recherche

On peut synthétiser en sept points les éléments les plus importants qui ressortent dans le cadre de ce travail.

Il s'agit :

1. D'un problème d'accessibilité des données sur l'AP en Belgique ;
2. De l'identification de déterminants de l'AP chez les jeunes ;
3. De l'observation d'une symptomatologie respiratoire plus importante chez des jeunes à risque d'AP ;
4. De la conceptualisation de modèles d'analyses et d'une méthodologie permettant l'évaluation de la perception du risque professionnel chez les jeunes ;
5. De l'identification des mesures de protection contre l'AP à partir de l'évidence scientifique ;
6. Du développement de stratégies opérationnelles (préventives et promotionnelles) dirigées vers l'AP et la prévention des prises de risque en général chez les jeunes.

La valorisation des résultats de la recherche doit se faire avant tout par :

- la diffusion des résultats au sein des établissements scolaires pour toucher les professions à risque d'AP ;
- la mise en place d'une stratégie de diffusion de l'outil interactif et son intégration au cursus des élèves ;
- le rapprochement de la médecine scolaire et de la médecine du travail par l'intermédiaire d'un sujet spécifique comme l'AP. En effet, l'organisation d'une réunion sur ce sujet spécifique pourrait permettre des échanges et la mise en place de « passerelles » entre ces responsables de médecine préventive.

VI. ANNEXES

VI.1. Articles scientifiques publiés (ou en cours de publication) dans le cadre de l'étude

1. Coppieters Y, Piette D. Determinants of perceived occupational risk in young people. Soumis pour publication.
2. Coppieters Y, Piette D. Longitudinal study of work related respiratory symptoms in workers at risk of occupational asthma. Publication en cours.
3. Coppieters Y., Parent F., Lagasse R., Piette D. Evaluation des risques, une approche pluridisciplinaire en santé publique. Accepté pour publication dans *Environnement Risque et Santé*.
4. Coppieters Y., Piette D. Association between body mass index, smoking and respiratory health problems in adolescents. Soumis pour publication.
5. Coppieters Y., Piette D. Targeting of risks before professional life: the example of occupational asthma. Accepté pour publication dans la revue *Patient Education and Counseling*.
6. Coppieters Y., Nemery B., Piette D. Etude sur l'efficacité des actions de prévention de l'asthme professionnel : utilisation de l'analyse verticale. Accepté pour publication dans *Santé Publique* en décembre 2003.
7. Coppieters Y., Parent F., Piette D. Développement et évaluation de l'utilisation d'un CD-ROM interactif destiné aux élèves à risque de maladies professionnelles : le cas de l'asthme professionnel. *Promotion & Education* 2003 ; 10(2) : 89-93.
8. Coppieters Y., Piette D. Socioeconomic gradient related to respiratory complaints in pupils. *Thorax Electronic*, <http://thorax.bmjournals.com/cgi/eletters/57/6/513>
9. Coppieters Y, Piette D, Kohn L, De Smet P. Health inequalities: self-reported complaints and their predictors in pupils from Belgium. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 2002 ;50(2):135-46.
10. Coppieters Y, Piette D. Approche qualitative de la prise de conscience du risque professionnel chez les adolescents. *Santé Publique* 2001 ; 13 : 379-87.
11. Coppieters Y., Piette D. Etude sur les connaissances des risques professionnels chez les adolescents. *Médecine du Travail & Ergonomie* 2001 ; 38 : 35-6.
12. Coppieters Y., Bazelmans C. Asthme en Belgique. *Sanomètre* n°35, juin 2001.

VI.1. Présentations scientifiques effectuées dans le cadre de l'étude

1. Coppieters Y., Piette D. Longitudinal study of work related respiratory symptoms in workers at risk of occupational asthma. *Asthma Acta* 2003;4S:129. 17th World Asthma Congress, Saint-Petersburg, 5-8 juillet 2003.
2. Coppieters Y. Les notions de danger et de risque : des aspects de la médecine du travail aux aspects de la santé publique. 5^{ème} Journée de Médecine du Travail de l'Université Libre de Bruxelles, Ecole de santé publique de l'ULB, 28 mars 2003.
3. Piette D., Coppieters Y., De Smet P. Are pupils protected from occupational diseases and injuries ? Schools as another source for inequity. 27th International Congress on Occupational Health, Iguassu Falls, Brésil, 23-28 février 2003.
4. Coppieters Y., Piette D. Evaluation de l'utilisation d'un CD-ROM interactif destiné aux élèves à risque d'asthme professionnel. 7^{ème} Congrès de pneumologie de langue

- française, Nice 31 janvier au 3 février 2003. *Revue des Maladies Respiratoires* 2003; 20: 1S136.
5. Kohn L., Parent F., Coppieters Y., De Smet P., Piette D. Les jeunes et la santé. Table ronde : les jeunes et la consommation, le bien-être à quel prix ? Confédérations des organisations de jeunesse indépendantes et pluralistes, Bruxelles, mai 2002.
 6. Coppieters Y., Piette D. Risques Traumatiques Professionnels chez les jeunes. 6^{ème} Conférence Mondiale sur la Prévention et le Contrôle des Traumatismes, Montréal, Canada, 12-15 mai 2002.
 7. Coppieters Y., Piette D. Symptômes respiratoires chez des adolescents à risque d'asthme professionnel. 6^{ème} Congrès de pneumologie de langue française, Nice 26-29 janvier 2002. *Revue des Maladies Respiratoires* 2002; 19: 1S47.
 8. Coppieters Y., Piette D. Respiratory symptoms in teenagers at risk of occupational asthma. World Congress on Lung Health, Berlin, 22-26 septembre 2001.
 9. Coppieters Y., Kohn L., Piette D. Prise de conscience du risque professionnel chez les jeunes. XVII^{ème} conférence mondiale de promotion de la santé et d'éducation pour la santé, Paris, 15-20 juillet 2001.
 10. Coppieters Y., Piette D. Knowledge of occupational asthma in pupils at risk. 2th World Asthma Meeting, Chicago, Illinois, 13-15 juillet 2001.
 11. Coppieters Y., Kohn L., Piette D. Santé et bien-être chez des adolescents rapportant des problèmes respiratoires. Congrès de pneumologie de langue française, Paris 24-27 janvier 2001. *Revue des Maladies Respiratoires* 2001; 18: 1S173.
 12. Coppieters Y., Parent F., Levêque A., De Smet P., Piette D. Statut socio-économique et problèmes de santé subjectifs chez les adolescents. 24^{ème} congrès de l'Association des Epidémiologistes de Langue Française, Lyon, 12-14 octobre 2000. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 2000; 48(S3): 3S101.
 13. Coppieters Y., Piette D. Associations between body mass index, smoking and respiratory health problems in adolescents in Belgium. World Congress on Lung Health, Florence, Italy, August 30 – September. *Eur Respir J.* 2000 Aug;16(31):290s.

