

Analyse rétrospective de l'intérêt des tests de provocation au foin moisi dans la pathologie respiratoire en milieu agricole fourrager

J.C. DALPHIN*, J.C. POLIO*, M.L. SIMON-RIGAUD**, D. PERNET*,
D. DEBIEUVRE*, A. DUBIEZ*, C. RENEUX**, P.L. BARRY*, A. DEPIERRE*

RÉSUMÉ

Une analyse rétrospective des résultats des tests de provocation respiratoire (TPR) au foin moisi suivis d'un lavage broncho-alvéolaire (LBA) a été réalisée chez 55 agriculteurs fourragers ayant des symptômes respiratoires au contact des fourrages engrangés, classés en quatre groupes : - symptômes respiratoires semi-retardés (SRSR), chez 10 patients avec épisodes récidivants de toux et de dyspnée sans sifflement survenant 4 à 8 heures après exposition antigénique ; - bronchite chronique agricole (BCA) chez 13 patients avec bronchite chronique non expliquée par les facteurs de risque classiques, associée à une symptomatologie non spécifique après une exposition antigénique ; - asthme chez 13 patients avec épisodes récidivants de dyspnée avec sifflements après exposition antigénique ; - autres chez 19 patients avec symptômes non spécifiques après exposition antigénique, ne rentrant pas dans les groupes précédents. Une réponse a été observée 46 fois sur 55 (84 %). Une réponse alvéolaire (RA) était présente 7 fois sur 10 dans le groupe SRSR, 2 fois sur 13 dans le groupe BCA, 1 fois sur 13 dans le groupe asthme, 5 fois sur 19 dans le groupe « autres ». Une réponse bronchique (RB) était présente 6 fois sur 10 dans le groupe SRSR, 10 fois sur 13 dans le groupe BCA, 13 fois sur 13 dans le groupe asthme, 12 fois sur 19 dans le groupe « autres ». Parmi ces 41 RB, 12 étaient immédiates, 11 retardées, et 18 mixtes (immédiates puis retardées). Sur les 7 patients du groupe SRSR ayant eu un LBA, 6 avaient une alvéolite lymphocytaire (pourcentage de lymphocytes supérieur à 20 %) et 1 une alvéolite à polynucléaires neutrophiles. Dans ce groupe, le nombre total de cellules du LBA et le pourcentage de lymphocytes étaient augmentés de manière significative ($p < 0,01$) par rapport au groupe « autres ». Le diagnostic de poumon de fermier a été porté 9 fois : 5 fois dans le groupe SRSR, 1 fois dans le groupe BCA, 1 fois dans le groupe asthme, 2 fois dans le groupe « autres ». Le diagnostic d'asthme professionnel (chute du VEMS $> 20\%$) a été retenu 23 fois : 10 dans le groupe asthme, 5 fois dans le groupe BCA, 8 fois dans le groupe « autres ».

SUMMARY

Retrospective analysis of the value of hay mould challenge tests in respiratory diseases in a hay-growing agricultural context. - A retrospective analysis of the results of respiratory challenge tests (RCTs) using mouldy hay followed by broncho-alveolar lavage (BAL) was carried out in 55 hay-growing farm-workers presenting respiratory symptoms in response to stacked hay and divided into four groups : semi-retarded respiratory symptoms (SRRSs) 10 patients : recurrent episodes of cough, dyspnea without wheezing occurring 4 to 8 hours after exposure to the antigen ; chronic farmer's bronchitis (CFB), 13 patients : chronic bronchitis unexplained by any of the usual risk factors, associated with nonspecific symptoms after exposure to the antigen ; asthma, 13 patients : recurrent episodes of dyspnea with wheezing after exposure to the antigen ; others, 19 patients : non-specific symptoms after exposure to the antigen which do not belong to any of the groups listed above. A response was obtained in 46 cases out of 55 (84 %). An alveolar response (AR) occurred in 7 cases out of 10 in the SRRS group, in 2 out of 13 cases in the CFB group, in one case out of 13 in the asthma group and in 5 cases out of 19 in the "others" group. A bronchial response (BR) occurred in 6 cases out of 10 in the SRRS group, in 10 out of 13 cases in the CFB group, in 13 cases out of 13 in the asthma group and in 12 cases out of 19 in the "others" group. Of these 41 BRs, 12 occurred immediately, 11 were delayed and 18 were mixed (initially immediate and then delayed). Of the 7 patients in the SRRS group who presented with LBA, 6 had lymphocytic alveolitis (percentage of lymphocytes in excess of 20 %) and one neutrophilic alveolitis. In this group, the total number of LBA cells and the percentage of lymphocytes were significantly higher ($p < 0.01$) than in the "others" group. A diagnosis of farmer's lung was made in 9 cases : 5 times in the SRRS group, once in the CFB group, once in the asthma group and twice in the "others" group. A diagnosis of occupational asthma (FEV₁ reduction $> 20\%$) was made in 23 cases : in 10 cases in the asthma group, in 5 cases in the CFB group and in 8 cases in the "others" group.

