

Asthme professionnel avec et sans période de latence

C. Lemiere, A. Cartier

L'asthme est actuellement une des maladies professionnelles respiratoires les plus fréquentes. L'asthme professionnel (AP) est défini comme un type d'asthme causé par le milieu du travail. On en distingue deux formes : l'AP avec période de latence nécessaire à la sensibilisation, c'est la forme la plus fréquente ; l'AP sans période de latence ou le syndrome d'irritation bronchique (SIB) où, à la suite d'un accident inhalatoire unique ou multiple, le travailleur présente des symptômes asthmatiques avec persistance d'hyperréactivité bronchique. L'investigation clinique de l'AP avec période de latence repose sur un organigramme décisionnel de tests. L'intensité de l'exposition à un agent constitue le risque le plus important. De tous les facteurs personnels prédisposants, un seul, l'atopie, favorise l'apparition d'AP aux agents de haut poids moléculaire (protéines). L'AP peut causer la persistance de manifestations asthmatiques même après la fin de l'exposition, et ce d'autant plus si les travailleurs ont été exposés trop longtemps et ne se sont pas retirés assez rapidement de leur milieu de travail après le début des symptômes. Les agences médicolégales n'offrent généralement pas la compensation souhaitable pour les travailleurs ayant contracté un AP. Le SIB est causé par l'inhalation d'une substance à propriétés irritantes, générée à hautes concentrations. L'AP, avec ou sans période de latence, est un excellent modèle du développement de l'asthme chez l'humain.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Asthme ; Asthme professionnel ; Syndrome d'irritation bronchique ; Période de latence ; Isocyanates

Plan

■ Introduction	1
■ Définition et classification	1
■ Asthme professionnel avec période de latence	2
Épidémiologie	2
Facteurs de risque	3
Physiopathologie	3
Investigation clinique	3
Mesures sériées de débit de pointe	4
Mesures de l'inflammation bronchique	4
Test de provocation bronchique spécifique	4
Histoire naturelle	4
Aspects psychosociaux et médicolégaux	4
■ Asthme induit par des agents irritants	5
Définition	5
Données épidémiologiques	7
Manifestations cliniques et fonctionnelles	7
Atteinte pathologique et hypothèse physiopathologique	7
Agents responsables	7
Traitement	8
■ Conclusion	8

■ Introduction

L'asthme relié au travail constitue un problème important de santé publique en raison de sa prévalence élevée et de ses consé-

quences socioéconomiques prononcées. L'asthme relié au travail est un terme général qui signifie que l'asthme est aggravé en milieu de travail. Cela inclut l'asthme professionnel (AP) qui est de l'asthme causé par un agent spécifique présent sur le lieu de travail et l'asthme exacerbé au travail qui est un asthme exacerbé par des stimuli non spécifiques présents sur le lieu de travail mais qui n'est pas causé par ceux-ci. Cet article traite uniquement de l'AP et non pas de l'asthme exacerbé au travail.

■ Définition et classification

L'AP est un type d'asthme causé par l'environnement professionnel et non par l'environnement général^[1,2]. Il existe deux types d'AP (Fig. 1) :

- L'AP avec période de latence est la forme la plus fréquente. Elle comporte une période de latence nécessaire à l'acquisition de la sensibilisation et de l'asthme. Cette forme peut être causée par des agents professionnels dits « de haut poids moléculaire » (protéines) et « de faible poids moléculaire » (produits chimiques) (Tableau 1) ;
- L'AP sans période de latence est une autre forme d'AP que l'on appelle également asthme induit par les irritants ou AP non immunologique. Cette entité comprend un large spectre de phénotypes d'asthme causé par des mécanismes irritatifs. En fonction du moment de la survenue des symptômes et des caractéristiques de l'exposition, les phénotypes suivants peuvent être distingués : asthme induit par les irritants aigus ou syndrome d'irritation bronchique (SIB) (*reactive airways dysfunction syndrome* ou RADS) caractérisé par l'apparition très

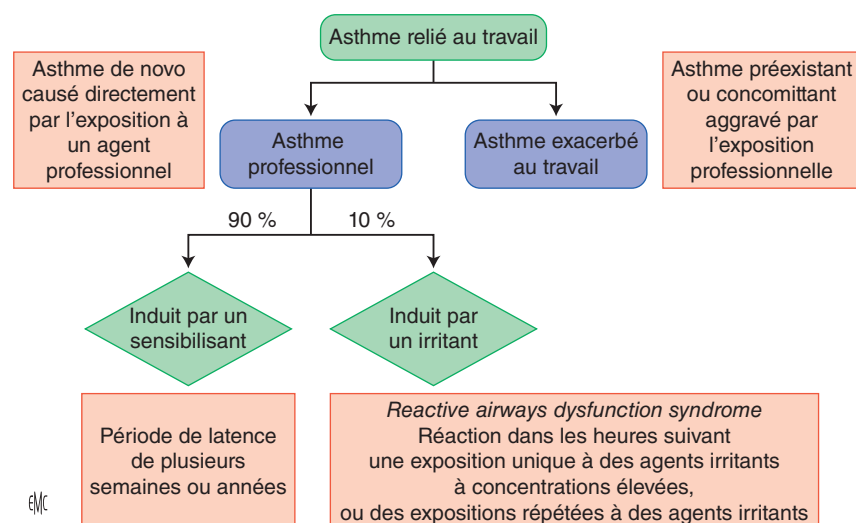


Figure 1. Variétés d'asthme que l'on peut rencontrer dans le milieu professionnel.

Tableau 1. Principaux agents causant de l'asthme professionnel.

Agent		Profession/type d'industrie
<i>Agents de haut poids moléculaire (> 1000–5000 daltons)</i>		
Céréales, farine	Blé, seigle, orge, sarrasin	Moulin à farine, boulangers, pâtisseries
Latex	Protéines de l'hévéa	Travailleurs de la santé, techniciens de laboratoire
Animaux	Souris, rats, vaches, fruits de mer	Travailleurs de laboratoires, fermiers, transformation des fruits de mer
Enzymes	Alpha-amylase, maxatase, alcalase, subtilisine, papaïne, broméline, pancréatine	Production de produits de boulangerie, boulangers, production de détergents, industrie pharmaceutique, industrie alimentaire
<i>Agents de bas poids moléculaire (< 1000–5000 daltons)</i>		
Di-isocyanates	Di-isocyanate de toluène, di-isocyanate de diphenyl-méthylène, di-isocyanate d'hexaméthylène	Production de polyuréthane, industrie du plastique, isolation, moulage, peinture au fusil
Métaux	Chrome, nickel, cobalt, platine	Raffinerie de métaux, production d'alliage de métaux, électroplacage, soudure
Biocides	Formaldéhyde, glutaraldéhyde, ammonium quaternaire	Travailleurs de la santé, travailleurs dévolus au nettoyage
Produits de coiffure	Persulfates, produits colorants	Coiffeurs
Acrylates	Cyanoacrylates, méthacrylates, di- et triacrylates	Colles, matériaux de prothèse dentaires et orthopédiques, ongles artificiels, encres d'impression, peintures et vernis
Acides anhydrides	Anhydrides phtalique, trimellitique, maléique, tétrachlorophtalique	Travailleurs utilisant des résines époxy
Colorants réactifs	Réactif noir 5, dérivés de pyrazolone, sulfones de vinyle, carmine	Travailleurs du textile et de l'industrie alimentaire
Bois	Cèdre rouge, bois exotiques, chêne et autres	Scieries, menuisiers, ébénistes

précoce de symptômes d'asthme dans les heures suivant une exposition unique à de grandes concentrations d'agents irritants^[3]; asthme qui se développe de façon moins immédiate après de multiples expositions à des niveaux élevés d'irritants^[4] et asthme qui se développe de façon retardée après expositions répétées à des niveaux modérés d'agents irritants^[5-7] – les Anglo-Saxons l'appellent *irritant-induced asthma* ou *irritant-induced (occupational) asthma* (IIA).

■ Asthme professionnel avec période de latence

Épidémiologie

Les estimations de prévalence de l'AP proviennent de sources variées telles que des études transversales ou longitudinales de travailleurs à haut risque de présenter de l'AP, des registres de maladies professionnelles, de programme de déclaration volontaire, et d'études populationnelles. Une analyse globale des données publiées depuis 2007 montre que 17,6% de tous les cas d'asthme survenus à l'âge adulte seraient attribuables à des expositions en milieu de travail^[8].