VII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AMEILLE J. Les asthmes professionnels : données épidémiologiques et résultats de l'enquête nationale. *Arch. Mal. Prof.*, 1996, 57, 2, 75-7.
- BAUDIER F., BONNIN F., MICHAUD C. Les groupes de pairs et la promotion de la santé, in *La santé des adolescents : approches, soins, prévention*, MICHAUD P-A. dir., ALVIN P. dir., Paris : Doin Editeurs, 1997, 636 p.
- BECKETT WS. The epidemiology of occupational asthma. *Eur. Respir. J.*, 1994, 7, 131-64.
- BECKLAKE MR. Epidemiology: prevalence and determinants. In: Bernstein/Chan-Yeung/Malo/Bernstein (eds). *Asthma in the workplace*. Marcel Decker, New York, 1993, 29-59.
- BLANC P.D., CISTERNAS M., SMITH S., YELIN E. Occupational asthma in a community-based survey of adult asthma. *Chest*, 1996, 109, 3, 56S-57S.
- BONTEMPS R., CHERBONNIER A., MOUCHET P., TREFOIS P. Communication et promotion de la santé : aspects théoriques, méthodologiques et pratiques, Bruxelles : ASBL Question Santé, 1998, 192 p.
- BURR ML. Diagnosing asthma by questionnaire in epidemiological surveys. *Clin. Exp. Allergy*, 1992, 22, 509-10.
- CHARTE D'OTTAWA POUR LA PROMOTION DE LA SANTÉ, Organisation Mondiale de la Santé, 1986, 3 p.
- COLE G. et WITHEY S.B. Perspectives on Risk Perceptions, *Risk Analysis*, vol. 1(2), 1981, p. 143-163.
- COVELLO D. VON WINTERFELDT V. et SLOVIC P. Communicating Scientific Information about Health and Environmental Risks: Problems and Opportunities from a

- Social and Behavioral Perspective, dans V. Covello et al (éd.), *Uncertainty in Risk Assessment, Risk Management and Decision Making*, Plenum Press, New York, 1987, p. 221-239.
- CURRIE CE., ELTON RA., TODD J., PLATT S. Indicators of socioeconomic status for adolescents: the WHO Health Behaviour in School-aged Children Survey. *Health Education Research* 1997, 12 (3): 385-397.
 - EVANS T., WHITEHEAD M., DIDERICHSEN F., BHUIYA A, WIRTH M. *Challenging inequities in health. From ethics to action*. Oxford Press, 2001.
 - GREEN LW., KREUTER MW. Health promotion planning. An educational and ecological approach. London : Mayfield Publishing Company, 1999 ; 621p.
 - HAUGLAND S., WOLD B. Subjective health in adolescence - Reliability and validity of the HBSC symptom check list. *Journal of Adolescence* 2001, 24: 611-624.
 - MAY C., FOXCROFT D. Minimizing bias in self-reports of health beliefs and behaviours. *Health Educ Res.* 1995;10(1):107-12.
 - MCLARTY J. Epidemiology and occupational asthma. In: Bardana E.J./Montanaro A./O'Hollaren M.T. (eds). *Occupational asthma*. Hanley and Belfus Philadelphia, 1992, 55-62.
 - Olsen LK., Hambleton R., Simon R., Connell DB., Turner RR., Orenstein D. Development and application of the student test used in the School Health Education Evaluation. *J Sch Health.* 1985;55(8):309-15.
 - PIETTE D. Les besoins d'information en promotion de la santé. *Education Santé.* 1996;109:18-21.
 - PIETTE D. La participation communautaire à travers les mécanismes formels de prise de décision. *Santé Conjuguée* 1998;4:44-48.
 - PIETTE D., MAES L., PEETERS R., PREVOST M., STEVENS A.M., DE SMET P., SMITH C. The WHO-collaborative study : health behaviour in school children in Belgium. Methodology and dissemination of data. *Arch Public Health.* 1993 ;51 :387-405.
 - PIETTE D., PREVOST M., BOUTSEN M., DE SMET P., LEVEQUE A. & BARRETTE M.. Vers la Santé des jeunes en l'an 2000. Une étude des comportements et modes de vie des adolescents de la Communauté française. Bruxelles: Université libre de Bruxelles (Ecole de Santé Publique) (D/1997/8119/1) (68 pages).
 - PIETTE D., PARENT F., COPPIETERS Y., DE SMET P., KOHN L., FAVRESSE D., BAZELMANS C. & LEVEQUE A. La santé des jeunes d'âge scolaire. Quoi de neuf depuis 1994 ? Comportements et modes de vie des jeunes scolarisés et de ceux en décrochage scolaire en Communauté française de Belgique. Bruxelles: Université libre de Bruxelles (Ecole de Santé Publique) 2002, sous presse.
 - ROSENSTOCK IM. Historical origins of the health belief model. *Health Education Monographs* 1974; 2:328-335.
 - ROSENSTOCK L., LOGERFO J., HEYER N.J., CARTER W.B. Development and validation of a self-administered occupational health history questionnaire. *J Occup Med.* 1984;26(1):50-4.
 - ROUSSILLE B., ARWIDSON P. L'éducation pour la santé est-elle efficace ?, Vanves : CFES, Coll. Dossiers Techniques, 1998, 45 p.
 - SANDRIN-BERTHON S., Apprendre la santé à l'école, Paris : ESF Editeurs, Coll. Pratiques & enjeux pédagogiques, 1997, 127 p.
 - TOREN K., BRISMAN J., JÄRVHOLM B. Asthma and asthma-like symptoms in adults assessed by questionnaires. A literature review. *Chest*, 1993, 104, 2, 600-8.
 - VALOIS P., DESHARNAIS R., GODIN G. A comparison of the Fishbein and Ajzen and the Triandis attitudinal models for the prediction of exercise intention and behavior. *J Behav Med.* 1988 Oct;11(5):459-72.
 - www.hbsc.org
 - www.lgreen.net

**Wetenschappelijk ondersteuningsprogramma voor de gezondheidsbescherming
van de werknemers (1999-2003)**

BEROEPSASTMA IN BELGIË

(EINDVERSLAG)