* Service de Pneumologie (Pr A. Depierre),

** Service d'Exploration Fonctionnelle Respiratoire (Pr P. Magnin), CHR, 2, place Saint-Jacques, 25000 BESANÇON.

Tirés à part : Dr J.C. Dalphin, adresse ci-dessus.

Reçu le 1^{er} juin 1992. Accepté le 10 juin 1992.

J.C. DALPHIN, J.C. POLIO, M.L. SIMON-RIGAUD, D. PERNET, D. DEBIEUVRE, A. DUBIEZ, C. RENEUX, P.L. BARRY, A. DEPIERRE. - Analyse rétrospective de l'intérêt des tests de provocation au foin moisi dans la pathologie respiratoire en milieu agricole fourrager. *Rev. fr. Allergol.*, 1992, 32 (3), 121-128.

Le Doubs est un département fourrager où la pathologie respiratoire agricole est fréquente, notamment le poumon de fermier (PDF) et la bronchite chronique [8, 13]. Près de 20 p. cent des actifs agricoles ont des symptômes respiratoires après exposition aux fourrages engrangés. Dans les cantons les plus à risque, la prévalence du poumon de fermier est de l'ordre de 4 p. cent [7] ; elle serait proche de 2 p. cent sur l'ensemble des actifs agricoles du département [10]. A distance d'un épisode aigu d'alvéolite, le diagnostic peut être difficile car l'examen clinique, les explorations fonctionnelles respiratoires et radiologiques sont souvent normales [9]. Dans un certain nombre de cas, celles-ci ne permettent pas de poser le diagnostic, même réalisées peu de temps après une symptomatologie typique ; se pose alors le problème du diagnostic différentiel avec l'Organic Dust Toxic Syndrome [18].

La prévalence de la bronchite chronique dans le département est de 12 p. cent, avec un risque relatif par rapport à un groupe contrôle de sujets non exposés supérieur à 2 [8]. Cette bronchite chronique dans les milieux à risque d'alvéolite allergique extrinsèque est fréquente chez les non-fumeurs (6 % dans le Doubs) et peu tabaco-dépendante [2, 8, 21]. Un lien épidémiologique entre alvéolite allergique extrinsèque et bronchite chronique a été démontré [2, 13] et un certain nombre d'actifs agricoles bronchiteux chroniques, notamment non-fumeurs, ont des antécédents de poumon de fermier documenté ou, plus souvent, de syndromes respiratoires aigus fébriles retardés [12]. Dans d'autres cas, la bronchite chronique paraît isolée et pose le problème de son étiologie.

Depuis quatre ans, tous les agriculteurs adressés dans le service pour des troubles respiratoires en rapport avec l'exposition aux fourrages engrangés, chez qui les explorations classiques n'ont pas abouti à un diagnostic précis, ont bénéficié de tests de provocation respiratoire au foin moisi suivis, dans la majorité des cas, d'un lavage alvéolaire à la 24^e heure. Le but de cette étude rétrospective était d'évaluer l'apport des tests de provocation dans le diagnostic de ces troubles respiratoires et dans la compréhension de leurs mécanismes physiogéniques.

MÉTHODES

De 1987 à 1990, 55 patients des deux sexes porteurs de troubles respiratoires liés exclusivement à l'exposition aux fourrages engrangés, ont bénéficié de tests de provocation respiratoire au foin moisi. Ces 55 patients ont été répartis en quatre groupes.

Définition des groupes

Syndrome respiratoire semi-retardé (SRSR)

Chez 10 patients : syndrome respiratoire aigu associant toux et dyspnée sans sifflement apparaissant de 4 à 8 heures après exposition aux fourrages engrangés ;

Bronchite chronique agricole (BCA)

Chez 13 patients : bronchite chronique selon la définition de l'OMS sans facteur de risque classique (tabac et antécédents respiratoires pouvant expliquer la symptomatologie) et avec symptômes respiratoires (toux et/ou dyspnée sans sifflement) après exposition aux fourrages engrangés, sans caractères semi-retardé.

Asthme

Chez 13 patients : épisodes récidivants associant toux et dyspnée avec sifflements, sans fièvre ou syndrome général, après exposition aux fourrages engrangés.

Autres

Chez 19 patients : symptômes respiratoires d'allure non spécifique (toux et/ou expectoration et/ou dyspnée sans sifflements) après exposition aux fourrages engrangés.

Bilan initial

Avant les tests de provocation respiratoire, les explorations comprenaient :

- examen pleuro-pulmonaire ;
- radiographie thoracique de face et de profil ;
- explorations fonctionnelles respiratoires : capacité pulmonaire totale (CPT), capacité vitale (CV), volume respiratoire maximal par seconde (VEMS), débit expiratoire maximal de 25 à 75 p. cent de la CV (DEM 25-75) ;
- explorations immunologiques : recherche de précipitines sériques à la fois en double diffusion (Ouchterlony) et en immunoélectrophorèse ; les antigènes de détection étaient *Micropolyspora faeni* et 3 extraits de foin provenant du Doubs ; recherche d'une atopie : IgE totales, phadiatop, tests cutanés aux pneumallergènes.