Les études transversales de travailleurs exposés à des agents sensibilisants rapportent des taux de prévalence d'AP très variables. En effet, les estimations sont très influencées par les critères utilisés pour identifier la maladie et par certains biais de sélection.

Les études de cohortes prospectives ont rapporté des taux d'incidence de 1,8 à 4,1 cas d'AP pour 100 personnes-années parmi les travailleurs exposés aux animaux de laboratoire^[9], farine de blé^[10] et gants de latex^[11]. Les taux d'incidence provenant de programme de déclaration de cas et des statistiques de cas compensés varient de 24 à 174 nouveaux cas par million de travailleurs actifs par années^[12-18]. Les différences observées d'un pays à l'autre peuvent s'expliquer par les différences d'activités industrielles ainsi que par l'hétérogénéité des critères diagnostiques et des procédures de collecte de données. L'étude «European Community Respiratory Health Survey II» a publié des estimations encore plus élevées de 250 à 470 cas incidents d'asthme attribuables au milieu de travail par million d'habitants par an^[19,20].

Plus de 400 agents différents peuvent causer l'AP. La farine et les isocyanates sont encore les agents le plus fréquemment incriminés. Le **Tableau 1** résume les principaux agents incriminés dans l'AP.

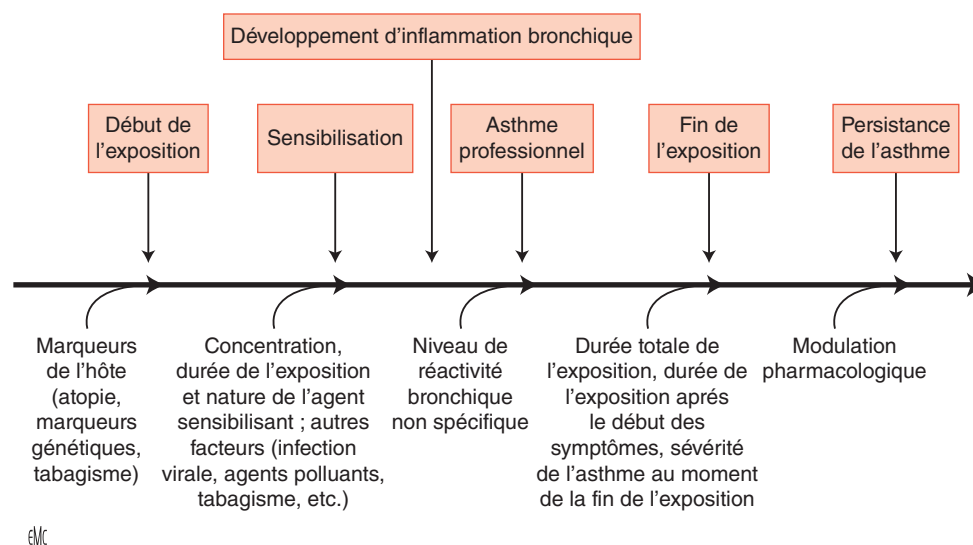


Figure 2. Les étapes, à partir du début de l'exposition professionnelle jusqu'à la persistance de l'asthme après la fin de l'exposition, sont illustrées au-dessus de la ligne horizontale, alors que les marqueurs et les facteurs pouvant provoquer le passage d'une étape à une autre sont indiqués sous la même ligne horizontale.

Facteurs de risque

Avant le début de l'exposition, certains facteurs inhérents à l'hôte méritent d'être considérés. L'atopie est un facteur prédisposant, associé à la sensibilisation immunologique et à l'AP pour la majorité des agents de haut poids moléculaire. Bien que ce facteur soit prédictif, il ne peut être utilisé pour exclure les atopiques des professions à risque. En effet, le tiers tout au plus des atopiques développent des symptômes de rhinoconjonctivite ou d'asthme dans le cadre de l'exposition à des animaux de laboratoire dans les cinq premières années de leur exposition^[21]. De plus, environ 50 % des adultes dans leur deuxième décennie sont atopiques^[22]. Par ailleurs, un asthme préexistant n'exclut pas le développement de l'AP. Le rôle du tabagisme comme facteur de risque de sensibilisation à divers agents de haut ou bas poids moléculaire est bien reconnu mais il reste plus controversé comme facteur de risque de développement de l'AP^[23].

Des associations, dans certains cas favorisant, dans d'autres protectrices, ont été retrouvées entre des allèles de l'antigène leucocytaire humain de classe II (HLA) et la présence de sensibilisation allergique à des agents professionnels ou d'AP, mais ces associations sont rarement reproductibles d'une étude à l'autre, probablement à cause du petit nombre de sujets inclus dans ces études^[24].

Plus les concentrations environnementales sont élevées, plus le risque de sensibilisation et de symptômes respiratoires augmente^[25]. L'intensité de l'exposition représente d'ailleurs un risque plus important que les facteurs personnels que sont l'atopie ou le tabagisme. Il est maintenant possible de quantifier les agents professionnels dans l'atmosphère du travail grâce à des capteurs personnels^[26]. De plus, par des méthodes d'immunobuvardage, on peut déterminer les fractions protéiniques responsables plus spécifiquement de la sensibilisation. Il existe une hypothèse selon laquelle des concentrations élevées de façon ponctuelle exposent davantage les travailleurs que des concentrations moins fluctuantes^[27]. Le cas d'un travailleur ayant d'abord développé un SIB à la suite d'une exposition à de fortes concentrations d'un isocyanate, puis un AP avec sensibilisation à ce produit, a d'ailleurs été rapporté^[28]. Le type d'allergène joue un rôle crucial. Ainsi, les protéines animales, comme celles retrouvées dans l'urine de rats, la farine et les di-isocyanates, sont particulièrement sensibilisantes.

Une fois la sensibilisation allergique acquise (Fig. 2), on ne connaît rien des facteurs qui conditionnent le risque de développer de l'AP. Une réactivité bronchique plus élevée avant le début de l'exposition à un agent causant l'AP pourrait jouer un rôle favorisant la survenue de cette condition^[29].

Physiopathologie

Le rôle déterminant de l'inflammation bronchique et des changements structuraux de la paroi bronchique dans l'asthme a été très discuté au cours des dernières années. L'examen histologique de biopsies bronchiques provenant de travailleurs atteints d'AP montre que les altérations sont tout à fait indissociables de celles des asthmes extrinsèque et intrinsèque. En plus de l'infiltration de plusieurs cellules inflammatoires dont les lymphocytes T et les éosinophiles, on identifie une atteinte de l'épithélium bronchique et un épaississement de la membrane basale^[30].

Le rôle des immunoglobulines E (IgE) a été mis en évidence pour les agents de haut poids moléculaire. De plus, la physiopathologie de l'AP aux agents de haut poids moléculaire est tout à fait semblable à celle de l'asthme général non professionnel avec, en particulier, la prédominance des lymphocytes CD3 de type Th2. Concernant les agents de faible poids moléculaire, sauf pour certains agents comme les sels de platine, les IgE ne semblent pas impliquées. Pour les isocyanates, les IgG ont été incriminées^[31]. Les agents peuvent aussi induire la production de facteurs chémoattractifs^[32], de chimiokines et de cytokines, responsables de la migration et de l'activation de cellules inflammatoires qui infiltrer les bronches des asthmatiques^[33,34].

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

Investigation clinique

Les moyens diagnostiques utilisés pour l'investigation et le diagnostic de l'AP sont, pour une large part, semblables à ceux utilisés pour l'asthme. L'histoire du patient, tout en étant sensible, n'est pas spécifique. Une étude prospective effectuée dans notre centre a montré que la valeur prédictive positive du questionnaire médical dans le diagnostic n'est que de 63 %^[35]. Assez souvent, une histoire de rhinoconjonctivite précède le développement d'AP, en particulier pour les agents de haut poids moléculaire, et les symptômes de rhinoconjonctivite sont associés à la présence d'AP^[36].

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

revanche, la présence d'une telle sensibilisation ne signifie pas que ce patient fasse nécessairement de l'AP. Dans un premier temps, le diagnostic d'asthme doit être confirmé par :

- la démonstration d'une obstruction bronchique réversible après administration d'un bronchodilatateur ;
- la présence d'une hyperréactivité bronchique non spécifique.