BIJLAGE 4

Short-Term Cigarette Smoke Exposure Enhances Allergic Airway Inflammation in Mice

Katrien B. Moerlose, Romain A. Pauwels, and Guy F. Joos

Department of Respiratory Diseases, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

Rationale: Epidemiologic studies suggest that tobacco smoke contributes to the prevalence and occurrence of exacerbations in asthma. The effect of active smoking in adolescents with atopy is poorly understood. **Objectives:** We developed an experimental model to investigate the influence of smoking on antigen-induced airway inflammation and airway responsiveness in mice that were previously sensitized. **Methods:** Ovalbumin (OVA)-sensitized BALB/c mice were exposed to air or mainstream smoke (5 days/week) and to phosphate-buffered saline (PBS) or OVA aerosol (3 times/week) for 2 weeks ($n = 8$ for each group). **Results:** Airway responsiveness to intravenously injected carbachol was increased ($p < 0.05$) in smoke- and OVA-exposed mice compared with all other groups. There was an additive effect of smoke and OVA exposure on total cell numbers, macrophages, and dendritic cells in bronchoalveolar lavage fluid and on CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes and dendritic cells in lung tissue ($p < 0.05$ compared with mice exposed to smoke and PBS and to mice exposed to air and OVA). Concurrent smoke and OVA exposure augmented OVA-specific IgE in serum compared with air and OVA exposure. In lavage fluid supernatant, eotaxin was increased in air- and OVA-exposed mice. The further increase observed in the group exposed to both OVA and cigarette smoke came close to formal significance ($p = 0.06$). Thymus- and activation-regulated chemokine was augmented in mice exposed to either smoke or OVA, without additional effect. **Conclusions:** Our data indicate that acute concurrent exposure to allergen and mainstream cigarette smoke enhances airway inflammation and airway responsiveness in previously sensitized mice.

Keywords: additive; asthma; cytokines; hyperresponsiveness; severity

Epidemiologic studies indicate that airway pollutants, such as tobacco smoke, contribute to the development and the increase in the severity of asthma. Active as well as passive smoking is positively associated with asthma severity (1–9). Exposure to cigarette smoke results in more frequent asthma attacks, more asthma symptoms (1), a lower lung function (2), an accelerated decline in lung function (2, 3), and higher asthma severity scores (4). Moreover, active cigarette smoking impairs the efficacy of short-term inhaled corticosteroid treatment in steroid-naïve patients with asthma (5) and the efficacy of oral corticosteroids in patients with chronic stable asthma (6). The severity of asthma is strongly correlated with current smoking (7), and some studies suggest that there is an increased risk for bronchial asthma in persons who have smoked for 3 years or more (8). Adolescents

who start smoking might thus be at increased risk for the development of asthma. Little is known about the effect of active smoking in adolescents already sensitized to an allergen. In some epidemiologic studies that assessed the effect of the interaction between smoking and atopy on asthmalike symptoms (9–11), atopy and smoking were found to be independent risk factors for the development of asthma during adolescence. To understand the inflammatory mechanisms involved in young adults with atopy who start smoking, we developed an experimental model. In this model, the influence of smoking on airway inflammation and airway responsiveness in BALB/c mice that were previously sensitized was investigated.

Some of the results of these studies have been previously reported in the form of an abstract (12).

METHODS

Animals

Male inbred BALB/c mice of about 8 weeks old were obtained from Harlan CBP (Zeist, the Netherlands).

Immunization

All mice were immunized by an intraperitoneal injection of 10 μ g ovalbumin (OVA) adsorbed to 1 mg aluminum hydroxide on Day 0 and boosted on Day 7.

In Vivo Tobacco Smoke Exposure

Mainstream cigarette smoke exposures were performed four times a day, 5 days a week, with five Kentucky Reference cigarettes (1R3) per five mice per exposure. Details are provided in the online supplement.

OVA Exposure and Experimental Protocol

Air or smoke exposures took place 5 days a week from Day 14 until Day 24. At Days 14, 16, 18, 21, and 24 (30 minutes after air or smoke exposure) mice were exposed to OVA (1%) (details provided online) or phosphate-buffered saline (PBS) aerosol during 30 minutes ($n = 8$ in each group).

Assessment of Airway Responsiveness

Airway responsiveness to carbachol was measured 24 hours after the final allergen exposure. More details are provided in the online supplement. Lung resistance, induced by increasing doses of carbachol, was evaluated with a computerized pulmonary mechanics analyzer (Mumed lung function recording system, version 5.0; Mumed Systems Ltd., London, UK). The concentration of carbachol causing a 50% increase of baseline resistance was calculated.

Bronchoalveolar Lavage and Lung Digest

Immediately after the assessment of airway responsiveness, bronchoalveolar lavage (BAL) was performed via intratracheal instillation of 1 ml Hank's balanced salt solution (Pasteur, Brussels, Belgium) plus 1% bovine serum albumin for cytokine measurements. Three instillations with 1 ml of Hank's balanced salt solution were performed to collect cells for total and differential (cytospin analysis) cell counts. The remaining cells and cells from lung digest were analyzed by fluorescence activated cell sorter. (See online supplement for details.)

Measurement of Total and OVA-specific IgE

Blood was drawn from the heart for measurement of total and OVA-specific IgE with ELISA. (See online supplement for details.)

(Received in original form September 7, 2004; accepted in final form April 10, 2005)

Supported by Ghent University, concerted action no. 1205698, and the Belgian Government, DWTC contract no. 12P50299.

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Katrien Moerlose, D.V.M., Department of Respiratory Diseases, Ghent University Hospital, Heymansinstituut 4de verdieping, De Pintelaan 185, Ghent B-9000, Belgium. E-mail: katrien.moerlose@ugent.be

This article has an online supplement, which is accessible from this issue's table of contents at www.atsjournals.org

Am J Respir Crit Care Med Vol 172, pp 168–172, 2005

Originally Published in Press as DOI: 10.1164/rccm.200409-11740C on April 14, 2005

Internet address: www.atsjournals.org

Immunofluorescent Labeling and Flow Cytometry

Flow cytometry data were acquired on a FACSVantage SE flow cytometer running CELLQuest 3.0 software (Becton Dickinson, San Jose, CA). FlowJo software (Treestar, San Carlos, CA) was used for data analysis. (See online supplement for details.)