Tests de provocation respiratoire

Technique

18 patients ont eu des tests de provocation réalistes en cabine avec exposition 30 minutes à du foin moisi brassé provenant de leur ferme. 37 patients ont eu des tests aux extraits liquidiens de foin moisi provenant du Doubs (solution purifiée stérile diluée au 1/100 d'extrait sec, préparé par l'Institut Pasteur de Paris). Le bronchotest de Piglowski (Gauthier, Paris, France) permettant une aérosolisation vraie de particules inférieures ou égales à 5 microns a été utilisé. 4 000 µg d'extraits liquidiens en doses cumulées sur 30 minutes (augmentation des doses toutes les trois minutes) ont été aérosolisés (1 litre d'aérosol inspiré correspondant à 100 µg). Un VEMS (spiromètre de Cara branché sur le bronchotest) a été réalisé après chaque dose, toutes les trois minutes. En cas de chute du VEMS supérieure ou égale à 20 p. cent ou du DEM 25-75 supérieure ou égale à 30 p. cent, l'augmentation des doses était interrompue. La CPT, la CV, le VEMS, le DEM 25-75, la diffusion du CO sur volume alvéolaire (DCO/VA) ont été mesurés avant le test d'inhalation puis toutes les heures pendant 6 heures. Le volume résiduel a été mesuré par la méthode de dilution de l'hélium (VG 2010, MSE, Strasbourg, France). La DCO a été mesurée par la méthode de diffusion en apnée (DCO controller, Hewlett Packard, Lyon).

Résultats

Les réponses aux tests de provocation ont été définies ainsi :

- réponse bronchique : chute du VEMS ou du DEM 25-75 supérieure à 20 p. cent ;
- réponse alvéolaire : chute de la CPT ou de la DCO/VA supérieure à 20 p. cent.

Pour chaque réponse, a été noté le délai de survenue :

- réponse immédiate : pendant la première heure suivant l'exposition ;
- réponse retardée : à partir de la troisième heure suivant l'exposition ;
- réponse mixte : association d'une réponse immédiate puis d'une réponse retardée après retour à la normale (en dehors de la zone pathologique définie plus haut).

Lavage broncho-alvéolaire (LBA)

Le LBA était réalisé à la 24^e heure. 150 ml de sérum physiologique étaient instillés dans le lobe

TABLEAU I. - Caractéristiques individuelles de la population étudiée

	SRSR (n = 10)	BCA (n = 13)	Asthme (n = 13)	Autres (n = 19)
Age (ans) :				
moyenne (extrêmes)	52 (33-62)	51 (22-69)	47 (22-69)	58 (36-71)
Sexe :				
- hommes	9	11	8	13
- femmes	1	2	5	6
Tabac :				
- fumeurs	0	0	1	3
- ex-fumeurs	2	0	3	8
- non fumeurs	8	13	9	8

moyen en trois fois 50 ml immédiatement réaspirés. L'analyse cytologique a été faite de manière classique : filtration, centrifugation et compte cellulaire après coloration au MGG (Cytospin) ; l'étude des sous-populations lymphocytaires a été faite à l'aide des anticorps monoclonaux CD4 et CD8.

Diagnostic final

Le diagnostic d'asthme professionnel a été retenu en cas de chute du VEMS supérieure à 20 p. cent. Celui de poumon de fermier en cas de réponse alvéolaire retardée avec une alvéolite lymphocytaire ou à polynucléaires neutrophiles.

Analyse statistique

Le logiciel Stat. ITCF (Institut Technique des Céréales et des Fourrages) a été utilisé pour les tests de comparaison des variables quantitatives (test t de Student).

RÉSULTATS

Présentation de la population étudiée

Les caractéristiques individuelles des patients étudiés sont exposées dans le tableau I.

Le tableau II est une présentation clinique et paraclinique de la population étudiée avant les tests de provocation. Les symptômes « spécifiques » ont été rappelés. Dans le groupe SRSR, par définition les dix patients avaient des symptômes aigus (toux et dyspnée) retardés ; quatre d'entre eux déclaraient également avoir des symptômes (toux et/ou dyspnée) en immédiat mais beaucoup moins intenses qu'en retardé. Dans ce groupe, neuf patients sur dix avaient des symptômes généraux (fièvre ou sensation de fièvre ou malaise général) apparaissant exclusivement de

