

Allergologie-pneumologie professionnelle

Asthme aggravé par le travail

AUTEUR :

Pr C. Paris, Centre de consultation de pathologies professionnelles, CHRU de Nancy, Vandœuvre-Les-Nancy

L'asthme aggravé par le travail (AAT) est défini comme un asthme préexistant aux expositions professionnelles, mais dont l'évolution est influencée par celles-ci. Sa fréquence est globalement estimée à 20 % des sujets asthmatiques en activité. De nombreuses expositions professionnelles ont été identifiées comme pouvant être responsables, parmi lesquelles celles aux poussières inorganiques (chantiers de construction), aux produits de nettoyage, aux vapeurs d'acides ou de bases, aux solvants ou encore aux fumées de soudage ou d'oxydes métalliques. Certains allergènes, tels que les isocyanates ou encore des agents physiques (le froid, les efforts) sont également susceptibles d'aggraver un asthme préexistant.

Le diagnostic va reposer sur la mise en évidence d'une évolution des symptômes d'asthme en fonction des expositions professionnelles à ces irritants respiratoires.

Le pronostic des AAT semble être aussi péjoratif que celui des asthmes professionnels, en particulier en raison du retard habituel au diagnostic. Il est donc important que le médecin du travail soit particulièrement vigilant sur le repérage et le suivi des sujets concernés.

Il n'y a pas de données spécifiques sur la prévention des AAT, mais celle-ci répondra à la mise en œuvre des principes généraux de prévention visant à supprimer ou réduire les expositions aux irritants respiratoires professionnels.

MOTS CLÉS

Affection respiratoire / asthme

L'asthme aggravé par le travail (AAT) est habituellement défini comme un asthme préexistant aux expositions professionnelles, mais dont l'évolution des symptômes est influencée par celles-ci.

L'asthme est une affection respiratoire fréquente, qui touche aujourd'hui environ 8 % de la population active [1]. En France, interrogés lors de l'étude décennale santé de 2003, 4,4 % des adultes de plus de 15 ans ont rapporté avoir présenté une crise d'asthme dans les 12 derniers mois, et 4,6 % prendre un traitement pour cette affection, aboutissant à une prévalence estimée d'asthme actif de 6 % (5,7 à 6,4 %) [2]. Selon certaines études, l'incidence de l'asthme chez l'adulte serait en augmentation depuis quelques décennies [3,4].



Opération de nettoyage d'une chaudière industrielle

Les épisodes d'exacerbations d'un asthme actif sont des événements courants chez ces malades, qui peuvent toucher la moitié des individus chaque année. Il est estimé que 8,8 % de ces patients consulteront en urgence pour leur asthme et que 0,17 % seront hospitalisés pour la même raison [5, 6]. En France, le taux d'hospitalisation pour ce motif est de l'ordre de 3 pour 10 000 chez l'homme et de 5 pour 10 000 chez la femme, taux qui sont stables depuis 2004

[2]. La prévention de ces épisodes d'exacerbations est importante, car la sévérité des épisodes est associée à un déclin accéléré de la fonction respiratoire [6].

S'il existe de nombreux facteurs environnementaux associés à l'asthme [7], l'environnement professionnel est également un facteur de risque établi de l'asthme et il participe de manière importante à l'apparition de cette maladie. Plusieurs centaines d'agents ont ainsi été décrits à

l'origine d'asthme professionnel, que cela soit des agents chimiques ou biologiques [8, 9], et de nouvelles étiologies continuent à être régulièrement rapportées [10 à 12]. En 2003, l'ATS (*American Thoracic Society*) a estimé que près de 15 % des asthmes de l'adulte était dû au travail. Depuis, plusieurs études épidémiologiques ont rapporté que la fraction attribuable aux facteurs professionnels pouvait se situer entre 15 et 30 % pour les asthmes *de novo* de l'adulte [1, 13]. Depuis une dizaine d'années, l'attention s'est portée sur le rôle des expositions professionnelles sur l'évolution de l'asthme, et en particulier sur les exacerbations. Ainsi, à côté de l'asthme professionnel