Cytokine and Chemokine Measurements

Measurements have been performed on supernatant of lavage fluid. Interleukin 5 (IL-5) was measured with a sensitive bioassay with a detection limit at approximately 5 pg/ml, as previously described (13). Eotaxin (sensitivity, 3 pg/ml), IFN- γ (sensitivity, 2 pg/ml), thymus- and activation-regulated chemokine (TARC; sensitivity, < 5 pg/ml), tumor necrosis factor α (sensitivity, < 5.1 pg/ml), and IL-13 (sensitivity, 1.5 pg/ml) were measured with ELISA (R&D Systems Europe, Abingdon, UK).

Statistical Analysis

Reported values were expressed as mean \pm SEM, and *p* values of less than 0.05 were regarded as significant. For the statistical analysis, the SPSS program was used (SPSS 11.0; SPSS, Inc., Chicago, IL). All outcome variables were compared using nonparametric tests (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U test with Bonferroni's corrections). (See online supplement for details.)

For measurements of bronchial responsiveness, cumulative dose-response curves for the changes in lung resistance with increasing doses of carbachol were constructed. The changes in lung resistance were expressed as percentage increase in lung resistance. The cumulative dose-response curves were compared through analysis of variance with *post hoc* (least significant difference and Scheffé) tests.

RESULTS

BAL Fluid

BAL fluid (BALF) of immunized mice exposed to cigarette smoke or aerosolized OVA contained an increased amount of cells compared with air- and PBS-exposed immunized animals as indicated in Table 1. Combined exposure to cigarette smoke and OVA aerosol had an additive effect on total cell number in BALF.

OVA exposure increased the number of eosinophils in BALF, whereas cigarette smoke exposure increased the number of neutrophils in BALF (Table 1).

Smoke or OVA exposure as such did not increase the number of macrophages in BALF. Cigarette smoke synergized with OVA to significantly elevate the total number of macrophages in BALF (*p* < 0.05; Table 1). The lymphocyte number in BALF was increased from exposure to tobacco smoke or to OVA

(*p* < 0.001), but was not further increased by combination of both stimuli (Table 1).

The number of dendritic cells (DCs) in BALF was increased after exposure to either cigarette smoke or OVA. Exposure to both stimuli further increased the amount of DCs recovered from BALF (Table 1).

Measurement of Total and OVA-specific IgE

Total IgE in serum was not increased because of exposure to cigarette smoke as such. In mice challenged with OVA, a significant increase in total IgE was observed (Table 2).

OVA-specific IgE was significantly higher in mice exposed to OVA compared with PBS-exposed mice. The further increase observed in the group that was simultaneously exposed to OVA and cigarette smoke came close to formal significance (*p* = 0.06; Table 2).

Lung Tissue: Fluorescence-activated Cell Sorter Analysis

There were no significant differences in total cell numbers in lung tissue between the four groups (data not shown), although some shifts were seen in cell lineages: DCs and activated CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes (Figure 1) were increased by exposure to either cigarette smoke or OVA. Simultaneous smoke and OVA exposure had an additive effect on the three cell types.

Airway Responsiveness

Figure 2 shows the percentage of increase in lung resistance with increasing doses of carbachol. After 2 weeks of cigarette smoke or OVA exposure, the dose-response curve for carbachol was not significantly different from those of control animals. In the group exposed to both OVA and cigarette smoke, airway responsiveness significantly increased compared with all other groups.

Cytokine and Chemokine Measurements in BALF Supernatant

IL-5, IFN- γ , and tumor necrosis factor α were not detectable in the supernatant of BALF. Eotaxin was significantly increased (*p* < 0.05) in the group exposed to OVA. The further increase observed in the group that was simultaneously exposed to OVA and cigarette smoke came close to formal significance (*p* = 0.06; Table 2). TARC was augmented significantly (*p* < 0.001) in the group exposed to either cigarette smoke or OVA. The group exposed to both stimuli showed TARC levels that were similar to the group only exposed to smoke (Table 2).

Exposure to OVA increased IL-13 in BALF supernatant (*p* < 0.001); concurrent cigarette smoke exposure did not further increase IL-13 (Table 2).

TABLE 1. FINDINGS ON BRONCHOALVEOLAR LAVAGE FLUID

| | PBS/NSM | PBS/SM | OVA/NSM | OVA/SM |
|----------------------------------|--------------------|---------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Total cell number, $\times 10^3$ | 350.00 \pm 45.15 | 640.00 \pm 68.03* | 1,036.25 \pm 237.45 [‡] | 2,317.50 \pm 330.89 ^{§§} |
| Neutrophils, $\times 10^3$ | 0.22 \pm 0.14 | 198.93 \pm 29.07 [†] | 16.79 \pm 8.32 [§] | 180.67 \pm 27.07** |
| Macrophages, $\times 10^3$ | 348.69 \pm 45.03 | 420.98 \pm 46.33 | 371.29 \pm 69.49 | 1,096.47 \pm 221.15 ^{§§} |
| Lymphocytes, $\times 10^3$ | 1.01 \pm 0.68 | 9.00 \pm 1.68 [†] | 37.33 \pm 9.53 [§] | 35.43 \pm 8.54 |
| Eosinophils, $\times 10^3$ | 74.75 \pm 74.75 | 11.08 \pm 4.80 | 610.87 \pm 170.97 [§] | 1,004.94 \pm 200.33 [§] |
| Dendritic cells, $\times 10^3$ | 3.00 \pm 0.50 | 12.08 \pm 1.85* | 17.79 \pm 4.08 | 31.24 \pm 7.59 |

Definition of abbreviations: NSM = sham-exposed; OVA = ovalbumin; PBS = phosphate-buffered saline; SM = smoke-exposed. Values are reported as mean \pm SEM; *n* = 8/group.

* *p* < 0.01.

[†] *p* < 0.001 versus sham-exposed, similarly PBS-exposed animals.

[‡] *p* = 0.06.

[§] *p* < 0.01.

^{§§} *p* < 0.001 compared with PBS-exposed, similarly sham- or smoke-exposed animals.

^{||} *p* < 0.01.