TABLEAU II. - Présentation clinique et paraclinique de la population étudiée

	SRSR (n = 10)	BCA (n = 13)	Asthme (n = 13)	Autres (n = 19)
Symptômes spécifiques				
- Toux	I 0 SR 3 I+SR 7	3 0 0	8 1 0	12 1 0
- Dyspnée	I 0 SR 4 I+SR 6	12 0 0	11 1 2	10 1 2
- Sd général	I 0 SR 9 I+SR 0	0 1 0	0 0 0	0 2 0
Symptômes non spécifiques :				
- bronchite chronique	7	13	0	0
- dyspnée chronique *	8	9	8	15
Auscultation :				
- crépitations	3	1	0	3
- sibilants	0	1	9	3
Radio pulmonaire :				
- Sd interstitiel	4	2	0	1
Immunologie :				
- précipitines +	6	n = 12 6	7	n = 16 5
- atopie	0	5	4	n = 15 2
Fonction respiratoire **				
- % CPT	89 (84-105)	99 (73-119)	103 (85-112)	98 (59-124)
- % CV	90 (59-111)	95 (54-125)	92 (52-101)	84 (55-120)
- % VEMS	82 (58- 98)	88 (47-121)	75 (25- 97)	89 (25-119)
- % DCO/VA	82 (54-109)	91 (61-127)	83 (56-125)	78 (28-132)

SRSR : syndrome respiratoire semi-retardé. BCA : bronchite chronique agricole.

I : Immédiat ; SR : semi-retardé.

* : dyspnée stade I.

** : valeurs exprimées en moyenne (extrêmes) des valeurs observées par rapport aux valeurs théoriques (normes de la CECA).

manière retardée après exposition, un seul dans le groupe BCA, deux dans le groupe « autres ». Quatre patients du groupe asthme et quatre du groupe « autres » avaient des symptômes respiratoires retardés, soit toux, soit dyspnée, mais ne répondaient pas aux critères d'inclusion du groupe SRSR.

La recherche d'une atopie n'a pas été réalisée de manière standardisée pour tous les malades. Les critères d'atopie retenus dont les résultats sont exposés dans le tableau II étaient l'augmentation des IgE totales (supérieure à 150 KUI/l) avec un phadiatop positif, et/ou des tests cutanés positifs aux pneumallergènes.

Résultats des tests de provocation respiratoire et du lavage broncho-alvéolaire

Résultats des tests de provocation respiratoire (tableau III)

Les tests de provocation respiratoire étaient positifs 46 fois sur 55 (84 %) : 8 fois sur 10 dans le groupe SRSR, 10 fois sur 13 dans le groupe

BCA, 13 fois sur 13 dans le groupe asthme, 13 fois sur 19 dans le groupe « autres ». Il y avait 41 réponses bronchiques (93 %) ; 29 fois sur 41 (71 %), la réponse bronchique était retardée (exclusive ou après une première chute des débits en immédiat).

Dans le groupe SRSR, deux patients avaient une réponse alvéolaire isolée, un une réponse bronchique isolée et cinq une réponse mixte à la fois alvéolaire et bronchique. Dans les autres groupes il y avait essentiellement des réponses bronchiques isolées : 9 fois sur 10 réponses dans le groupe BCA, 10 fois sur 13 réponses dans le groupe asthme, 10 fois sur 13 réponses dans le groupe « autres ».

Les six réponses bronchiques du groupe SRSR étaient « bronchiolaires », avec une chute du DEM 25-75 supérieure à 20 p. cent et une chute du VEMS inférieure à 20 p. cent. Par contre, une chute du VEMS supérieure à 20 p. cent a été notée 10 fois sur 13 réponses bronchiques dans le groupe asthme, 5 fois sur 10 réponses bronchiques dans le groupe BCA, 8 fois sur 12 réponses bronchiques dans le groupe « autres ».

TABLEAU III. – Résultats des tests de provocation respiratoire dans les quatre groupes

	BI	BR	AI	AR		BI	BR	AI	AR
SRSR					Asthme				
N 1 (EL)	-	-	+	-	N 1 (R)	-	+	-	+
2 (EL)	+	-	+	+	2 (EL)	+	+	-	-
3 (EL)	-	+	-	+	3 (R)	+	+	-	-
4 (EL)	+	-	+	+	4 (EL)	+	+	-	-
5 (EL)	-	+	+	-	5 (EL)	-	+	-	+
6 (EL)	+	-	-	-	6 (EL)	-	+	-	-
7 (R)	-	-	+	+	7 (EL)	+	+	-	-
8 (EL)	+	-	-	+	8 (R)	+	+	-	-
9 (EL)	-	-	-	-	9 (EL)	-	+	-	-
10 (EL)	-	-	-	-	10 (R)	+	+	-	-
					11 (EL)	-	+	-	-
					12 (R)	+	+	-	-
					13 (EL)	+	-	-	+
BCA					Autres				
N 1 (EL)	+	+	-	-	N 1 (EL)	+	-	-	-
2 (EL)	-	-	-	-	2 (R)	-	-	-	-
3 (EL)	-	+	-	-	3 (EL)	-	+	-	+
4 (EL)	+	-	-	-	4 (EL)	+	+	-	-
5 (EL)	+	+	-	-	5 (R)	-	-	-	-
6 (EL)	+	+	-	+	6 (EL)	+	+	-	-
7 (EL)	-	+	-	-	7 (R)	+	-	-	-
8 (EL)	-	+	-	-	8 (R)	+	+	-	-
9 (EL)	+	-	-	-	9 (R)	+	+	-	-
10 (EF)	+	-	-	-	10 (R)	-	-	-	-
11 (R)	+	+	-	-	11 (EL)	+	-	-	-
12 (R)	-	-	-	-	12 (EL)	-	-	-	+
13 (R)	-	-	-	-	13 (EL)	-	-	-	-
					14 (EL)	+	+	-	-
					15 (EL)	-	-	-	-
					16 (EL)	+	+	-	-
					17 (EL)	-	-	-	-
					18 (EL)	+	+	-	-
					19 (R)				