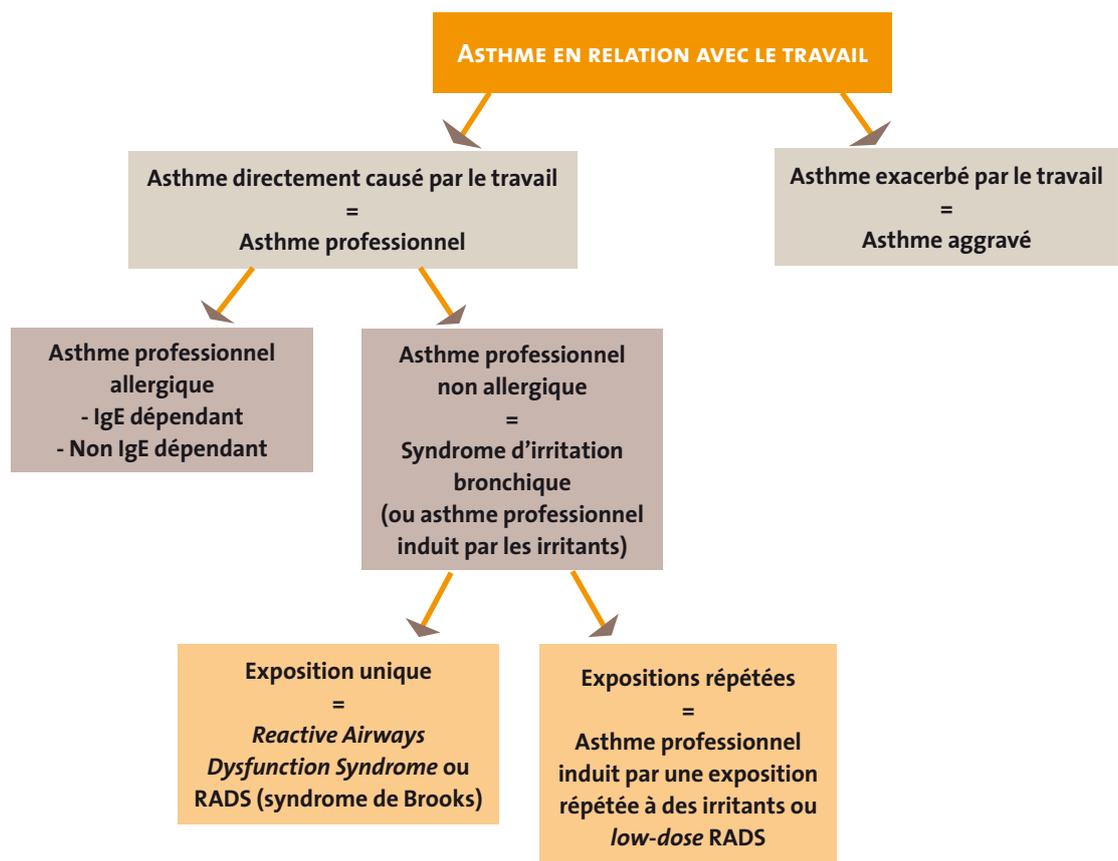
proprement dit, défini comme un asthme *de novo* apparu en relation directe avec un agent causal présent sur le lieu de travail, la notion d'asthme aggravé par le travail (« *work-exacerbated asthma* » ou « *work-aggravated asthma* ») s'est progressivement développée. Une nouvelle classification tenant compte de cette forme d'asthme a été proposée par Malo et al. [14], aboutissant au concept d'« asthme en relation avec le travail » et qui comporte donc l'asthme professionnel (AP) (ou asthme causé par le travail) d'un côté et l'asthme aggravé par le travail (AAT) (ou asthme exacerbé par le travail) de l'autre (figure 1).

Les premières données épidémiologiques s'intéressant spécifiquement à l'AAT ont rapidement montré que cette forme d'asthme était fréquente et, depuis, plusieurs travaux ont précisé ses caractéristiques, notamment en matière d'expositions professionnelles et de prévention [1, 16]. La définition de l'AAT a évolué au cours du temps et surtout varie en fonction du contexte clinique, épidémiologique ou médico-légal. Quatre critères ont été proposés en 2011 par l'ATS [1]:

- la présence d'un asthme préexistant dont l'apparition est antérieure aux circonstances de travail incriminées, ou simultané, c'est-à-dire survenant au décours de ces

↓ Figure 1

Classification de l'asthme en relation avec le travail, d'après Moscato et al. [15]



circonstances de travail, mais sans lien causal ;

- l'existence d'une rythmicité professionnelle qui peut être évaluée soit cliniquement sur les symptômes ou le traitement suivi, soit par l'étude de la fonction respiratoire, comme le suivi des débits expiratoires de pointe (DEP) par exemple ;

- l'existence d'une ou plusieurs expositions professionnelles susceptibles d'aggraver un asthme ;

- un diagnostic peu probable d'asthme professionnel.