** *p* < 0.001 versus sham-exposed, similarly OVA-exposed animals.

TABLE 2. EOTAXIN, THYMUS- AND ACTIVATION-REGULATED CHEMOKINE, INTERLEUKIN 13 IN BRONCHOALVEOLAR LAVAGE FLUID SUPERNATANT, TOTAL IgE, OVALBUMIN-SPECIFIC IgE IN SERUM

| | PBS/NSM | PBS/SM | OVA/NSM | OVA/SM |
|-----------------------------|-----------------|--------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Total IgE, $\mu\text{g/ml}$ | 0.35 ± 0.05 | 0.40 ± 0.09 | $2.59 \pm 0.67^{\dagger}$ | $2.33 \pm 0.48^{\S}$ |
| OVA-specific IgE, U/ml | 6.10 ± 0.23 | 6.50 ± 0.94 | $55.37 \pm 8.1^{\ddagger}$ | $86.18 \pm 12.90^{\parallel}$ |
| Eotaxin, pg/ml | 1.38 ± 0.53 | 0.61 ± 0.54 | $11.32 \pm 3.12^{\ddagger}$ | $26.98 \pm 6.36^{\parallel}$ |
| TARC, pg/ml | 0.17 ± 0.12 | $41.75 \pm 3.77^*$ | $303.63 \pm 89.27^{\S}$ | $40.77 \pm 5.02^{\ddagger}$ |
| IL-13, pg/ml | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | $27.51 \pm 6.58^{\S}$ | $31.98 \pm 8.10^{\ddagger}$ |

Definition of abbreviations: IL-13 = interleukin 13; NSM = sham-exposed; OVA = ovalbumin; PBS = phosphate-buffered saline; SM = smoke-exposed; TARC = thymus- and activation-regulated chemokine.

Values are reported as mean \pm SEM; n = 8/group.

* p < 0.001 versus air-exposed, similarly PBS-exposed animals.

\dagger p < 0.01.

\ddagger p < 0.05.

\S p < 0.001 compared with PBS-exposed, similarly air- or smoke-exposed animals.

\parallel p = 0.06.

\ddagger p < 0.001 versus air-exposed, similarly OVA-exposed animals.

DISCUSSION

This study examined the effect of concurrent exposure to allergen and cigarette smoke in a murine model of allergic airway inflammation. As expected, immunized BALB/c mice challenged with OVA developed an eosinophilic airway inflammation, which was associated with increased numbers of lymphocytes and DCs in lavage and lung tissue. Exposure of mice to cigarette smoke induced a neutrophilic influx. Sensitized mice exposed to both OVA and cigarette smoke were found to have a pulmonary inflammation with characteristics of both smoke- and allergen-induced inflammation. OVA-specific IgE in serum as well as Th2-cytokine levels in BALF supernatant were increased when OVA and cigarette smoke exposure were combined. These changes were associated with increased airway responsiveness.

It is well documented that cigarette smoking causes an accumulation of neutrophils and macrophages in human lung tissue (14–16) and BALF (17). Neutrophils in BALF were also increased in our model with exposure of mice to mainstream smoke. In a study by Chalmers and others (18), total sputum cell counts were higher in smokers with asthma than in healthy nonsmokers, healthy smokers, and nonsmokers with asthma. The authors suggested that the neutrophilic inflammation related to smoking may be additive to the underlying asthmatic airway inflammation. Seymour and colleagues (19) used a murine model of allergy to demonstrate that environmental tobacco smoke could amplify an ongoing allergic response (19). In that study, sidestream cigarette smoke was aged and diluted in conditioning

chambers for 2 minutes, and then further diluted with fresh air, whereas in our model, mainstream cigarette smoke was used. In a recent report, Melgert and coworkers (20) described an attenuation of OVA-induced airway inflammation when allergic mice were exposed to cigarette smoke. At first sight, the results obtained in this study are contradictory to the results we found. However, these divergent results can be explained by the different experimental design, and thus, in fact, both studies are complementary rather than conflicting. Our study is a model of acute simultaneous exposure of allergen and cigarette smoke over a period of days, whereas Melgert and coworkers (20) used a more chronic model of airway inflammation, in which C57Bl/6j mice were challenged with antigen aerosol for 4 weeks before the exposure to tobacco smoke started. A nose-only exposure of mice to mainstream smoke was used during 3 weeks, resulting in carboxyhemoglobin (HbCO) levels of approximately 22% directly after smoking. It is known that exogenously administered CO attenuates airway inflammation (21) and hyperresponsiveness (22) in mice, and this can explain the suppressive effects Melgert and coworkers (20) observed. In our model, HbCO immediately after smoke exposure was $8.29 \pm 1.4\%$ (n = 7), according well with previous reports (23) and with percentage of HbCO in peripheral blood of human smokers (4–10%) (24).

In our model, DCs in BALF and in lung tissue were increased in mice that were exposed to either OVA or cigarette smoke. The further increase in DCs when smoke and OVA were combined

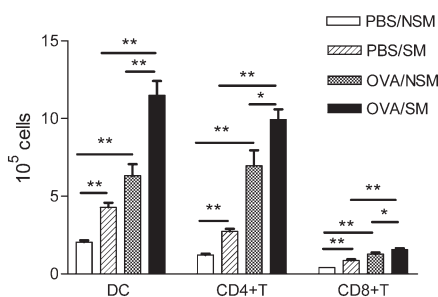


Figure 1. Dendritic cells (DCs), activated CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes in lung tissue (n = 8/group). NSM = air-exposed; OVA = ovalbumin; PBS = phosphate-buffered saline; SM = smoke-exposed. Values are reported as mean \pm SEM. *p < 0.05, **p < 0.001.

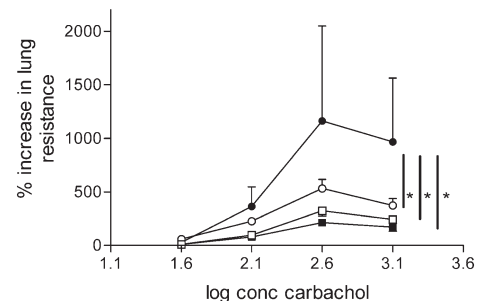


Figure 2. Airway responsiveness to carbachol in sensitized BALB/c mice exposed to PBS and air (open squares), PBS and smoke (open circles), OVA and air (closed squares), and OVA and smoke (closed circles) for 2 weeks (n = 8/group). Values are reported as mean \pm SEM. *p < 0.05. Conc = concentration.

suggests that the increase in DCs related to smoking may be additive to the underlying allergic airway inflammation. DCs can secrete chemotactic factors that attract other inflammatory cells, such as neutrophils, macrophages, natural killer cells, and more DCs, and they are also important in the induction and maintenance of eosinophilic airway inflammation (25). Activated CD4⁺ and CD8⁺ T cells were increased in mice exposed to tobacco smoke, with a predominance of the number of CD4⁺ T cells. A similar observation was made in guinea pigs (26). In humans, however, the inflammatory response to tobacco smoke was mostly characterized by increases of CD8⁺ T lymphocytes rather than CD4⁺ T cells (27). Activated CD4⁺ and CD8⁺ T cells were increased in lungs of mice that were aerosolized with OVA. In this study, activated CD4⁺ T lymphocytes were increased when mice were exposed to both smoke and OVA versus mice exposed to a single stimulus. Other investigators previously showed that an accumulation of activated CD4⁺ T lymphocytes was associated with the development of airway hyperresponsiveness (28, 29). It may come as a surprise that OVA exposure as such did not induce hyperresponsiveness, but under the current circumstances, there was no need to obtain a shift in the dose–response curve by exposure to OVA only. On the contrary, our experiments were set up to examine the interaction between OVA and cigarette smoke, and our results indeed show an increase in airway responsiveness when mice are exposed to both OVA and cigarette smoke.