SRSR : syndrome respiratoire semi-retardé. BCA : bronchite chronique agricole.

Réponses : BI : bronchique immédiate. BR : bronchique retardée. AI : alvéolaire immédiate. AR : alvéolaire retardée.

EL : tests aux extraits liquidiens. R : tests réalistes.

Résultats du lavage broncho-alvéolaire (tableau IV)

Le LBA a été réalisé 8 fois sur 10 dans le groupe SRSR, 7 fois sur 13 dans le groupe BCA, 7 fois sur 13 dans le groupe asthme et 10 fois sur 19 dans le groupe « autres » ; deux lavages étaient de mauvaise qualité (patients n° 6 du groupe SRSR et n° 7 du groupe BCA) en raison d'un trappage important et de la présence de nombreuses cellules ciliées ; leurs résultats n'ont pas été analysés.

Les patients du groupe SRSR et BCA avaient une augmentation significative de la cellularité (respectivement en moyenne 47 et 40.10⁴ cellules/ml) par rapport aux groupes asthme et « autres » (respectivement 21 et 12.10⁴ cellules/ml).

Dans le groupe SRSR, cinq des sept patients ayant eu un lavage alvéolaire avaient une alvéo-

TABLEAU IV. – Résultats du lavage broncho-alvéolaire dans les quatre groupes

	SRSR (n = 7)	BCA (n = 6)	Asthme (n = 7)	Autres (n = 10)
Cellularité (10 ⁴ /ml)	47 (28) *	40 (37) ***	21 (10)	12 (12)
% Macrophages	32 (18)	72 (15)	66 (16)	64 (30)
% Lymphocytes	50 (26) *	27 (14) ***	28 (13) **	16 (8)
% Neutrophiles	18 (29)	0,2 (0,3)	5 (9)	13 (22)
Lymphocytes >20 %	6	4	5	2
Rapport CD4/CD8	1,83 (0,6)	2,8 (2)	1,8 (0,7)	1,2 (0,6)

Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyenne (déviations standard).

SRSR : Syndrome respiratoire semi-retardé. BCA : bronchite chronique agricole.

* P < 0,01 versus « autres ».

** P < 0,05 versus « autres ».

*** P < 0,1 versus « autres ».

lite lymphocytaire (> 30 %), 1 une alvéolite lymphocytaire et à neutrophiles (33 %), 1 une alvéolite à neutrophiles (88 %) isolée ; le pourcentage moyen de lymphocytes était augmenté de manière significative par rapport aux autres groupes, notamment au groupe « autres » (p < 0,01). Dans les groupes BCA et asthme, l'analyse du LBA montrait plutôt une alvéolite mixte lymphocytaire et macrophagique.

Dans chacun des groupes, l'étude des sous-populations lymphocytaires montrait un rapport moyen CD4/CD8 supérieur à 1. Seuls 6 patients sur les 30 ayant eu un LBA avaient une prédominance de lymphocytes CD8 dans le LBA : 1 dans le groupe SRSR (réponse mixte), 2 dans le groupe BCA (une réponse mixte, un test négatif), 1 dans le groupe asthme (réponse bronchique), 2 dans le groupe « autres » (une réponse mixte, une réponse bronchique).

Apport diagnostique

Selon les critères définis, le diagnostic d'asthme professionnel a été retenu chez 23 patients, 10 du groupe asthme, 5 du groupe BCA, 8 du groupe « autres ».

Sur les 30 patients ayant eu un LBA, le diagnostic de poumon de fermier a été retenu chez 9 d'entre eux : 5 du groupe SRSR, 1 du groupe BCA, 1 du groupe asthme, 2 du groupe « autres ».

DISCUSSION

L'analyse des résultats est difficile pour trois raisons :

– l'absence de standardisation des méthodes d'inhalation réalisées 17 fois sur 55 en réaliste. De

manière systématique, les tests ont été proposés aux extraits liquidiens sauf dans les cas où la symptomatologie décrite par le patient était étroitement liée à une source antigénique bien précise.