Peu de travaux ont été consacrés en France à l'AAT et cette forme d'asthme reste relativement peu connue. Pourtant l'ATS souligne, dans un avis portant sur l'asthme professionnel, que les AAT sont probablement à l'origine de plus de conséquences sanitaires et de coûts que les AP eux-mêmes.

PHYSIOPATHOLOGIE

La grande majorité des études expérimentales sur les asthmes en relation avec le travail s'intéressent aux mécanismes immuno-allergiques IgE-dépendants [1]. De manière assez habituelle, ces études décrivent des mécanismes mettant en jeu des cytokines ou agents pro-inflammatoires de type Th₂, même si ces mécanismes sont plus souvent mis en évidence pour les asthmes aux agents de haut poids moléculaire que pour les asthmes aux agents de bas poids moléculaire [17].

Les travaux expérimentaux sur les mécanismes en jeu dans le syndrome d'irritation bronchique sont plus adaptés à l'étude des AAT, même si ces derniers sont plus souvent associés à des expositions répétées à de faibles doses d'irritants respiratoires qu'à une ou plusieurs expositions aiguës. Divers mécanismes peuvent être en

cause, impliquant des acteurs différents : cellules des terminaisons nerveuses, cellules épithéliales ou cellules impliquées dans les réactions immunologiques innées de type Th₁. Ainsi, l'inflammation neurogénique en réponse aux stimuli liés à la présence d'agents irritants aboutit à la modification de la perméabilité de la membrane cellulaire via les canaux TRP (*Transient Receptor Potential*) [18]. L'activation des cellules épithéliales, en réponse notamment au stress oxydant, conduit à l'activation de voies impliquant divers agents pro-inflammatoires tels que l'IL-8, ou encore, à la libération de TNF- α , autre agent pro-inflammatoire, via la mise en jeu des TLRs (*Toll-like receptors*). Ces mêmes agents pourront enfin être directement stimulés via l'activation des mécanismes immunologiques innés, impliquant également les TLRs et divers agents inflammatoires (IL-1, TNF- α ...). Tous ces mécanismes pourraient être ainsi impliqués de la même manière dans les AAT, même si leur exacte contribution n'est pas connue.

Il faut également noter que quelques études ont montré l'existence d'une interaction entre l'exposition à des irritants respiratoires (en particulier avec les gaz d'échappement de moteurs diesel) et la réponse immuno-allergique. Ainsi, l'exposition aux particules diesel dans un modèle murin de broncho-provocation à l'ovalbumine se traduit par une augmentation de la réponse éosinophilique [19].

Chez l'homme, plusieurs études ont montré, chez des sujets asthmatiques volontaires, des modifications des symptômes, de la fonction respiratoire ou de l'hyperréactivité bronchique non spécifique associées à une exposition à de faibles concentrations d'irritants variés (diesel, fumée de tabac, ozone...).

Les études spécifiques du milieu

professionnel, réalisées soit sur le lieu de travail soit au décours de tests de broncho-provocation réalistes, sont plus rares. De manière schématique, alors qu'une réaction éosinophilique est observée dans les AP, une réaction de type neutrophilique [20] ou une absence de réaction [1] sont plus souvent notées dans les AAT.

Toutefois, les mécanismes en cause dans les AAT restent encore peu explorés et de nouvelles études devraient apporter des éléments complémentaires dans les années à venir.

ÉPIDÉMIOLOGIE

PRÉVALENCE

Une des premières études à mentionner explicitement les asthmes aggravés par le travail est celle de Tarlo et al. en 1995 [21]. Représentant 609 demandes d'indemnités pour asthme professionnel reçues en Ontario entre 1984 et 1988, ces auteurs comparent les principales caractéristiques des AP proprement dit aux AAT. Une des premières informations importantes de ce travail, et à l'époque méconnue, est l'existence d'une prévalence équivalente des deux groupes (234 AAT et 235 AP), même si la population étudiée n'est pas représentative. Un antécédent d'asthme est rapporté chez 68 % des sujets présentant un AAT (vs 8 % chez ceux ayant un AP), mais cet asthme n'était plus symptomatique chez seulement 19 de ces sujets au début de l'exposition professionnelle incriminée. Les caractéristiques cliniques (symptômes, traitement, examen clinique) ne diffèrent pas entre les deux groupes, de même que la prévalence de l'amélioration des symptômes durant le week-end (65 % vs 70 %) ou les congés (81 % vs 88 %). En revanche,