The higher nonspecific airway responsiveness observed in mice exposed to both OVA and smoke could be a functional consequence of the large increase in activated CD4⁺ T lymphocytes, secreting a whole range of cytokines. Also, the increased number of eosinophils may help explain this phenomenon, because mediators derived from eosinophils are believed to induce airway hyperresponsiveness (21, 30). Another cell type that plays a role in the development of airway hyperresponsiveness is CD8⁺ T lymphocytes (31, 32). In our model, an additive effect was seen on CD8⁺ T lymphocytes when smoke and OVA exposure were combined, further explaining the observed lung function data. To further unravel the mechanisms behind our observations, cytokine measurements have been performed on BALF supernatant. When sensitized mice are exposed to allergen, a T-helper 2 (Th2) response was seen. In the present experiment, an increase was seen in TARC, IL-13, and eotaxin in BALF supernatant when mice were sensitized and challenged with OVA. These findings clearly indicate that our model is Th2-driven. TARC was elevated in murine lungs during the allergic inflammation after OVA exposure, as previously described by Kawasaki and coworkers (33). Their results indicated that TARC is a pivotal chemokine for the induction of CD4⁺ Th2 lymphocyte and eosinophil infiltration in the airways. In our mice, TARC was also elevated significantly in OVA-exposed mice, but to our surprise, a concurrent exposure to cigarette smoke appeared to have an inhibiting effect. Therefore, in our model, the massive increase in activated CD4⁺ T cells in both OVA- and smoke-exposed mice can only be partly explained by an increase in TARC levels, so it is likely that other C-C chemokines, such as eotaxin or RANTES (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted)/CCL5, play a more important role in this process (34).

IL-13 was increased in mice exposed to OVA versus PBS-exposed mice. Tobacco smoke exposure did not amplify this response. IL-13 regulates IgE production, eosinophil recruitment, and airway hyperresponsiveness (35), and it is the most potent inducer of eotaxin (36), an eosinophil-selective C-C chemokine produced primarily by respiratory epithelial cells. Eotaxin in BAL supernatant was increased in our OVA-exposed mice, whereas a concurrent exposure to smoke had an adjuvant

effect. The increased eotaxin level in BAL supernatant was associated with a marked infiltration of the airways with eosinophils. MacLean and colleagues (37) suggested that eotaxin is one of the molecular links between antigen-specific T-cell activation and the recruitment of eosinophils into the airways. Because eotaxin has been demonstrated to partially regulate eosinophil recruitment during the late-phase response (38), it might be possible that a higher amount of eosinophils still had to arrive into the airways at the moment we killed the mice. Furthermore, it may be possible that the influx of other inflammatory cells into the airways because of smoke exposure causes changes in eosinophil recruitment. Our data indicate that acute concurrent exposure to allergen and mainstream cigarette smoke enhances airway inflammation and airway responsiveness in previously sensitized BALB/c mice. These results support the hypothesis that the development of asthmatic symptoms in young adults with atopy is enhanced by starting active smoking.

Conflict of Interest Statement: K.B.M. does not have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript; R.A.P. does not have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript; G.F.J. does not have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript.

Acknowledgment: The authors thank Eliane Castrique, Christelle Snauwaert, Katleen De Saedeleer, An Neesen, Indra De Borle, Marie-Rose Mouton, and Greet Barbier for their technical contribution to this work. They thank Dr. Tania Maes and Jo Leroy for the critical reading of the manuscript, and extend their appreciation to Prof. Dr. Jan Tavernier for the IL-5 bioassays.

References

- Althuis MD, Sexton M, Prybylski D. Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics. *J Asthma* 1999;36:257–264.
- James AL, Palmer LJ, Kicic E, Maxwell PS, Lagan SE, Ryan GF, Musk AW. Decline in lung function in the busselton health study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 171:109–114.
- Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194–1200.
- Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEEA study: epidemiological study on the genetics and environment of asthma. *Eur Respir J* 2000;15:470–477.
- Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226–230.
- Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1308–1311.
- Beeh KM, Mücke P, Ksoll M, Buhl R. Cigarette smoking, but not sensitization to Alternaria, is associated with severe asthma in urban patients. *J Asthma* 2001;38:41–49.
- Flodin U, Jonsson P, Ziegler J, Axelson O. An epidemiologic study of bronchial asthma and smoking. *Epidemiology* 1995;6:503–505.
- Sunyer J, Anto JM, Kogevinas M, Soriano JB, Tobias A, Munoz A. Smoking and bronchial responsiveness in nonatopic and atopic young adults. Spanish Group of the European Study of Asthma. *Thorax* 1997;52:235–238.
- Toren K, Hermansson BA. Incidence rate of adult-onset asthma in relation to age, sex, atopy and smoking: a Swedish population-based study of 15813 adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:192–197.
- Rasmussen F, Siersted HC, Lambrechtsen J, Hansen HS, Hansen NC. Impact of airway lability, atopy, and tobacco smoking on the development of asthma-like symptoms in asymptomatic teenagers. *Chest* 2000; 117:1330–1335.
- Moerloose K, Pauwels RA, Joos GF. Short-term cigarette smoke exposure enhances allergen induced airway inflammation and airway responsiveness in mice [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167: A65.
- Van Ostade X, Schauvliege L, Pattyn E, Verhee A, Vandekerckhove J, Tavernier J. A sensitive and versatile bioassay for ligands that signal through receptor clustering. *J Interferon Cytokine Res* 2000;20:79–87.