– L'absence de validation des tests aux extraits liquidiens (solution antigénique, dose, durée d'exposition) chez des patients ayant un diagnostic certain documenté de poumon de fermier. Il n'y a pas dans la littérature de technique standardisée de tests de provocation respiratoire dans le poumon de fermier [19, 20]. Les deux études récentes, avec groupe contrôle, qui font référence, concernent presque exclusivement des patients atteints de maladie des éleveurs d'oiseaux [14, 15]. Nous avons choisi d'utiliser des extraits liquidiens de « foin total » en raison de la difficulté de connaître précisément l'antigène en cause. En effet, dans une étude microbiologique réalisée dans 34 fermes du Doubs, nous n'avons pas mis en évidence de colonie de *Micropolyspora faeni* [11]. Le choix d'une dose inhalée de 4 000 µg s'est fait après une année de réalisation des tests à 400, 1 000, 1 500, 2 000 puis 4 000 µg ; la dose de 4 000 µg est celle qui a permis de reproduire les symptômes chez les asthmatiques. D'autre part, il n'y a pas dans cette étude de groupe contrôle de sujets exposés asymptomatiques ; 10 des 19 patients du groupe « autres » avaient essentiellement une bronchite chronique tabagique (tabagisme à plus de 20 paquets-année) et des symptômes discrets d'allure non spécifique à l'exposition aux fourrages ; cependant, ils ne peuvent constituer réellement un groupe témoin et n'ont pas été individualisés du groupe « autres ».

– Enfin, notamment dans le groupe SRSR, il aurait été intéressant d'avoir un lavage alvéolaire avant le test de provocation ; cette solution n'a toutefois pas été retenue ; la réalisation de deux lavages alvéolaires à quelques jours d'intervalle a semblé trop agressive et d'interprétation difficile. En outre, certains patients avaient déjà eu des lavages alvéolaires dans les mois précédents.

En dépit de ces restrictions méthodologiques, quatre points nous semblent significatifs et méritent d'être discutés :

– le profil d'alvéolite allergique extrinsèque qui apparaît dans le groupe SRSR avec dans presque tous les cas une réponse alvéolaire et une alvéolite lymphocytaire ou à polynucléaires neutrophiles ;

– la confirmation dans tous les cas du diagnostic d'asthme chez les patients ayant une symptomatologie évocatrice à l'exposition ;

– la fréquence des réponses bronchiques des patients du groupe BCA et les résultats du lavage alvéolaire, qui les rendent proches des patients du groupe asthme ;

– enfin, sur l'ensemble des agriculteurs symptomatiques, la fréquence des réponses bronchiques notamment retardées.

Les patients du groupe SRSR étaient des patients ayant une symptomatologie évocatrice de poumon de fermier, mais chez qui les explorations radiologiques, fonctionnelles et immunologiques n'avaient pas permis de retenir le diagnostic et d'éliminer l'hypothèse d'un Organic Dust Toxic Syndrome. Les résultats des tests de provocation respiratoire et du lavage broncho-alvéolaire donnent aux patients de ce groupe, notamment par rapport à ceux du groupe « autres », un profil d'alvéolite allergique extrinsèque avec chute significative de la diffusion du CO et alvéolite lymphocytaire ou à polynucléaires neutrophiles. Une chute de la diffusion du CO supérieure ou égale à 15 p. cent est considérée par Hendrick et coll. en faveur du diagnostic d'alvéolite allergique extrinsèque [15] ; les sept patients qui ont eu une réponse alvéolaire ont tous eu une chute de la capacité pulmonaire totale, mais supérieure à 20 p. cent dans trois cas seulement.

Seuls deux patients sur les sept du groupe SRSR ayant eu un lavage alvéolaire avaient une alvéolite à polynucléaires neutrophiles. Ces résultats sont différents de ceux de Fournier et coll. [14] qui notaient chez les patients atteints de maladie des éleveurs d'oiseaux une réponse constante à polynucléaires neutrophiles ; ces résultats étaient observés chez des patients porteurs d'alvéolite allergique extrinsèque typique avec signes cliniques, radiologiques, fonctionnels respiratoires et immunologiques (précipitines et lavage alvéolaire), ce qui n'est pas le cas ici. L'étude de la leucocytose sanguine après les tests n'a pas été réalisée de manière systématique ; mais elle l'avait été, couplée à l'analyse de la chimioluminescence des polynucléaires, chez dix patients, cinq du groupe SRSR et cinq du groupe BCA, à l'occasion d'une étude précédente (non publiée) : nous avons constaté dans tous les cas une augmentation significative du nombre de polynucléaires neutrophiles sans augmentation de la chimioluminescence rapportée au nombre de polynucléaires sanguins. Cette élévation des polynucléaires neutrophiles dans le sang est classique [14, 15, 17], mais une étude très récente a montré qu'elle n'était peut-être pas spécifique puisque survenant également, dans les mêmes proportions, chez des agriculteurs fourragers asymptomatiques exposés [22].

Dans nos quatre groupes de patients étudiés, il existait une prédominance de lymphocytes CD4 au lavage alvéolaire. Classiquement, l'étude des sous-populations lymphocytaires du lavage alvéolaire dans les alvéolites allergiques extrinsèques en phase aiguë montre une prédominance de lymphocytes CD8 [3, 6]. A distance de la phase aiguë,

ou en l'absence d'exposition récente [5], le rapport CD4/CD8 se normalise. Ces notions sont toutefois contestées par les résultats d'études très récentes qui montrent une prédominance de lymphocytes CD4 en phase aiguë et en cas d'exposition récente [1, 16].