La relation de causalité entre un agent présent dans le milieu de travail et la survenue de l'asthme doit ensuite être démontrée. L'absence d'hyperréactivité bronchique chez un travailleur symptomatique toujours exposé dans son milieu de travail rend le diagnostic d'AP improbable. Plusieurs tests peuvent être effectués pour démontrer cette relation de causalité^[37].

Mesures sériées de débit de pointe

Beaucoup d'efforts ont été déployés au cours des dernières années pour améliorer le diagnostic par la surveillance des valeurs de débit de pointe grâce à des appareils portables et peu coûteux^[38]. Bien qu'attrayante, simple et intéressante, cette méthode a plusieurs limites :

- mauvaise observance ;
- risque de falsification de valeurs chez des sujets qui peuvent en tirer des avantages financiers ;
- interprétation visuelle des résultats qui repose sur des graphiques et non sur des critères objectifs ;
- impossibilité de « contrôler » l'exposition au travail.

Bien que la mesure sériée de l'hyperréactivité bronchique non spécifique au travail et hors travail n'ait qu'une sensibilité et spécificité modérées pour faire un diagnostic d'AP^[39], elle reste un outil utile lorsqu'elle est combinée à la mesure sériée des débits de pointe, à l'induction d'expectoration (si disponible) et au jugement clinique.

Mesures de l'inflammation bronchique

Les mesures non invasives de l'inflammation bronchique sont de plus en plus utilisées dans l'investigation de l'AP. L'AP est associé à une augmentation du pourcentage d'éosinophiles de l'expectoration durant les périodes au travail^[40] ou après exposition en laboratoire^[41] qui diminue après retrait de l'exposition. Une augmentation d'éosinophiles de 3 % après exposition à l'agent incriminé est suggestive d'AP^[42]. Bien que la mesure d'oxyde nitrique (FeNO) expiré soit plus facile à obtenir qu'un compte cellulaire d'expectoration, les évidences actuelles ne montrent pas un bénéfice clair de l'utilisation de la mesure du FeNO expiré dans l'investigation de l'AP^[43]. Une augmentation des niveaux de FeNO mesurés lors des tests de provocation bronchique présente une spécificité élevée mais une sensibilité faible pour un diagnostic d'AP chez les sujets exposés à des agents de haut poids moléculaire^[44]. L'augmentation du FeNO après exposition à l'agent incriminé semble plus constante chez les patients avec AP de haut poids moléculaire que de bas poids moléculaire^[45].

Test de provocation bronchique spécifique

Le test le plus spécifique pour confirmer le diagnostic d'AP demeure l'exposition contrôlée à l'agent suspect en laboratoire hospitalier. Ces tests, proposés par le professeur Pepys, étaient effectués de façon réaliste, c'est-à-dire en demandant au travailleur de reproduire le plus fidèlement possible son travail dans une cabine qui pouvait être ventilée^[46]. Des appareils permettant de générer particules (farine ou particules de bois, par exemple), aérosols (di-isocyanate, par exemple) ou vapeurs (formaldéhyde, par exemple) ont été développés pour permettre une exposition plus sécuritaire^[38]. Les tests de provocation bronchique sont sécuritaires lorsqu'ils sont pratiqués selon un protocole validé^[47], bien qu'ils puissent entraîner une réaction asthmatique sévère nécessitant une corticothérapie orale dans environ 3 % des cas^[48]. Dans certains cas, il est impossible de reproduire les conditions du travail en laboratoire. On peut alors procéder à des tests en milieu de travail. Bien que moins bien standardisés et ne permettant pas habituellement d'identifier l'agent sensibilisant, ces tests sont un complément à l'investigation^[49]. Il est également possible de

coupler aux tests de provocation la mesure sériée de la réactivité bronchique non spécifique qui, dans certains cas, peut se modifier avant les changements du calibre bronchique. La prolongation de l'exposition peut alors induire une obstruction bronchique significative diagnostique d'AP^[50]. Il en va de même avec la mesure de l'inflammation bronchique qui peut précéder les changements du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS)^[42].

En présence de tests de provocation bronchique spécifiques négatifs, le diagnostic d'AP est moins probable, bien qu'il existe des faux négatifs (utilisation d'un agent erroné lors du test en laboratoire, processus responsable non en fonction lors d'un test au travail, désensibilisation^[51] ou prise de médication supprimant la réaction asthmatique). Il est alors préférable de tester le travailleur dans son milieu de travail avec mesure sériée de débit de pointe.

Les avantages et les limites des différents tests utilisés dans l'investigation de l'AP sont résumés dans le [Tableau 2](#).

L'organigramme du cheminement diagnostique de l'AP peut se profiler de la façon illustrée sur la [Figure 3](#)^[2].

Histoire naturelle

Chez les travailleurs qui développent de l'AP, le début des symptômes survient plus tôt dans le cas de certains agents comme les isocyanates ou le cèdre rouge, par comparaison avec les agents dérivés de protéines^[52]. Une fois la maladie présente, il est important de soustraire le travailleur le plus tôt possible de son milieu de travail. Des revues systématiques récentes^[53,54] ont démontré que le retrait complet de l'exposition restait le traitement optimal de l'AP allergique. Bien qu'une réduction d'exposition puisse être considérée comme alternative, cette option est moins bénéfique que le retrait complet de l'exposition. Environ 50 à 75 % des travailleurs qui cessent l'exposition continuent à être symptomatiques et à présenter de l'hyperréactivité bronchique. Néanmoins, la majorité ne présente qu'un asthme léger à modéré.

Aspects psychosociaux et médicolégaux

L'AP a un impact financier significatif sur les travailleurs affectés ainsi que la société^[55,56]. L'asthme relié au travail semble plus sévère^[57,58] et requiert davantage d'utilisation de soins de santé^[59] que l'asthme non relié au travail. De plus, l'AP génère davantage de coûts indirects que l'asthme non relié au travail puisque les travailleurs doivent fréquemment changer de travail ou modifier leurs conditions de travail en limitant l'exposition à l'agent incriminé^[60]. Des études de suivi de travailleurs avec AP ont démontré que l'AP est associé à un taux élevé de chômage prolongé (18 à 69 %) et à une réduction des revenus professionnels chez 44 à 74 % des travailleurs affectés^[61].

Bien que les agences médicolégales de tous les pays reconnaissent l'AP, la compensation offerte demeure largement insuffisante^[62,63]. À la différence des autres maladies professionnelles pulmonaires, telles les pneumoconioses ou le cancer, l'asthme atteint des travailleurs plus jeunes. Les programmes de compensation doivent donc en tenir compte en offrant une réadaptation sociale basée sur l'apprentissage d'une autre profession si le travailleur ne peut plus exercer son travail. Ces initiatives peuvent aboutir à une qualité de vie satisfaisante^[64] à un coût raisonnable^[65].

Comme l'AP laisse le plus souvent des séquelles asthmatiques permanentes, on doit aussi prévoir une compensation spécifique à cette atteinte. Le meilleur moment pour fixer une réparation pour ces séquelles permanentes paraît être environ deux ans après la fin de l'exposition, bien que l'amélioration puisse continuer par la suite^[66]. On base l'évaluation des séquelles permanentes sur trois critères^[67] :

- le calibre bronchique ;
- le degré de réactivité bronchique non spécifique ;
- le besoin en médicaments pour contrôler l'asthme.

L'importance des séquelles fonctionnelles et cliniques permanentes n'est pas toujours proportionnelle au degré d'invalidité qui tient compte de plusieurs autres aspects de la santé^[68]. Les sujets atteints d'AP doivent être considérés comme invalides de façon permanente en ce qui concerne leur capacité à occuper leur emploi habituel où ils étaient exposés à l'agent causal.

Tableau 2.

Avantages et limites des tests utilisés dans l'investigation de l'asthme professionnel (AP).