14. Hunninghake GW, Crystal RG. Cigarette smoking and lung destruction: accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:833–838.
15. Hoidal JR, Niewoehner DE. Lung phagocyte recruitment and metabolic alterations induced by cigarette smoke in humans and in hamsters. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:548–552.
16. Floreani AA, Rennard SI. The role of cigarette smoke in the pathogenesis of asthma and as a trigger for acute symptoms. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:38–46.
17. Kuschner WG, D'Alessandro A, Wong H, Blanc PD. Dose-dependent cigarette smoking-related inflammatory responses in healthy adults. *Eur Respir J* 1996;9:1989–1994.
18. Chalmers GW, Macleod KJ, Thomson L, Little SA, McSharry C, Thomson NC. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001;120:1917–1922.
19. Seymour BW, Pinkerton KE, Friebertshausen KE, Coffman RL, Gershwin LJ. Second-hand smoke is an adjuvant for T helper-2 responses in a murine model of allergy. *J Immunol* 1997;159:6169–6175.
20. Melgert BN, Postma DS, Geerlings M, Luinge MA, Klok PA, Van Der Strate BW, Kerstjens HA, Timens W, Hylkema MN. Short-term smoke exposure attenuates ovalbumin-induced airway inflammation in allergic mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;30:880–885.
21. Takeda K, Haczku A, Lee JJ, Irvin CG, Gelfand EW. Strain dependence of airway hyperresponsiveness reflects differences in eosinophil localization in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:L394–L402.
22. Ameredes BT, Otterbein LE, Kohut LK, Gligonic AL, Calhoun WJ, Choi AM. Low-dose carbon monoxide reduces airway hyperresponsiveness in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;285:L1270–L1276.
23. Hautamaki RD, Kobayashi DK, Senior RM, Shapiro SD. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science* 1997;277:2002–2004.
24. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. *Radiother Oncol* 2004;73:367–371.
25. Lambrecht BN, Hoogsteden HC, Pauwels RA. Dendritic cells as regulators of the immune response to inhaled allergen: recent findings in animal models of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;124:432–446.
26. Meshi B, Vitalis TZ, Ionescu D, Elliott WM, Liu C, Wang XD, Hayashi S, Hogg JC. Emphysematous lung destruction by cigarette smoke: the effects of latent adenoviral infection on the lung inflammatory response. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:52–57.
27. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:822–826.
28. Laprise C, Laviolette M, Boutet M, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: relationships with airway inflammation and remodelling. *Eur Respir J* 1999;14:63–73.
29. Foster PS, Yang M, Herbert C, Kumar RK. CD4(+) T-lymphocytes regulate airway remodeling and hyper-reactivity in a mouse model of chronic asthma. *Lab Invest* 2002;82:455–462.
30. De Bie JJ, Kneepkens M, Kraneveld AD, Jonker EH, Henricks PA, Nijkamp FP, van Oosterhout AJ. Absence of late airway response despite increased airway responsiveness and eosinophilia in a murine model of asthma. *Exp Lung Res* 2000;26:491–507.
31. Hamelmann E, Oshiba A, Paluh J, Bradley K, Loader J, Potter TA, Larsen GL, Gelfand EW. Requirement for CD8+ T cells in the development of airway hyperresponsiveness in a murine model of airway sensitization. *J Exp Med* 1996;183:1719–1729.
32. Stock P, Kallinich T, Akbari O, Quarcio D, Gerhold K, Wahn U, Umetsu DT, Hamelmann E. CD8(+) T cells regulate immune responses in a murine model of allergen-induced sensitization and airway inflammation. *Eur J Immunol* 2004;34:1817–1827.
33. Kawasaki S, Takizawa H, Yoneyama H, Nakayama T, Fujisawa R, Izumizaki M, Imai T, Yoshie O, Homma I, Yamamoto K, et al. Intervention of thymus and activation-regulated chemokine attenuates the development of allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J Immunol* 2001;166:2055–2062.
34. Schaniel C, Pardali E, Sallusto F, Speletas M, Ruedl C, Shimizu T, Seidl T, Andersson J, Melchers F, Rolink AG, et al. Activated murine B lymphocytes and dendritic cells produce a novel CC chemokine which acts selectively on activated T cells. *J Exp Med* 1998;188:451–463.
35. Wills-Karp M. IL-12/IL-13 axis in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:9–18.
36. Li L, Xia Y, Nguyen A, Lai YH, Feng L, Mosmann TR, Lo D. Effects of Th2 cytokines on chemokine expression in the lung: IL-13 potently induces eotaxin expression by airway epithelial cells. *J Immunol* 1999;162:2477–2487.
37. MacLean JA, Ownbey R, Luster AD. T cell-dependent regulation of eotaxin in antigen-induced pulmonary eosinophilia. *J Exp Med* 1996;184:1461–1469.
38. Rothenberg ME, MacLean JA, Pearlman E, Luster AD, Leder P. Targeted disruption of the chemokine eotaxin partially reduces antigen-induced tissue eosinophilia. *J Exp Med* 1997;185:785–790.

**Short-term cigarette smoke exposure enhances allergic airway
inflammation in mice**

Katrien Moerloose, Romain Pauwels and Guy Joos

ONLINE DATA SUPPLEMENT

Ovalbumin exposure of mice.

Groups of 5 mice were placed in a plexiglass exposure chamber connected to the outlet of an ultrason aerosol generator (Ultraschallvernebler Sirius Nova, Heyer Medizintechnologie, Bad Ems, Germany) for 30 min. Ovalbumin (1 g OVA in 100 ml PBS for a 1% OVA-solution) (Grade III; Sigma chemical Co., Poole, UK) challenges were performed with a mean particle size of 3.2 μm and with an output of 3 ml/min. To avoid the induction of tolerance, allergen exposures did not take place daily. The last aerosol exposure was done 24h before the end of the experiment.

In vivo tobacco smoke exposure

Mainstream cigarette smoke exposures were performed in a plexiglass chamber 15 cm x 24 cm x 15 cm (height x width x depth) with an inlet for pressured air (2.5 l/min). The chamber was connected with a smoking machine designed by Steven D. Shapiro (St. Louis, Missouri (in Hautamaki *et al.* ^{E1})).