L'apport diagnostique réel, devant chaque individu, est toujours difficile à évaluer rétrospectivement sur des données objectives, le malade étant sorti de son contexte. Dans le groupe SRSR, cinq fois le diagnostic de poumon de fermier est hautement probable devant une symptomatologie évocatrice, une chute retardée des volumes ou de la diffusion du CO après test d'inhalation et un lavage alvéolaire compatible. On ne peut toutefois pas exclure formellement chez ces cinq patients un « Organic Dust Toxic Syndrome », même si le lavage alvéolaire dans ce syndrome semble avoir moins de spécificité [18]. En effet, l'alvéolite lymphocytaire peut n'être que le témoin d'une exposition (4). Mais le fait qu'elle soit beaucoup plus élevée dans le groupe SRSR que dans les autres groupes notamment dans le groupe « autres » est un argument supplémentaire en faveur du diagnostic de poumon de fermier (forme fruste ?) chez ces patients. Quatre autres patients qui n'avaient pas une symptomatologie évocatrice avaient également des résultats compatibles avec une alvéolite allergique extrinsèque.

Dans le groupe asthme, les tests de provocation sont positifs au niveau bronchique dans tous les cas, 10 fois sur 13 avec une chute du VEMS supérieure à 20 p. cent. Le lavage alvéolaire montre un pourcentage de lymphocytes augmenté de façon significative par rapport au groupe « autres ». La fréquence des réponses bronchiques retardées et la relative rareté d'une atopie chez ces patients (5 fois sur 13) est un élément en faveur d'un mécanisme non immunologique ou au moins non IgE dépendant, à ces asthmes. Une recherche d'histamino-libération non IgE dépendante est actuellement à l'étude chez ce type de patients. Quant à l'apport diagnostique réel, on peut le considérer comme nul si l'on considère que l'indicateur fonctionnel (dyspnée avec sifflement) aurait suffi dans tous les cas à poser le diagnostic. Néanmoins, la confirmation par un test objectif peut être utile dans le cadre d'éventuelle démarche médico-légale.

Les patients du groupe bronchite chronique agricole ont des résultats proches de ceux des asthmatiques. Les réponses bronchiques sont toutefois moins intenses et moins souvent retardées. Chez ces patients, le lavage alvéolaire ne montre jamais d'alvéolite à polynucléaires neutrophiles comme cela peut être le cas dans la bronchite chronique tabagique. Ici le lavage alvéolaire montre une augmentation de la cellularité et du pourcentage de lymphocytes par rapport au groupe « autres ». Il est vraisemblable que la bronchite chronique en milieu agricole et notamment en milieu fourrager n'ait pas les mêmes mécanismes physiopathologiques que la bronchite chronique tabagique. Il est probable que la réactivité bronchique, mise en évidence spécifiquement aux fourrages dans cette étude, joue un rôle. Un mécanisme immuno-allergique évoqué à la suite d'études épidémiologiques faites dans les milieux à risque d'alvéolite allergique [2, 8, 12] est possible mais n'est pas véritablement étayée par les résultats que nous avons observés, il est vrai sur un trop petit nombre de patients ayant eu un lavage alvéolaire.

CONCLUSION

Cette analyse rétrospective montre que les agriculteurs fourragers ayant une symptomatologie évocatrice d'alvéolite allergique extrinsèque, mais un bilan radiologique et fonctionnel qui ne permet pas de poser le diagnostic en phase aiguë, ont pour la majorité d'entre eux un poumon de fermier.

Elle montre également la fréquence de la réactivité bronchique chez ces patients symptomatiques, notamment quand ils se présentent comme des asthmatiques, mais aussi quels que soient leurs symptômes.

L'apport diagnostique des tests de provocation couplé au lavage alvéolaire apparaît certes intéressant. Mais la fréquence des réponses mixtes, à la fois bronchiques et alvéolaires, des réponses à la fois immédiates et retardées et la non spécificité absolue des données fournies par le lavage alvéolaire en milieu agricole font que les résultats bruts de ces tests ne se suffisent pas à eux-mêmes et doivent être intégrés à l'ensemble des indicateurs diagnostiques cliniques et paracliniques.