les sujets présentant un AAT sont plus souvent exposés que les AP (67 % vs 4 %) à des agents irritants tels que les peintures, les vapeurs de solvants ou d'acides, l'ammoniac, et moins souvent exposés à des agents sensibilisants tels que les isocyanates ou la farine de blé par exemple. Dans 40 % des cas d'AAT, l'aggravation de l'asthme est associée à une exposition accidentelle ou à un pic d'exposition, pouvant alors faire discuter un syndrome d'irritation bronchique. De manière intéressante, la grande majorité des 70 sujets sans antécédent d'asthme et présentant un asthme aggravé sont exposés à des vapeurs d'acides ou de solvants, des fumées de soudage ou encore à des poussières inorganiques.

À la suite de ce travail, quelques études ont estimé de manière rétrospective la prévalence des AAT, à partir de données de centres spécialisés en pathologie professionnelle ou encore de registres. Ainsi, les données issues du programme américain de surveillance épidémiologique des risques professionnels (SENSOR ou *Sentinel Event Notification Systems for Occupational Risks*) font état d'une prévalence d'AAT de 14,5 % dans le Michigan et le New Jersey pour la période 1988-1992, de 19,1 % sur la période 1993-1995, incluant, outre les deux états précédents, la Californie et le Massachusetts [22]. Les données issues de centres spécialisés font en général état de prévalences plus importantes, entre 18 % et 49 % selon les études [23].

Une étude rétrospective [24], menée en 2000 par questionnaires auprès de 969 sujets asthmatiques en activité, note que 20,3 % des sujets présentent une aggravation au moins une fois par semaine et 5 % tous les jours ou presque.

En 2007, Henneberger réalise une des premières revues générales sur ce sujet [25]. Il recense alors 6 études, toutes publiées entre 2003 et 2007. Comme souvent dans ces revues, la définition de l'asthme, entre symptômes évocateurs d'asthme ou diagnostic médical d'une part, et la notion d'aggravation simplement rapportée par les sujets ou retenue après divers examens fonctionnels d'autre part, diffèrent entre les études, rendant difficile les comparaisons. Malgré ces limites, il ressort toutefois que la prévalence d'un asthme aggravé est estimée entre 13 % et 23 % de l'ensemble des sujets asthmatiques, et en particulier entre 25 % et 52 % des sujets asthmatiques ayant une activité professionnelle. De plus, la proportion d'AAT parmi les sujets présentant un asthme en relation avec le travail est estimée entre 36 % et 58 %. Ces études confirment alors que l'AAT est loin d'être négligeable, en particulier parmi les sujets asthmatiques ayant une activité professionnelle. Ainsi, Henneberger et al. [26] ont interrogé 598 adultes asthmatiques, dont 93 % ont une activité professionnelle. Ces auteurs quantifient de manière indépendante la probabilité d'exacerbations en relation avec le travail, ainsi que celle d'exposition à des agents sensibilisants ou irritants. Cent trente-six sujets, soit 23 %, rapportent une aggravation de leur asthme au travail dans les 7 derniers jours. En comparaison aux sujets asthmatiques sans exacerbation, ces sujets sont plus souvent des hommes (45 % vs 27 %, $p < 0,001$), mais ils ne présentent pas de différence significative en termes d'âge, de niveau d'éducation ou de statut tabagique. De même, une proportion équivalente de sujets présente un antécé-

dent d'asthme avant l'âge de 18 ans (58 % vs 62 %).

Une étude effectuée en population générale apporte également des éléments intéressants [27]. Un échantillon de 1 922 sujets, tirés au sort dans une cohorte de naissance (1978/79) et âgés de 23 à 25 ans, ont bénéficié d'un questionnaire issu de l'étude ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*), de spirométrie, d'un test à la méthacholine et de tests épicutanés. Parmi eux, 227 sujets présentent un asthme. La prévalence de l'asthme en relation avec le travail est estimée à 4,2 % soit 81 sujets dont 36 % présentent un asthme aggravé par le travail. En comparaison, la prévalence de l'asthme sans relation avec le travail est de 7,6 % (146 sujets) dans cette cohorte. Ainsi, les asthmes aggravés par le travail comptent pour près de 13 % des sujets asthmatiques de cette cohorte en population générale.