Assessment of airway responsiveness

The mice were anaesthetized with an intraperitoneal injection of pentobarbital (100 mg/kg) and were weighed. A cannula was inserted in the trachea via tracheotomy. The femoral artery and the jugular vein were cannulated. The animals, placed on a 37°C heated blanket, were ventilated with a Harvard Apparatus mouse ventilator, model 687 (Harvard Apparatus Ltd., Massachusetts, U.S.A.) at 130 strokes/min (stroke volume of 0.5 ml). Neuromuscular blockade was induced by injecting pancuronium bromide (1 mg/kg) i.v. (Organon, Teknika N.V., Turnhout, Belgium). Lung resistance (R_L) was calculated from the differential pressure between the airways and the pleural cavity or transpulmonary pressure (Ppt), tidal volume (V)

and air flow (V). These parameters were measured with a computerized pulmonary mechanics analyzer (Mumed lung function recording system, version 5.0, 1999, Mumed Systems Ltd., London, U.K.). Increasing doses of carbachol were administered i.v. (microinfusion pump: 40, 120, 400, 1200 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Carbachol infusion was performed at 1.8 ml/h (0.0005 ml/s). For an average mouse of 27 to 30 grams, the perfusion time was 12 seconds. So in total, a volume of 6 μl was infused. Heart rate and blood pressure were measured during lung function measurements, and no asystole was observed. Between each dose, the lung resistance was allowed to return to baseline level. Carbachol-induced bronchoconstriction was measured as the percentage increase in R_L , comparing the peak of the reaction with baseline R_L .

Bronchoalveolar lavage

Bronchoalveolar fluid was recovered by gentle manual aspiration and was centrifuged (1800 rpm for 10 min at 4°C). The supernatant was discarded and the cell pellet was washed twice and finally resuspended in 1 ml of HBSS.

The cells were counted in a Bürker chamber and the differential cell counts on at least 400 cells were done on cytocentrifuged preparations (Cytospin 2; Shandon Ltd., Runcorn, UK; centrifugation 250 rpm for 5 min). Standard morphologic criteria were used after staining with May-Grünwald-Giemsa.

Measurement of total and OVA-specific IgE

Total IgE was measured with a two-side sandwich ELISA, using two monoclonal rat anti-mouse IgE antibodies reacting with different epitopes on the epsilon heavy chain (H. Bazin, Experimental Immunology Unit, UCL, Brussels, Belgium). The second antibody was biotinylated and detected colorimetrically after adding horseradish peroxidase-streptavidine

conjugate. Absorbance values, read at 450 nm (Labsystems Multiscan RC, Labsystems b.v., Brussels, Belgium) were converted to concentrations in serum by comparison with a standard curve obtained with mouse IgE of known concentration (H. Bazin). For OVA-specific serum IgE, microtiter plates were coated with OVA. Serum was added, followed by a biotinylated polyclonal rabbit anti-mouse IgE (S. Florquin, ULB, Brussels, Belgium). A serum pool from OVA-sensitized animals was used as internal laboratory standard; 1 unit was arbitrarily defined as a 1/100 dilution of this pool.

Preparation of lung suspensions

Right heart catheterization and perfusion with saline-EDTA was performed to remove the intravascular pool of cells in the lung. The right lung was clamped, removed and kept in ice-cold tissue culture medium (TCM) until enzymatic digestion. TCM consisted of RPMI 1640 supplemented with 5% FCS, penicillin/streptomycin, L-glutamine, and 2-mercaptoethanol (all from GIBCO BRL). The removed lungs were minced using iridectomy scissors and incubated for 30 minutes in digestion medium in a humidified incubator at 37°C and 5% CO₂, according to a modified protocol^{E2}. Digestion medium was prepared using RPMI 1640, 5% FCS (both from GIBCO BRL), 1 mg/ml collagenase type 2 (Worthington Biochemical Corp.), and 0.02 mg/ml DNase I (grade II from bovine pancreas; Boehringer). EDTA-treated FCS was prepared by passing FCS through a 0.2-µm filter and mixing 1 ml of a 0.1M disodium EDTA solution through every 10 ml of FCS. Digestion was done as described earlier^{E3}. The total number of cells was counted by a particle count and size analyzer (Coulter Counter, Coulter Electronics Limited, Luton, UK).

Immunofluorescent labeling and flow cytometry

Cells were pre-incubated with Fc-receptor blocking antibody (anti-CD16/CD 32, clone 2.4G2) to reduce non-specific binding. Dendritic cells were identified as described before ^{E3}. For identification of MHCII, anti-IA/IE (M5/114) was used. Monoclonal antibodies used to identify lymphocytes were: biotinylated anti-CD3 (145-2C11), FITC-conjugated anti-CD4 (GK1.5), FITC-conjugated anti-CD8 (53-6.7), and PE-conjugated anti-CD69 (H1.2F3). Biotinylated antibodies were revealed using streptavidin-APC (Sav-APC). Before analysis, cells were incubated with 7-amino-actinomycin (7AAD or Viaprobe) 10 min at room temperature for dead cell exclusion. All reagents were obtained from BD Pharmingen (Erembodegem, Belgium).

Statistical analysis

The different experimental groups were compared through the Kruskal-Wallis test for multiple comparisons. When significant differences were observed, pairwise comparisons were made, using a Mann-Whitney U-test with Bonferroni's corrections.

References

- E1. Hautamaki, R. D., D. K. Kobayashi, R. M. Senior, and S. D. Shapiro. 1997. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science* 277:2002-2004.
- E2. Vremec, D. and K. Shortman. 1997. Dendritic cell subtypes in mouse lymphoid organs: cross-correlation of surface markers, changes with incubation, and differences among thymus, spleen, and lymph nodes. *J.Immunol.* 159:565-573.
- E3. Vermaelen, K. Y., I. Carro-Muino, B. N. Lambrecht, and R. A. Pauwels. 2001. Specific migratory dendritic cells rapidly transport antigen from the airways to the thoracic lymph nodes. *J.Exp.Med.* 193:51-60.



D/2004/1191/11

Publié par la Politique scientifique fédérale
Uitgegeven door het Federaal Wetenschapsbeleid

Pour de plus amples informations:
Voor meer informatie:

Madame E. Bourgeois
Politique Scientifique Fédérale – Federaal Wetenschapsbeleid
rue de la science 8 Wetenschapstraat
Bruxelles 1000 Brussel
Tel.: + 32-2-238.34.94
Fax.: + 32-2-230.59.12
E-mail: boug@belspo.be
Internet: <http://www.belspo.be>

LEGAL NOTICE

La Politique Scientifique fédérale ainsi que toute personne agissant en son nom ne peuvent être tenues pour responsables de l'éventuelle utilisation qui serait faite des informations qui suivent.

Cette publication ne peut ni être reproduite, même partiellement, ni stockée dans un système de récupération ni transmise sous aucune forme ou par aucun moyens électronique, mécanique, photocopies, enregistrements ou autres sans y avoir indiqué la référence.

Noch het Federaal Wetenschapsbeleid, noch eenieder die handelt in de naam van het Federaal Wetenschapsbeleid is verantwoordelijk voor het gebruik dat van de volgende informatie zou worden gemaakt.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën of enige andere manier zonder de aanduiding van de referentie.