RÉFÉRENCES

1. Ando M., Konishi K., Yoneda R., Tamura M. – Difference in the phenotypes of bronchoalveolar lavage lymphocytes in patients with Summer-type hypersensitivity pneumonitis, farmer's lung, ventilation pneumonitis, and bird fancier's lung : Report of a nationwide epidemiologic study in Japan. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 1002-1009.
2. Bourke S., Anderson K., Lynch P., Boyd J., King S., Banham S., Boyd G. – Chronic simple bronchitis in pigeon fanciers. Relationship of cough with expectoration to avian exposure and pigeon breeder's disease. *Chest*, 1989, 95, 598-601.
3. Caillaud D., Molina C. – Le lavage broncho-alvéolaire dans l'alvéolite allergique extrinsèque. *Méd. Hyg.*, 1988, 46, 2383-2386.
4. Cormier Y., Bélanger J., Beaudoin J., Laviolette M., Beaudoin R., Hébert J. – Abnormal bronchoalveolar lavage in asymptomatic dairy farmers. Study of lymphocytes. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1984, 30, 1046-1049.
5. Costabel V., Kross K.J., Marxen J., Matthys H. – T-lymphocytosis in bronchoalveolar lavage fluid of hypersensitivity pneumonitis. Changes in profile of T-cell subsets during the course of disease. *Chest*, 1984, 85, 514-518.
6. Costabel V. – L'alvéolite dans les pneumopathies d'hypersensibilité. *Rev. Mal. Respir.*, 1989, 6, 121-126.
7. Dalphin J.C., Faucompre C., Pernet D., Dubiez A., Breton J.L., Depierre A. – Prévalence de la maladie du poumon de fermier dans 4 cantons du Doubs. *Rev. fr. Allergol.*, 1987, 27, 123-128.
8. Dalphin J.C., Bildstein F., Pernet D., Dubiez A., Depierre A. – Prevalence of chronic bronchitis and respiratory function in a group of dairy farmers in the french Doubs province. *Chest*, 1989, 95, 1244-1247.
9. Dalphin J.C., Pernet D., Dubiez A., Laplante J.J., Faucompre C., Fakhfakh E., Depierre A. – Evaluation de la fiabilité des moyens de détection de la maladie du poumon de fermier. *Rev. Mal. Respir.*, 1989, 6, 141-145.
10. Dalphin J.C., Debieuvre D., Pernet D., Dubiez A., Polio J.C., Pugin J.F., Breton J.L., Laplante J.J., Allemand H., Depierre A. – Etude épidémiologique de la maladie du poumon de fermier et de la bronchite chronique chez 7 509 agriculteurs fourragers du département du Doubs. *Rev. Mal. Respir.*, 1989, 8 (suppl. 1), R46.
11. Dalphin J.C., Pernet A., Reboux G., Martinez J., Dubiez A., Barale T., Depierre A. – Influence of mode of storage and drying of fodder on thermophilic actinomycete aerocontamination in dairy farms of the Doubs region of France. *Thorax*, 1991, 46, 619-623.
12. Dalphin J.C., Pernet D., Dubiez A., Debieuvre D., Laplante J.J., Allemand H., Depierre A. – Etiological factors of chronic bronchitis in dairy farmers : case-control study in the French Doubs province. *Chest*, in press.
13. Depierre A., Dalphin J.C., Pernet D., Dubiez A., Faucompre C., Breton J.L. – Epidemiological study of farmer's lung disease in five districts of the french Doubs province. *Thorax*, 1988, 43, 429-435.
14. Fournier E., Tonnel A.B., Gosset P.H., Wallaert B., Ameisen J.C., Voisin C. – Early neutrophil alveolitis after antigen inhalation in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*, 1985, 88, 563-566.
15. Hendrick D.J., Marshall R., Faux J.A., Krall J.M. – Positive "alveolar" responses to antigen inhalation provocation tests : their validity and recognition. *Thorax*, 1980, 35, 415-427.
16. Laviolette M., Coulombe R., Cormier Y. – Alvéolite allergique extrinsèque (AAE) : décompte des lymphocytes et des sous-populations lymphocytaires sur lamelles. *Rev. Mal. Respir.*, 1991, 8 (suppl. 1), R42.
17. Mueller-Wening D., Repp H. – Investigation on the protective value of breathing masks in farmer's lung using an inhalation test. *Chest*, 1989, 95, 100-105.
18. Rask-Andersen A. – Organic dust toxic syndrome among farmers. *Br. J. Ind. Med.*, 1989, 46, 233-238.
19. Richerson H.B., Bernstein I.L., Fink J.N., Hunninghake G.W., Novey H.S., Reed C.E., Salvaggio J.E., Schuyler M.R., Schwarz H.J., Stechschulte D.J. – Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the subcommittee on hypersensitivity pneumonitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 84, 839-844.
20. Schatz M., Patterson R. – Hypersensitivity pneumonitis - general considerations. *Clin. Rev. Allergy*, 1983, 1, 451-467.
21. Siracusa A., Pannelli F., Volpi R., Cresci A., Mollicella A., Larosa F., Canalicchi P., Abbritti G. – Studio trasversale sulla sintomatologia respiratoria e sulla funzione ventilatoria in un gruppo di 462 agricoltori. *Med. Lav.*, 1986, 77, 184-190.
22. Vogelmeier C., Krombach F., Munzings S., König G., Fruhmarm G. – Activation of blood neutrophils in the course of acute episodes of farmer's lung. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991 (suppl.), 143-A221.