Tests diagnostiques	Avantages et limites
Mesure de l'hyperréactivité bronchique non spécifique	Simple, faible coût Confirme le diagnostic d'asthme Faible spécificité pour diagnostiquer l'AP. L'absence d'HRB n'exclut pas le diagnostic d'AP chez les travailleurs qui ont été retirés de leur milieu de travail
Tests immunologiques	Simples, faible coût Extraits commerciaux disponibles (tests cutanés ou mesure d'IgE spécifiques pour les agents de haut poids moléculaire) Manque de standardisation pour la plupart des extraits allergéniques sauf le latex Mesure des IgE spécifiques disponibles pour quelques agents de bas poids moléculaire (anhydrides, acides, isocyanates, aldéhydes) mais faible sensibilité Identifient la sensibilisation mais non la maladie elle-même
Mesure des débits de pointe	Faible coût Nécessite la collaboration du travailleur Faible adhérence (< 60 %) Possibilité de falsifier les résultats Nécessite au moins deux semaines au et hors travail, ce qui n'est pas toujours possible pour bon nombre de travailleurs Impossible d'effectuer ce test chez les travailleurs déjà retirés du milieu de travail Pas de méthode standardisée universelle pour interpréter les résultats L'interprétation des résultats nécessite des cliniciens expérimentés
Tests de provocation bronchique en laboratoire	Confirment le diagnostic d'AP quand positif Les faux négatifs sont possibles Coûteux Disponibles dans un faible nombre de milieux internationalement
Tests de provocation bronchique en milieu de travail	Éliminent le diagnostic lorsque effectués dans les conditions de travail habituelles si reproduction des symptômes. Faux négatifs possibles en absence de reproduction des symptômes Ne permettent habituellement pas d'identifier l'agent sensibilisant Nécessitent que les conditions de travail soient similaires aux conditions usuelles Coûteux
Mesures non invasives de l'inflammation bronchique	Comptes cellulaires de l'expectoration Impossibles à falsifier Apportent une preuve additionnelle au diagnostic d'AP. Coûteux Faible disponibilité Ne permettent pas en soi de poser le diagnostic d'AP Oxyde nitrique expiré Faciles à faire Difficiles à interpréter et non diagnostiques d'AP Mesure affectée par beaucoup de facteurs

HRB : hyperréactivité bronchique ; IgE : immunoglobuline E.

Les agences médicolégales doivent aussi instaurer des mécanismes de prévention. La diminution de l'exposition, par un contrôle de la concentration, diminue le risque de développement de l'asthme. Dans des professions à risque, cette prévention primaire doit être couplée à une prévention secondaire. Pour les travailleurs exposés à des agents dérivés de protéines (les boulangers exposés aux farines ou les travailleurs exposés aux enzymes, par exemple), un programme incluant des tests cutanés d'allergie périodiques pour détecter une sensibilisation précoce peut s'avérer une méthode de prévention secondaire efficace^[69]. Si un travailleur présente une sensibilisation allergique, on doit évaluer son degré de réactivité bronchique non spécifique. La présence concomitante d'une sensibilisation allergique et d'une hyperréactivité bronchique rend le diagnostic probable. En ce qui concerne les agents de faible poids moléculaire, l'utilisation d'un questionnaire de dépistage simple et d'une évaluation de la réactivité bronchique est un moyen efficace et peu coûteux de dépistage d'AP causé par les isocyanates chez les carrossiers^[70].

■ Asthme induit par des agents irritants

Définition

Härkönen et al.^[71] ont été les premiers à décrire la persistance d'hyperréactivité bronchique chez les individus atteints,

avant que des auteurs américains proposent, en 1985, l'expression RADS pour décrire cette entité^[3]. Ces auteurs ont voulu limiter la définition de ce syndrome à un état symptomatique d'asthme ayant comme caractéristique essentielle la persistance d'un état d'hyperréactivité bronchique durant au moins trois mois après un accident inhalatoire unique. Chez certains travailleurs, les événements inhalatoires peuvent être répétitifs^[72-74] et à des niveaux moindres, si bien que le terme asthme induit par les irritants a été créé pour inclure les différentes présentations cliniques^[75].

Le SIB ou RADS^[3] se réfère à un type d'AP sans période de latence ni sensibilisation immunologique qui survient après une exposition unique et massive à des agents irritants et cause une atteinte sévère des voies aériennes résultant en une inflammation bronchique persistante et une hyperexcitabilité bronchique. Dans de nombreux cas, la survenue de l'asthme n'est pas aussi soudaine et est consécutive à des expositions répétées à de plus faibles doses d'agents irritants. Plusieurs noms ont été proposés pour décrire ce phénotype d'asthme induit par des agents irritants (AII) : SIB à faible dose (*low-dose IIA*)^[5], AII pas si soudain (*not so sudden IIA*)^[6] et IIA à faible dose avec période de latence (*low-dose IIA with latency*)^[76]. La European Academy of Allergy and Clinical Immunology Asthma and Immunology a récemment publié une classification regroupant ces entités en AII certain (regroupant le SIB et l'AII d'apparition aiguë), AII probable (AII subaigu) et AII possible (AII pas si soudain, AII à faible dose, AII avec période de latence)^[75] (Fig. 4).

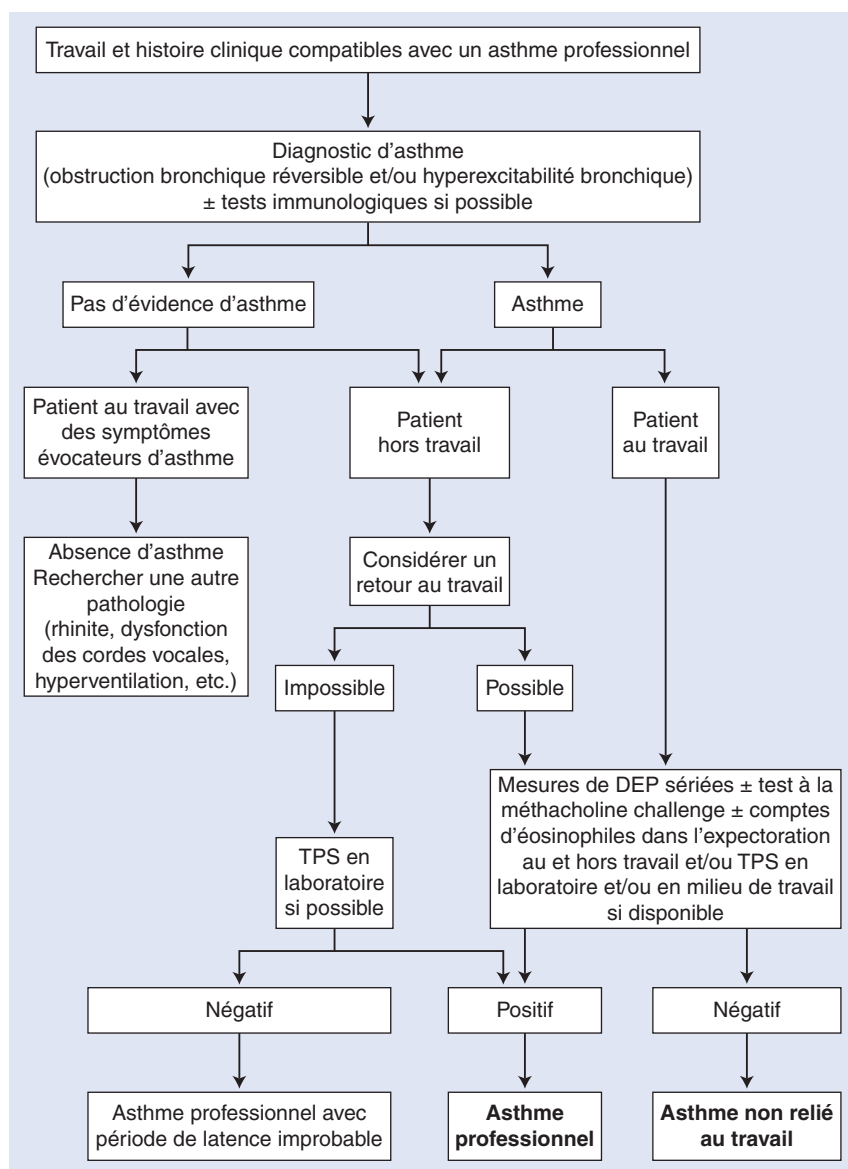


Figure 3. Arbre décisionnel. Étapes et méthodes d'investigation de l'asthme professionnel avec période de latence. VEMS : volume expiratoire maximal ; DEP : débit expiratoire de pointe ; TPS : tests de provocation bronchique spécifique.

