



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



CAS CLINIQUE

Asthme professionnel non contrôlé : autour des comorbidités de l'asthme

Uncontrolled occupational asthma: Talking about comorbidities

P. Thoré^{a,*}, A. Tiotiu^{a,b}

^a Département de pneumologie, pôle des spécialités médicales, CHRU de Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^b Unité EA3450-DevAH développement, adaptation et handicap, régulation cardiorespiratoire, université de Lorraine, faculté de Médecine de Nancy, laboratoire de Physiologie, 9 avenue de la forêt de Haye CS 50184, 54505 Vandœuvre-lès-Nancy, France

Reçu le 10 octobre 2018 ; accepté le 6 mars 2019

MOTS CLÉS

Asthme
professionnel ;
Isocyanates ;
Contrôle ;
Comorbidités ;
Traitement

Résumé

Introduction. — L'asthme professionnel associe les caractéristiques habituelles de la maladie asthmatique et la sensibilisation à un agent présent dans le milieu professionnel, responsable de cette symptomatologie. Si la prise en charge de comorbidités dans l'asthme sévère est rentrée dans la pratique habituelle, peu de données existent concernant leur lien avec l'asthme professionnel.

Observations. — Nous présentons le cas d'un patient non-fumeur de 49 ans, diagnostiqué d'un asthme professionnel aux isocyanates, avec des critères de sévérité, qui malgré l'éviction de l'exposition professionnelle et un traitement médical maximal, restait non contrôlé. Après plusieurs changements thérapeutiques sans effet sur le contrôle de l'asthme et le nombre d'exacerbations, la recherche de comorbidités a permis d'abord la mise en évidence d'un reflux gastro-œsophagien, puis d'un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil. La prise en charge de ces comorbidités a permis une amélioration du contrôle de l'asthme et du nombre d'exacerbations, conduisant à une diminution de la pression thérapeutique et la reprise d'une activité après reclassement professionnel.

Conclusions. — Comme dans tous les cas d'asthme sévère, la recherche de comorbidités doit être entreprise en cas d'asthme professionnel non contrôlé malgré l'arrêt de l'exposition professionnelle et un traitement médical optimal. Leur prise en charge permettra un meilleur contrôle de la maladie asthmatique.

© 2019 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant. Rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France.
Adresse e-mail : thore.pierre@gmail.com (P. Thoré).

KEYWORDS

Occupational asthma;
Isocyanates;
Comorbidities;
Asthma control;
Treatment

Summary

Introduction. — Occupational asthma is a disease where the pathophysiological characteristics of asthma are linked to repeated exposure to a sensitizing agent present in the workspace. Assessment of patients with severe asthma to identify and manage comorbidities improves asthma control and is recommended in international guidelines on the management of severe asthma.

Case report. — We report the case of a 49-year-old patient, nonsmoker, without atopy, who had severe work-related asthma due to exposure to isocyanates, which was uncontrolled despite the avoidance of the occupational exposure and maximal medical treatment. A systematic assessment for possible comorbidities revealed gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea syndrome. The specific management of these two comorbidities led to an improvement of asthma control with a reduction in the number of exacerbations, a reduced burden of treatment and a resumption of employment.

Conclusions. — As with all cases of severe asthma, the assessment of comorbidities must be systematic in the presence of an occupational asthma which persists after the cessation of the occupational exposure. The management of these comorbidities can lead to an improvement in asthma control and severity.

© 2019 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'asthme professionnel avec période de latence est caractérisé par une inflammation et une obstruction des voies aériennes, associées à une hyperréactivité bronchique spécifique, induite par l'exposition répétée à un agent présent dans le milieu professionnel [1,2]. Il est estimé qu'environ 15 % des asthmes de l'adulte seraient en lien avec l'environnement professionnel et que 5–10 % des travailleurs exposés aux isocyanates développent un asthme professionnel [3].

L'asthme sévère est défini comme un asthme nécessitant un traitement de fond de palier 4–5 de la *Global Initiative for Asthma* (GINA) dans l'année précédente, ou une corticothérapie orale durant au moins la moitié de l'année précédente pour le maintien du contrôle, ou un asthme qui demeure non contrôlé malgré ce traitement. L'absence de contrôle se définit par au moins un des critères suivants :

- un score aux questionnaires de contrôle soit inférieur à 20 pour l'*Asthma Control Test*, soit supérieur à 1,5 pour l'*Asthma Control Questionnaire* (ACQ) ;
- la survenue d'au moins deux exacerbations d'asthme nécessitant la prise de corticoïdes systémiques (3 jours) ou d'une hospitalisation dans l'année précédente ;
- la présence d'une obstruction fixée (VEMS < 80 %) [4].

Chez tout patient asthmatique sévère, il est recommandé d'effectuer une recherche attentive et exhaustive de comorbidités pouvant entretenir un contrôle insuffisant de la maladie asthmatique [5].

À l'heure actuelle, le lien entre l'asthme professionnel et l'asthme sévère est méconnu. Nous rapportons ici, pour la première fois dans la littérature, un cas d'asthme

professionnel sévère, non contrôlé, avec des exacerbations fréquentes, malgré un traitement de palier 4 GINA et l'arrêt de l'exposition professionnelle, pour lequel la recherche et la prise en charge de comorbidités a permis l'amélioration du contrôle et de la sévérité de l'asthme, la diminution de la pression thérapeutique et la reprise d'une activité après reclassement professionnel.

Observation

Un patient de 49 ans, sans antécédent d'atopie ou d'asthme, non-fumeur, menuisier dans une entreprise de fermetures depuis deux ans, consulte en pneumologie en 2009 pour un bilan de toux chronique. Le patient décrit une toux sèche, irritative, isolée, débutant initialement sur son lieu de travail et devenant progressivement quotidienne et persistante en quelques mois. Cette symptomatologie se maintient désormais également en dehors de son environnement de travail. L'environnement domestique est sain. L'interrogatoire met en évidence une exposition professionnelle aux polyuréthanes, résines époxy et cyanoacrylates. L'examen physique est sans particularités. L'exploration fonctionnelle respiratoire est normale. Les prick-tests cutanés aux pneumallergènes courants, les prick-tests et patch-tests aux essences de bois manipulés, aux résines époxy et acrylique et les patch-tests de la batterie professionnelle standard européenne sont négatifs. Le dosage sérique d'IgE spécifiques au formol, aux anhydrides phthalique, maléique, trimellitique, hexahydrophthalique, méthyltétrahydrophthalique et aux isocyanates (MDI, HDI, TDI) sont négatifs. Devant une forte suspicion d'asthme professionnel, un test de bronchoprovocation non

Tableau 1 Évolution de la maladie asthmatique.

	2009	2012	2013	2014	2016
ACQ7	2,6	2	2,6	1,2	0,9
Q1 : réveils nocturnes	0	1	2	1	0
Q2 : symptômes d'asthme le matin	3	3	3	0	0
Q3 : limitation dans les activités quotidiennes	4	3	4	2	2
Q4 : dyspnée	4	3	4	2	2
Q5 : respiration sifflante	3	0	2	1	0
Q6 : recours au traitement de crise	2	1	1	0	0
Q7 : VEMS	2	3	2	2	2
Exacerbation dans l'année précédente (no.)	3	3	3	1	0
IMC	26,5	28,4	28,7	28,6	28,7
<i>Fonction respiratoire</i>					
CVF (L)	3,77	3,64	4,08	3,99	3,86
CVF (%)	79	77	87	86	81
VEMS (L)	3,25	3,10	3,37	3,40	3,30
VEMS (%)	83	80	87	89	85
VEMS/ CVF	0,86	0,85	0,83	0,85	0,85
CPT (L)	5,49	—	5,84	—	—
CPT (%)	80	—	84	—	—
DLCO/VA	126	—	106	—	—
<i>Traitement quotidien</i>					
LABA + CSI (formotérol + budésonide) (µg)	48/1600	48/1600	48/1600	24/800	12/400
Montelukast 10 mg	+	+	+	—	—
Tiotropium 5 µg	—	+	+	+	—
Théophylline 600 mg	+	+	+	—	—
Azithromycine 500 mg, 3 fois par semaine	+	+	+	—	—
Oméprazole 20 mg	—	—	—	+	+
PPC autopilotée nocturne	—	—	—	+	+

spécifique à la métacholine est réalisé. Il s'avère négatif en période de vacances (VEMS stable après une dose cumulée de 1600 µg de métacholine à 1 %) et positif en période active (chute de 30 % du VEMS après une dose cumulée de 960 µg de métacholine à 1 %). Un test de bronchoprovocation spécifique au HDI réalisé au CHU de Strasbourg permet la confirmation de l'asthme professionnel aux isocyanates avec une chute du VEMS de 23 %, associé à une symptomatologie respiratoire après 58 minutes d'exposition à 5 ppb sans réaction tardive. Le patient est mis en arrêt de travail (éviction de l'exposition) avec une reconnaissance en maladie professionnelle. Le traitement de fond de son asthme est optimisé au fil du temps et devient maximal en raison d'un contrôle insuffisant et de nombreuses exacerbations nécessitant des cures itératives de corticothérapie systémique (en moyenne, 3 par an) malgré ces mesures. Le **Tableau 1** résume l'évolution des données cliniques, fonctionnelles respiratoires et thérapeutiques dans le suivi du patient.