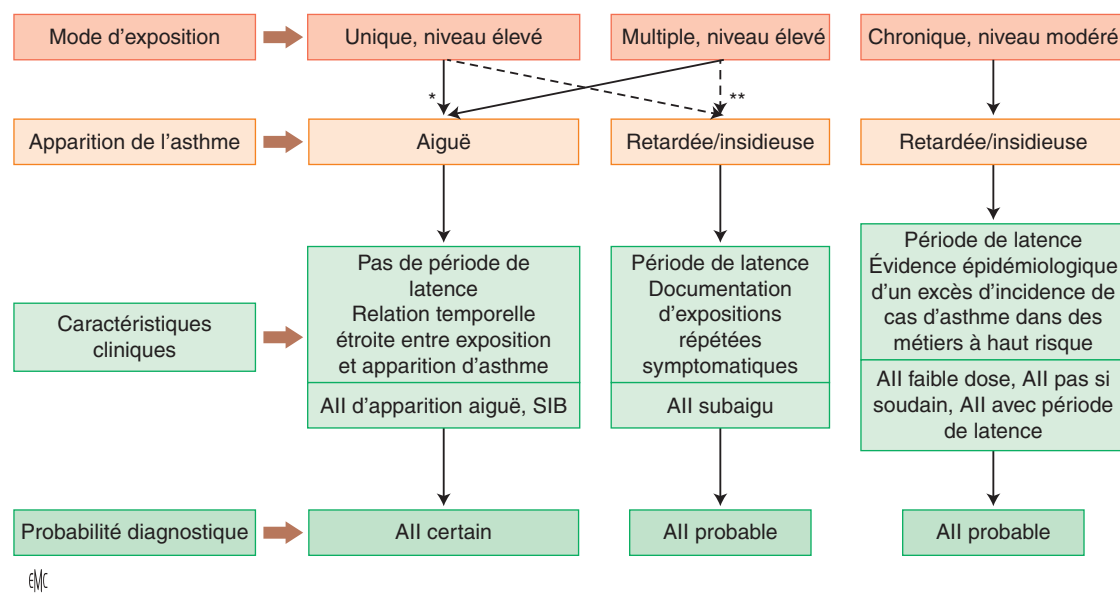


Figure 4. Différents phénotypes d'asthme induit par les irritants (All). Astérisque : les symptômes d'asthme surviennent souvent après un incident d'inhalation sévère avec un niveau d'exposition élevé ; double astérisque : l'asthme pourrait apparaître dans les jours ou les semaines suivant une exposition aiguë à une concentration élevée d'agents irritants ; SIB : syndrome d'irritation bronchique (d'après [75]).

Données épidémiologiques

Il n'est pas aisé de déterminer l'incidence du SIB à la suite d'expositions accidentelles, que la population cible soit la population générale^[77] ou encore qu'il s'agisse d'une population de travailleurs^[78].

La prévalence du SIB est peu connue. Tarlo et Broder^[4] ont estimé que 16 % des cas d'AP répertoriés dans la province de l'Ontario, au Canada, entre 1978 et 1987, étaient des cas de SIB probables ou possibles. Durant la période s'échelonnant de 1992 à 2001, les taux les plus élevés de cas d'accidents d'inhalation furent rapportés par des machinistes et des artisans et ouvriers artisanaux ; les secteurs d'activité les plus touchés étant les manufactures de pièces d'automobile, l'industrie métallurgique, les mines et carrières et l'industrie pétrochimique, du caoutchouc et des plastiques^[15]. Les programmes de surveillance menés dans plusieurs pays ont estimé que l'AII représente 13 à 29 % des cas d'asthme reliés au travail^[79]. La portion longitudinale de la « European Community Respiratory Health Survey » a démontré que les incidents d'inhalations aigus étaient associés à un risque accru de développer de l'asthme^[20]. Cependant, peu d'études populationnelles ont étudié l'impact des incidents d'inhalations aigus sur le fardeau global de l'asthme. Une étude longitudinale a rapporté que les travailleurs ayant participé aux activités de secours lors du 11 septembre 2001 au World Trade Center présentaient un risque accru de développer de l'asthme durant une période de suivi de cinq à six ans et particulièrement dans les premiers mois suivant l'exposition^[80]. Plusieurs études transversales ont démontré que les asthmatiques rapportent plus fréquemment un incident d'exposition à un irritant à un niveau élevé que les sujets sains^[81-83]. Plusieurs études longitudinales menées chez des travailleurs ont documenté une augmentation du risque de développer de l'asthme parmi les travailleurs des moulins à papiers ou ceux œuvrant dans la production de métaux qui ont eu des expositions répétées à des niveaux élevés de chlore, ozone et dioxyde de soufre^[74, 84, 85]. Chez les travailleurs exposés à des agents nettoyants, l'utilisation fréquente d'eau de Javel et d'ammoniaque a été associée à une augmentation du risque de développer de l'asthme^[81, 86]. Si plusieurs études épidémiologiques indiquent que les expositions répétées à des agents irritants sont associées à une augmentation de l'incidence des cas d'asthme^[81, 86, 87], l'incapacité de diagnostiquer avec certitude les cas d'asthme induits par les irritants à des concentrations faibles à l'échelon individuel rend difficile l'estimation de l'incidence et de la prévalence de cette condition.

Des niveaux d'expositions variables à des agents irritants induisent des présentations cliniques d'asthme différentes en partant du SIB lorsque les sujets sont exposés à de fortes concentrations d'agents irritants jusqu'à l'AII avec période de latence et lorsque les sujets sont exposés à des irritants à de plus faibles concentrations.

Manifestations cliniques et fonctionnelles

La plupart du temps, le diagnostic de SIB est rétrospectif. L'apparition des symptômes est brutale chez des sujets sans antécédents respiratoires. Les sujets se plaignent généralement de brûlures de la gorge et du nez, et de douleurs rétrosternales. Ils font également état d'une symptomatologie respiratoire (toux et dyspnée) et présentent fréquemment des sifflements intrathoraciques. Ces symptômes peuvent survenir immédiatement après l'exposition ou mettre quelques heures à apparaître^[3, 88]. Si, dans certains cas, ces symptômes peuvent s'amender au cours des mois suivants, on note fréquemment l'apparition d'un asthme persistant. Les facteurs prédictifs de cette évolution ne sont pas connus. L'intensité de l'exposition et le type d'agent semblent jouer un rôle dans la persistance des symptômes^[88].

L'exposition aiguë à un agent irritant à haute concentration peut induire l'apparition d'une obstruction bronchique. L'existence d'une hyperréactivité bronchique non spécifique est un des critères majeurs initialement proposés par Brooks et al.^[3]. Une hyperréactivité bronchique non spécifique isolée est beaucoup plus fréquente que l'obstruction bronchique et per-

siste souvent plusieurs années après l'exposition initiale. Bhérier et al.^[73] ont étudié l'évolution clinique et fonctionnelle de sujets présentant une symptomatologie respiratoire consécutivement à une exposition au chlore. Vingt-neuf des 51 sujets (57 %) ayant passé un test à la méthacholine, 18 à 24 mois après les accidents inhalatoires, présentaient une hyperréactivité bronchique non spécifique. Ces auteurs ont exploré, 30 à 36 mois après l'exposition aiguë, 20 des 29 sujets qui avaient une hyperréactivité bronchique au moment du premier suivi^[89] ; cinq sujets avaient normalisé leur réactivité bronchique non spécifique.

Bien que le SIB soit un syndrome de nature asthmatique, il ne partage pas toutes les caractéristiques de l'AP avec période de latence. Gautrin et al.^[90] ont comparé la réversibilité du syndrome obstructif de 15 sujets atteints d'un SIB à celle de 30 sujets atteints d'un AP avec période de latence. Le pourcentage d'augmentation de VEMS après administration de salbutamol était de $10 \pm 9\%$ dans le SIB contre $19 \pm 16\%$ chez les sujets porteurs d'un AP avec période de latence. Néanmoins, sept des 15 sujets atteints du SIB avaient une réversibilité du VEMS qui était supérieure ou égale à 15 %. Cette moins grande réversibilité pourrait être liée à la fibrose sous-épithéliale et sous-muqueuse présente en plus grande quantité dans le SIB que dans l'asthme^[90, 91]. Dans les cas cliniques où la survenue d'asthme après des expositions quotidiennes répétées à des niveaux modérés d'irritants respiratoires au travail a été décrite, le niveau d'évidence démontrant la relation entre asthme et travail était très faible et reposait sur les éléments suivants :

- histoire d'asthme apparu chez l'adulte (ou réapparition d'un asthme qui était jusqu'ici quiescent) ;
- histoire d'expositions répétées à des agents irritants ;
- absence de mise en évidence d'un agent sensibilisant dans l'environnement de travail du sujet.