Devant ce tableau, une recherche systématique de comorbidités est alors réalisée. Compte tenu d'une survenue préférentielle des quintes en position allongée et de la présence d'un pyrosis, une endoscopie œso-gastroduodénale est pratiquée en 2012 et met en évidence l'existence d'un reflux gastro-œsophagien (RGO) compliqué d'une œsophagite peptique de grade C (**Fig. 1**). Le traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) instauré ne permet une amélioration que partielle de la symptomatologie digestive (pyrosis) et du contrôle de l'asthme (**Tableau 1**).

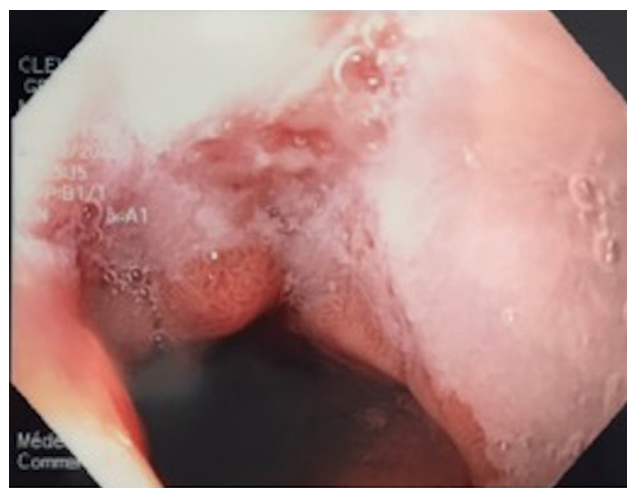


Figure 1. Endoscopie œso-gastroduodénale retrouvant une œsophagite de grade C.

Le scanner thoracique et sinusien, comme le bilan cardiaque, s'avèrent normaux. En 2013, devant la persistance des réveils nocturnes présumés en rapport avec son asthme, décrits comme des « blocages » respiratoires, associés à des quintes de toux et non améliorés par la prise de salbutamol par voie inhalée, une polysomnographie diagnostique est réalisée et retrouve un index d'apnées-hypopnées (IAH) à 40/heure confirmant la présence d'un syndrome d'

apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Le traitement par pression positive continue (PPC) autopilotée instauré permet une amélioration de la symptomatologie avec une bonne correction du SAHOS (IAH résiduel 1,4/heure). Après la prise en charge spécifique de ces deux comorbidités, le contrôle de la maladie asthmatique s'améliore progressivement et les exacerbations diminuent, permettant par la suite une diminution de la pression thérapeutique (Tableau 1). Le patient a bénéficié d'un reclassement professionnel et retravaille actuellement dans le transport.

Discussion

Le cas rapporté est celui d'un patient présentant une toux sèche chronique de périodicité évocatrice, dont l'enquête étiologique a permis d'aboutir au diagnostic d'asthme professionnel aux isocyanates. La prévalence de l'asthme aux isocyanates est estimée de 5 % à 30 % des asthmes professionnels selon les études [6]. La symptomatologie se développe après une période de latence variable, mais une fois installé, l'asthme aux isocyanates est sévère et plusieurs semaines sont nécessaires pour observer une amélioration après l'arrêt de l'exposition. Dans une petite série française d'asthmes professionnels, compte tenu de la sévérité de la maladie malgré un traitement médical maximal et après contrôle des différentes comorbidités, un traitement anti-IgE par omalizumab (qui n'a actuellement pas l'AMM en France dans cette indication) avait permis un meilleur contrôle de l'asthme chez 6 patients (dont deux présentant un asthme aux isocyanates) sur 10, se traduisant par une amélioration du VEMS, une diminution de la charge thérapeutique en corticostéroïdes inhalés, une diminution du nombre d'exacerbations, et dans un grand nombre de cas une reprise de l'activité professionnelle [7].

La prise en charge de l'asthme professionnel ne diffère pas de celui de l'asthme en général avec l'objectif d'obtenir le contrôle de la maladie avec une pression thérapeutique minimale. Malheureusement, dans le cas présenté, malgré l'éviction de l'exposition professionnelle à long terme et un traitement de palier 4 GINA, le contrôle de l'asthme n'était pas acquis avec la persistance de la symptomatologie et d'exacerbations fréquentes, confirmant ainsi la présence d'un asthme sévère.