La distinction entre un AII avec période de latence attribué à des niveaux d'exposition faibles et répétés à des irritants et un asthme d'apparition récente non relié au travail est impossible à faire en pratique clinique. La possibilité d'un AII avec période de latence peut seulement être déduite à partir des études épidémiologiques qui documentent un risque accru de survenue d'asthme chez l'adulte dans les milieux de travail qui sont associés à des expositions faibles ou modérées à des agents irritants.

Atteinte pathologique et hypothèse physiopathologique

Les irritants inhalés provoquent un dommage des cellules épithéliales, une réponse inflammatoire persistante et du remodelage des voies aériennes. Quelques auteurs ont décrit les caractéristiques anatomopathologiques chroniques du SIB. Tous retiennent une desquamation de l'épithélium bronchique avec métaplasie épidermoïde et un épaississement de type réticuloconjonctif de la paroi bronchique^[3, 90, 92]. Des biopsies bronchiques de sujets présentant un SIB précocement et de façon répétée après une exposition aiguë au chlore^[93] ont démontré une desquamation de l'épithélium bronchique, un infiltrat inflammatoire composé de cellules mononucléées et un épaississement de la membrane basale. Des changements similaires ont été observés dans des modèles animaux de SIB^[94, 95]. Deux études ont étudié le devenir à long terme de l'inflammation bronchique et du remodelage chez des sujets ayant présenté un SIB^[96]. Ces deux études ont démontré un profil similaire à ce qui était décrit dans l'AP après retrait de l'exposition, avec une augmentation d'éosinophiles dans certains cas et de neutrophiles dans d'autres. Cependant, chez les sujets avec AII, la fibrose sous-épithéliale était plus prononcée.

Agents responsables

Des cas de SIB sont régulièrement rapportés dans la littérature et on y mentionne souvent de nouveaux agents responsables. Tout agent qui a des propriétés irritantes peut causer le SIB. Cela est spécifique aux agents générés sous forme de vapeur ou d'aérosol liquide, mais des aérosols secs sont également incriminés. Le **Tableau 3** présente des exemples d'agents irritants susceptibles de causer de l'AII.

Tableau 3.

Exemples d'agents pouvant provoquer un asthme induit par les irritants.

Exposition	Exemples
Gaz	Chlore (relâchement de chlore lors du mélange d'hypochlorite de sodium avec des acides), chloramines (relâchées après mélange d'hypochlorite de sodium et d'ammoniaque), dioxyde de soufre, oxydes nitreux, diméthylsulfate
Acides	Acides acétique, chlorhydrique, fluorhydrique, bromhydrique
Alcalins	Ammoniaque, oxyde de calcium (lime), hydrazine
Biocides	Formaline, oxyde d'éthylène, agents de fumigation, insecticides (sodium méthyldithiocarbamate, dichlorvos)
Dérivés halogénés	Bromo-chloro-difluoro-méthane (extincteur de feu), trifluorométhane, chlorofluorocarbones, produits de dégradation thermique du fréon, hexafluorure d'uranium, hydrogène et fluorure de carbonyle
Solvants	Per-chloro-éthylène
Fumées	Fumées de diesel, fumées de peinture, fumées d'urée, fumées provenant de feux, composés iodés (iode, iodure d'aluminium, iodure d'hydrogène), diéthyl-amino-éthanol (inhibiteur de corrosion)
Sprays	Peintures, scellant de planchers (hydrocarbures aromatiques)
Poussières	Poussière alcaline, oxyde de calcium (lime) du World Trade Center
Sensibilisants potentiels	Di-isocyanates, anhydride phtalique

Traitement

Les données concernant la prise en charge de l'API sont limitées. Elles se limitent à des cas cliniques de SIB aigus rapportés dans la littérature^[93]. Il semble que les sujets atteints de SIB bénéficient rapidement d'un traitement par corticothérapie orale et/ou inhalée bien que la dose et la durée de traitement optimales ne soient pas établies. Contrairement aux sujets atteints d'AP avec période de latence, les sujets présentant un AAI semblent pouvoir continuer leur travail antérieur pour autant que leur asthme est traité de façon appropriée. Cependant, ils peuvent présenter une aggravation de leurs symptômes d'asthme lors d'exposition à des agents irritants au travail, ce qui pourrait limiter leur capacité à travailler dans des environnements pollués ou poussiéreux. La prise en charge de l'API pourrait également être compliquée en raison de comorbidités telles que la rhinite chronique, la perception d'une intolérance aux agents chimiques et le stress post-traumatique qui pourraient être les conséquences de l'exposition à des agents irritants au travail^[80, 96, 97].

Cependant, on ne sait pas si la corticothérapie orale ou inhalée modifie l'évolution du SIB.

Conclusion

L'AP devrait être suspecté chez tous les travailleurs qui présentent un asthme d'apparition récente ou dont l'asthme devient difficile à maîtriser. Bien qu'une histoire clinique et professionnelle complète soit essentielle à obtenir, une investigation exhaustive doit être effectuée afin de démontrer une relation de causalité entre l'exposition professionnelle et l'asthme. Un diagnostic exact est essentiel à obtenir en raison des conséquences socioéconomiques majeures associées à ce diagnostic.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



Références

- Bernstein I, Bernstein D, Malo J. *Definition and classification of asthma in the workplace. Asthma in the workplace*. New York: Taylor & Francis Group LLC; 2013. p. 1–5.
- Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *N Engl J Med* 2014;**370**:640–9.
- Brooks S, Weiss M, Bernstein I. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985;**88**:376–84.
- Tarlo S, Broder I. Irritant-induced occupational asthma. *Chest* 1989;**96**:297–300.
- Kipen H, Blume R, Hutt D. Occupational and environmental medicine clinic. Low-dose reactive airways dysfunction syndrome. *JOM* 1994;**36**:1133–7.
- Brooks S, Hammad Y, Richards I, Giovinco-Barbas J, Jenkins K. The spectrum of irritant-induced asthma. *Chest* 1998;**113**:42–9.
- Quirce S, Gala G, Perez-Camo I, Sanchez-Fernandez C, Pacheco A, Losada E. Irritant-induced asthma: clinical and functional aspects. *J Asthma* 2000;**37**:267–74.
- Toren K, Blanc PD. Asthma caused by occupational exposures is common – a systematic analysis of estimates of the population-attributable fraction. *BMC Pulm Med* 2009;**9**:7.
- Cullinan P, Cook A, Gordon S, Nieuwenhuijsen M, Tee R, Venables K, et al. Allergen exposure, atopy and smoking as determinants of allergy to rats in a cohort of laboratory employees. *Eur Respir J* 1999;**13**:1139–43.
- Cullinan P, Cook A, Nieuwenhuijsen M, Sandiford C, Tee R, Venables K, et al. Allergen and dust exposure as determinants of work-related symptoms and sensitization in a cohort of flour-exposed workers; a case-control analysis. *Ann Occup Hyg* 2001;**45**:97–103.
- Archambault S, Malo J, Infante-Rivard C, Ghezzi H, Gautrin D. Incidence of sensitization, symptoms and probable occupational rhinoconjunctivitis and asthma in apprentices starting exposure to latex. *J Allergy Clin Immunol* 2001;**107**:921–3.
- 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**:451–8.
- Ameille J, Pauli G, Calastreng-Crinquand A, Vervloët D, Iwatsubo Y, Popin E, et al. Reported incidence of occupational asthma in France, 1996–99. *Am J Ind Med* 2003;**60**:136–42.
- Reinisch F, Harrison R, 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**:72–83.
- McDonald J, Chen Y, Zekveld C, Cherry N. Incidence by occupation and industry of acute work-related respiratory diseases in the UK, 1992–2001. *Occup Environ Med* 2005;**62**:836–42.
- Piipari R, Keskinen H. Agents causing occupational asthma in Finland in 1986–2002: cow epithelium bypassed by moulds from moisture-damaged buildings. *Clin Exp Allergy* 2005;**35**:1632–7.
- Orriols R, Isidro I, Abu-Shams K, Costa R, Boldu J, Rego G, et al. Reported occupational respiratory diseases in three Spanish regions. *Am J Ind Med* 2010;**53**:922–30.
- Vandenplas O, Lantin AC, D'Alpaos V, Larbanois A, Hoet P, Vandeweerdt M, et al. Time trends in occupational asthma in Belgium. *Respir Med* 2011;**105**:1364–72.
- Karjalainen A, Kurppa K, Martikainen R, Klaukka T, Karjalainen J. Work is related to a substantial portion of adult-onset asthma incidence in the Finnish population. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:565–8.
- Kogevinas M, Zock J, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007;**370**:336–41.
- Slovak A, Hill R. Does atopy have any predictive value for laboratory animal allergy? A comparison of different concepts of atopy. *Br J Ind Med* 1987;**44**:129–32.
- Gautrin D, Infante-Rivard C, Dao T, Magnan-Larose M, Desjardins D, Malo J. Specific IgE-dependent sensitization, atopy and bronchial hyperresponsiveness in apprentices starting exposure to protein-derived agents. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;**155**:1841–7.
- Siracusa A, Marabini A, Folletti I, Moscato G. Smoking and occupational asthma. *Clin Exp Allergy* 2006;**36**:577–84.
- Newman-Taylor A, Yucesov B. Genetics and occupational asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editors. *Asthma in the workplace*. New York: Francis & Taylor; 2006. p. 87–108.