Après évaluation de l'observance au traitement, la recherche de comorbidités telles que le RGO, les pathologies ORL (dysfonction des cordes vocales, rhinite allergique, polyposse nasale), l'aspergillose bronchopulmonaire allergique, la granulomatose éosinophilique avec polyangéite, l'obésité, le SAHOS, les troubles psychologiques et le syndrome d'hyperventilation, est une démarche essentielle à effectuer chez tout patient asthmatique sévère car la prise en charge de ces comorbidités améliore le contrôle de l'asthme [5]. Une recherche systématique de comorbidités a été entreprise dans notre cas comme recommandé dans l'asthme sévère ou difficile à contrôler [5,8] qui a mis en évidence la présence d'un RGO dans un premier temps. Le RGO représente un facteur reconnu entretenant un contrôle insuffisant de l'asthme et un facteur de risque d'exacerbations [5]. Sa prévalence dans l'asthme sévère varie entre 17 % et 74 % selon les études [5] et certaines

données, bien que non consensuelles, retrouvent que le traitement d'un RGO par IPP permettrait une amélioration des symptômes, mais également de la qualité de vie et des exacerbations chez les asthmatiques sévères [9].

Devant la persistance des symptômes respiratoires nocturnes résistants à la prise de salbutamol, une polysomnographie diagnostique a été réalisée et a confirmé la présence d'un SAHOS sévère. L'association asthme sévère et SAHOS a été clairement démontrée précédemment [8,10]. Quand recherché de manière systématique dans l'asthme sévère (car souvent absence de symptômes classiques d'apnée du sommeil), la prévalence du SAHOS est estimée à 31 % [5]. La présence d'un SAHOS est souvent associée à un asthme non contrôlé, une symptomatologie plus sévère, de nombreuses exacerbations, une consommation plus importante de traitement de secours et une qualité de vie altérée [5]. Le traitement de celui-ci par PPC chez les patients asthmatiques sévères est associée à une diminution de l'hyperréactivité bronchique, du nombre d'exacerbations et à un meilleur contrôle de l'asthme [11].

La prise en charge spécifique de ces deux comorbidités a permis dans notre cas une amélioration de la symptomatologie en rapport avec celles-ci, mais également du contrôle et de la sévérité de la maladie asthmatique.

À notre connaissance, il n'existe à l'heure actuelle aucun cas publié rapportant l'association entre l'asthme professionnel sévère et les comorbidités telles que le RGO et le SAHOS. Cette observation est originale puisqu'elle est la première à mettre en évidence l'importance de la recherche et du traitement de comorbidités, comme recommandé dans l'asthme sévère en général, dans le cas particulier d'un asthme professionnel avec des critères de sévérité, restant non contrôlé malgré l'éviction de l'exposition et l'optimisation du traitement.

En conclusion, face à un asthme professionnel avec des exacerbations fréquentes, non contrôlé malgré l'arrêt de l'exposition et le traitement adapté, il convient de rechercher de façon minutieuse et de traiter les éventuelles comorbidités comme recommandé et pratiqué dans les asthmes difficiles à contrôler et sévères de manière générale.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Kopferschmitt-Kubler M-C, Popin E, Pauli G. Diagnostic et prise en charge de l'asthme professionnel. *Rev Mal Respir* 2008;25:999–1012.
- [2] Vandenplas O, Suojalehto H, Cullinan P. Diagnosing occupational asthma. *Clin Exp Allergy* 2017;47:6–18.
- [3] Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* 1999;107:580–7.
- [4] Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343–73.
- [5] Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: clinical impact and management: co-morbidities in severe asthma. *Respirology* 2017;22:651–61.

- [6] Ameille J, Larbanois A, Descatha A, et al. Épidémiologie et étiologie de l'asthme professionnel. *Rev Mal Respir* 2006;23:726–40.
- [7] Lavaud F, Bonniaud P, Dalphin JC, et al. Usefulness of omalizumab in ten patients with severe occupational asthma. *Allergy* 2013;68:813–5.
- [8] Tay TR, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, et al. Comorbidities in difficult asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life: comorbidities in difficult asthma. *Respirology* 2016;21:1384–90.
- [9] Gibson PG, Henry R, Coughlan JJ. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2. CD001496.
- [10] Rogers L. Role of sleep apnea and gastroesophageal reflux in severe asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016;36:461–71.
- [11] Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, et al. Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Allergy* 2017;72:802–12.