- [25] Nieuwenhuijsen M, Heederik D, Doekes G, Venables K, Newman-Taylor A. Exposure-response relations to alpha-amylase sensitisation in British bakeries and flour mills. *Occup Environ Med* 1999;**56**:197–201.
- [26] Heederik D, Budnik L, Roberge B, Goyer N. Assessment of the workplace. In: Malo JL, C-YM, Bernstein DI, editors. *Asthma in the workplace*. Boca Raton: CRC Press; 2013. p. 85–98.
- [27] Butcher B, Jones R, O'Neil C, Glindmeyer H, Diem J, Dharmarajan V, et al. Longitudinal study of workers employed in the manufacture of toluene-diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1977;**116**:411–21.
- [28] Leroyer C, Perfetti L, Cartier A, Malo J. Can reactive airways dysfunction syndrome (RADS) transform into occupational asthma due to "sensitisation" to isocyanates? *Thorax* 1998;**53**:152–3.
- [29] Gautrin D, Infante-Rivard C, Ghezze H, Malo J. Incidence and host determinants of probable occupational asthma in apprentices exposed to laboratory animals. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**:899–904.
- [30] Saetta M, Stefano AD, Maestrelli P, Marzo ND, Milani G, Pivrotto F, et al. Airway mucosal inflammation in occupational asthma induced by toluene-diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1992;**145**:160–8.
- [31] Cartier A, Grammer L, Malo J, Lagier F, Ghezze H, Harris K, et al. Specific serum antibodies against isocyanates: association with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;**84**:507–14.
- [32] Bernstein D, Cartier A, Cote J, Malo J, Boulet L, Wanner M, et al. Diisocyanate antigen-stimulated monocyte chemoattractant protein-1 synthesis has greater test efficiency than specific antibodies for identification of diisocyanate asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**166**:445–50.
- [33] Frew A, Chang J, Chan H, Quirce S, Noertjojo K, Keown P, et al. T-lymphocyte responses to plicatic acid-human serum albumin conjugate in occupational asthma caused by western red cedar. *J Allergy Clin Immunol* 1998;**101**:841–7.
- [34] Maestrelli P, DelPrete G, DeCarli M, D'Elios M, Saetta M, DiStefano A, et al. CD8 T-cell clones producing interleukin-5 and interferon-gamma in bronchial mucosa of patients with asthma induced by toluene-diisocyanate. *Scand J Work Environ Health* 1994;**20**:376–81.
- [35] Malo J, Ghezze H, L'Archevêque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? *Am Rev Respir Dis* 1991;**143**:528–32.
- [36] Vandenplas O, Ghezze H, Munoz X, Moscato G, Perfetti L, Lemière C, et al. What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma? *Eur Respir J* 2005;**26**:1056–63.
- [37] Baur X, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger PK, Maestrelli P, et al. The management of work-related asthma guidelines: a broader perspective. *Eur Respir Rev* 2012;**21**:125–39.
- [38] Vandenplas O, Burge P, Moscato G, Malo J. Functional assessment. In: Malo JL, C-YM, Bernstein DI, editors. *Asthma in the workplace*. Boca Raton: CRC Press; 2013. p. 113–32.
- [39] Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J* 2012;**39**:529–45.
- [40] Girard F, Chaboillez S, Cartier A, Cote J, Hargreave FE, Labrecque M, et al. An effective strategy for diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**:845–50.
- [41] Lemière C, Chaboillez S, Malo J, Cartier A. Changes in sputum cell counts after exposure to occupational agents: what do they mean? *J Allergy Clin Immunol* 2001;**107**:1063–8.
- [42] Vandenplas O, D'Alpaos V, Heymans J, Jamart J, Thimont J, Huaux F, et al. Sputum eosinophilia: an early marker of bronchial response to occupational agents. *Allergy* 2009;**64**:754–61.
- [43] Lemiere C, D'Alpaos V, Chaboillez S, Cesar M, Wattiez M, Chiry S, et al. Investigation of occupational asthma: sputum cell counts or exhaled nitric oxide? *Chest* 2010;**137**:617–22.
- [44] Sastre J, Costa C, del Garcia Potro M, Aguado E, Mahillo I, Fernandez-Nieto M. Changes in exhaled nitric oxide after inhalation challenge with occupational agents. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;**23**:421–7.
- [45] Lemiere C, NGuyen S, Sava S, D'Alpaos V, Huaux F, Vandenplas O. Occupational asthma phenotypes identified by increased FeNO after exposure to causal agents. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**134**:1063–7.
- [46] Pepys J. Inhalation challenge tests in asthma. *N Engl J Med* 1975;**293**:758–9.
- [47] Vandenplas O, Suojalehto H, Aasen TB, Baur X, Burge PS, de Blay F, et al. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur Respir J* 2014;**43**:1573–87.
- [48] Vandenplas O, D'Alpaos V, Evrard G, Jamart J. Incidence of severe asthmatic reactions after challenge exposure to occupational agents. *Chest* 2013;**143**:1261–8.
- [49] Rioux JP, Malo JL, L'Archeveque J, Rabhi K, Labrecque M. Workplace-specific challenges as a contribution to the diagnosis of occupational asthma. *Eur Respir J* 2008;**32**:997–1003.
- [50] Vandenplas O, Delwiche J, Jamart J, Weyer RV. Increase in non-specific bronchial hyperresponsiveness as an early marker of bronchial response to occupational agents during specific inhalation challenges. *Thorax* 1996;**51**:472–8.
- [51] Cartier A, Malo J-L, Forest F, Lafrance M, Pineau L, St-Aubin J-J, et al. Occupational asthma in snow crab-processing workers. *J Allergy Clin Immunol* 1984;**74**:261–9.
- [52] Malo J, Ghezze H, D'Aquino C, L'Archevêque J, Cartier A, Chan-Yeung M. Natural history of occupational asthma: relevance of type of agent and other factors in the rate of development of symptoms in affected subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1992;**90**:937–44.
- [53] Vandenplas O. Reduction of exposure in the management of occupational asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;**11**:75–9.
- [54] de Groene GJ, Pal TM, Beach J, Tarlo SM, Spreeuwiers D, Frings-Dresen MH, et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(5):CD006308.
- [55] Ayres JG, Boyd R, Cowie H, Hurley JF. Costs of occupational asthma in the UK. *Thorax* 2011;**66**:128–33.
- [56] Lemiere C, Boulet LP, Chaboillez S, Forget A, Chiry S, Villeneuve H, et al. Work-exacerbated asthma and occupational asthma: do they really differ? *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**, 704–10 e3.
- [57] Moual NL, Siroux V, Pin I, Kauffman F, Kennedy S. Asthma severity and exposure to occupational asthmagens. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**172**:440–5.
- [58] Henneberger PK, Mirabelli MC, Kogevinas M, Anto JM, Plana E, Dahlman-Hoglund A, et al. The occupational contribution to severe exacerbation of asthma. *Eur Respir J* 2010;**36**:743–50.
- [59] Lemiere C, Forget A, Dufour MH, Boulet LP, Blais L. Characteristics and medical resource use of asthmatic subjects with and without work-related asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**120**:1354–9.
- [60] Miedinger D, Malo JL, Ghezze H, L'Archeveque J, Zunzunegui MV. Factors influencing duration of exposure with symptoms and costs of occupational asthma. *Eur Respir J* 2010;**36**:728–34.
- [61] Vandenplas O. Socioeconomic impact of work-related asthma. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2008;**8**:395–400.
- [62] Ameille J, Parion J, Bayeux M, 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**:55–8.
- [63] Capron J, Rozec P, Weber M, Leroyer C, Dewitte J. La réparation des asthmes professionnels dans l'Union européenne. *Arch Mal Prof* 1996;**57**:329–36.
- [64] Malo J, Dewitte J, Cartier A, Ghezze H, L'Archevêque J, Boulet L, et al. Quality of life of subjects with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;**91**:1121–7.
- [65] Dewitte J, Chan-Yeung M, Malo J. Medicolegal and compensation aspects of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994;**7**:969–80.
- [66] Malo J, Ghezze H. Recovery of methacholine responsiveness after end of exposure in occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**169**:1304–7.
- [67] Cocchiarella L, Andersson GB. *Guides to the evaluation of permanent impairment*. Chicago: Association AM; 2001.
- [68] Yacoub M, Lavoie K, Lacoste G, Daigle S, L'Archevêque J, Ghezze H, et al. Assessment of impairment/disability due to occupational asthma through a multidimensional approach. *Eur Respir J* 2007;**29**:889–96.
- [69] Sarlo K. Control of occupational asthma and allergy in the detergent industry. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;**90**(Suppl.):32–4.
- [70] Labrecque M, Malo JL, Alaoui KM, Rabhi K. Medical surveillance programme for diisocyanate exposure. *Occup Environ Med* 2011;**68**:302–7.
- [71] Härkönen H, Nordman H, Korhonen O, Winblad I. Long-term effects of exposure to sulfur dioxide. *Am Rev Respir Dis* 1983;**128**:890–3.
- [72] Chan-Yeung M, Lam S, Kennedy S, Frew A. Persistent asthma after repeated exposure to high concentrations of gases in pulpmills. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;**149**:1676–80.
- [73] Bhérier L, Cushman R, Courteau J, Quévillon M, Côté G, Bourbeau J, et al. Survey of construction workers repeatedly exposed to chlorine over a three- to six-month period in a pulpmill: II. Follow-up of affected workers by questionnaire, spirometry and assessment of bronchial responsiveness 18 to 24 months after exposure. *Occup Environ Med* 1994;**51**:225–8.
- [74] Gautrin D, Leroyer C, Infante-Rivard C, Ghezze H, Dufour J, Girard D, et al. Longitudinal assessment of airway caliber and responsiveness in workers exposed to chlorine. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**:1232–7.

- [75] Vandemplas O, Wiszniewska M, Raulf M, de Blay F, Gerth van Wijk R, Moscato G, et al. EAACI position paper: irritant-induced asthma. *Allergy* 2014;**69**:1141–53.
- [76] Adewole F, Moore VC, Robertson AS, Burge PS. Diesel exhaust causing low-dose irritant asthma with latency? *Occup Med* 2009;**59**:424–7.
- [77] Blanc P, Galbo M, Hiatt P, Olson K. Morbidity following acute irritant inhalation in a population-based study. *JAMA* 1991;**266**:664–9.
- [78] Kern D. Outbreak of the reactive airways dysfunction syndrome after a spill of glacial acetic acid. *Am Rev Respir Dis* 1991;**144**:1058–64.
- [79] Brooks S, Malo J, Gautrin D. Irritant-induced asthma and reactive airways dysfunction syndrome. In: Malo JL, Bernstein DI, editors. *Asthma in the workplace*. Boca Raton: CRC Press; 2013. p. 305–24.
- [80] Brackbill RM, Hadler JL, DiGrande L, Ekenga CC, Farfel MR, Friedman S, et al. Asthma and posttraumatic stress symptoms 5 to 6 years following exposure to the World Trade Center terrorist attack. *JAMA* 2009;**302**:502–16.
- [81] Medina-Ramon M, Zock J, Kogevinas M, Sunyer J, Torralba Y, Borrell A, et al. Asthma, chronic bronchitis, and exposure to irritant agents in occupational domestic cleaning: a nested case-control study. *Occup Environ Med* 2005;**62**:598–606.
- [82] Delclos G, Gimeno D, Arif A, Bureau K, Carson A, Lusk C, et al. Occupational risk factors and asthma among health care professionals. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**175**:667–75.
- [83] Vizcaya D, Mirabelli MC, Anto JM, Orriols R, Burgos F, Arjona L, et al. A workforce-based study of occupational exposures and asthma symptoms in cleaning workers. *Occup Environ Med* 2011;**68**:914–9.
- [84] Olin AC, Andersson E, Andersson M, Granung G, Hagberg S, Toren K. Prevalence of asthma and exhaled nitric oxide are increased in bleachery workers exposed to ozone. *Eur Respir J* 2004;**23**:87–92.
- [85] Andersson E, Knutsson A, Hagberg S, Nilsson T, Karlsson B, Alfredsson L, et al. Incidence of asthma among workers exposed to sulphur dioxide and other irritant gases. *Eur Respir J* 2006;**27**:720–5.
- [86] Mirabelli M, Zock J, Plana E, Anto J, Benke G, Blanc P, et al. Occupational risk factors for asthma among nurses and related healthcare professionals in an international study. *Occup Environ Med* 2007;**64**:474–9.
- [87] Dumas O, Laurent E, Bousquet J, Metspalu A, Milani L, Kauffmann F, et al. Occupational irritants and asthma: an Estonian cross-sectional study of 34,000 adults. *Eur Respir J* 2014;**44**:647–56.
- [88] Gautrin D, Bernstein I, Brooks S, Henneberger P. Reactive airways dysfunction syndrome and irritant-induced asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editors. *Asthma in the workplace*. New York: Taylor & Francis; 2006. p. 579–627.
- [89] Malo J, Cartier A, Boulet L, L'Archevêque J, Saint-Denis F, Bhérier L, et al. Bronchial hyperresponsiveness can improve while spirometry plateaus two to three years after repeated exposure to chlorine causing respiratory symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;**150**:1142–5.
- [90] Gautrin D, Boulet L, Boutet M, Dugas M, Bhérier L, L'Archevêque J, et al. Is reactive airways dysfunction syndrome a variant of occupational asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1994;**93**:12–22.
- [91] Takeda N, Maghni K, Daigle S, L'Archevêque J, Castellanos L, Al-Ramli W, et al. Long-term pathologic consequences of acute irritant-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**124**:975–81 e1.
- [92] Deschamps D, Rosenberg N, Soler P, Maillard G, Fournier E, Salson D, et al. Persistent asthma after accidental exposure to ethylene oxide. *Br J Ind Med* 1992;**49**:523–5.
- [93] Lemiere C, Malo J, Boutet M. Reactive airways dysfunction syndrome due to chlorine: sequential bronchial biopsies and functional assessment. *Eur Respir J* 1997;**10**:241–4.
- [94] Demnati R, Fraser R, Ghezzi H, Martin J, Plaa G, Malo J. Time-course of functional and pathological changes after a single high acute inhalation of chlorine in rats. *Eur Respir J* 1998;**11**:922–8.
- [95] Martin J, Campbell H, Iijima H, Gautrin D, Malo J, Eidelman D, et al. Chlorine-induced injury to the airways in the mouse. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**168**:568–74.
- [96] Malo JL, L'Archevêque J, Castellanos L, Lavoie K, Ghezzi H, Maghni K. Long-term outcomes of acute irritant-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**179**:923–8.
- [97] Leroyer C, Malo J, Girard D, Dufour J, Gautrin D. Chronic rhinitis in workers at risk of RADS due to chlorine exposure. *Occup Environ Med* 1999;**56**:334–8.

Pour en savoir plus

Asthme professionnel : www.asthme.csst.qc.ca.

C. Lemiere (catherine.lemiere@umontreal.ca).

A. Cartier.

Service de pneumologie, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Université de Montréal, 5400, boulevard Gouin-Ouest, Montréal, QC H4J 1C5, Canada.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Lemiere C, Cartier A. Asthme professionnel avec et sans période de latence. *EMC - Pneumologie* 2016;13(2):1-10 [Article 6-039-V-10].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

[Cliquez ici](#)