Une revue générale récente [1] répertorie cette fois 55 études, dont 12 renseignent sur la prévalence des AAT. Dans ce travail, la prévalence de cette pathologie est estimée entre 13 % et 38 % des sujets asthmatiques et entre 14 % et 58 % des sujets asthmatiques en activité professionnelle. Une fois de plus, ces importantes variations dans l'estimation de la prévalence sont en lien avec les définitions utilisées dans les études pour l'asthme et la caractérisation de son aggravation avec le travail. Toutefois, les études utilisant une définition plus rigoureuse notent une prévalence estimée d'AAT entre 14 % et 22 % des asthmatiques en général [16]. Les données les plus récentes confirment ces résultats. Lors d'une grande étude effectuée par téléphone auprès de 38 306 sujets adultes choisis aléatoirement dans

38 États américains, la prévalence de l'asthme a été estimée à 8,4 % (8,3 à 8,5 %), avec une prévalence maximale de 10,4 %, et l'AAT, parmi les sujets asthmatiques en activité, à 9 % (8,4 à 9,6 %) avec un maximum de 14,1 % [28].

Enfin, les différentes revues déjà citées rapportent quant à elles une prévalence médiane de 21,5 % parmi les sujets asthmatiques ayant une activité professionnelle. Il ressort de ces différentes études que l'AAT est, parmi les sujets adultes en activité, au moins aussi fréquent, voire plus, que l'AP proprement dit dont la prévalence est estimée à 15 % chez les sujets asthmatiques [29].

SECTEURS D'ACTIVITÉ ET PROFESSIONS CONCERNÉS

Certains secteurs d'activité semblent plus à risque que d'autres pour les AAT. Ainsi, dans leur étude basée sur les données SENSOR de 1993 à 1995, Goe et al. notent que les secteurs dans lesquels sont observées les prévalences les plus importantes sont les secteurs de la maintenance industrielle (40 % des cas), de la fabrication (22 %) et des services publics (16 %) [22].

Dans une étude basée sur des données d'accidents et de maladies professionnelles en Ontario [30], les secteurs les plus représentés sont ceux des services aux industries (13 % des cas), de l'éducation (16 %) et de la santé (18 %).

Quelques études se sont intéressées à la prévalence des AAT dans des secteurs d'activité particuliers, essentiellement les soignants et les personnels de l'enseignement. Ces études ont été menées, soit en raison de la présence de nombreux agents sensibilisants ou irritants dans ces milieux, comme

les produits de désinfection ou de nettoyage, soit du fait de la plus grande fréquence des AAT.

Arif et al. ont interrogé, à l'aide d'un questionnaire validé, 3 650 personnels soignants [31]. Dans cette étude, la prévalence de l'AAT parmi l'ensemble de la population est de 1,1 % alors que, dans la même population, celle de l'AP est estimée à 0,8 % (chez les femmes, ces prévalences sont de 1,3 et 1,1 % respectivement). Ainsi, dans cette étude, les AAT représentent plus de la moitié des cas d'asthmes en relation avec le travail.

Un autre travail s'est intéressé au secteur de l'éducation, toujours à partir des données SENSOR, sur la période 1993 à 2000 dans 4 États (Massachusetts, New Jersey, Californie et Michigan) [32]. Là encore une forte prévalence est retrouvée, avec 82 cas d'AAT sur 265 cas d'asthme, soit 30,9 %. À l'inverse, une étude réalisée parmi 517 boulangers industriels ne retrouve que 3 % d'AAT et 13 % d'AP [33], ce qui a été confirmé par une étude plus récente [34].

De la même manière, les professions les plus incriminées ont fait l'objet de quelques travaux. De façon cohérente avec les résultats ci-dessus, les professions les plus fréquemment rapportées sont les opérateurs de fabrication, les personnels soignants et les personnes employées dans les services aux industries [22]. Parmi les personnels soignants, les kinésithérapeutes respiratoires et les infirmières semblent les plus fréquemment représentés [31].

AGENTS EN CAUSE

De nombreuses études ont essayé de caractériser les agents pouvant être en cause dans les AAT [1, 16]. Il ressort plusieurs points principaux de ces travaux.



Travaux de soudure sous une chaudière industrielle

Les expositions aux irritants respiratoires, d'une manière générale, sont plus fréquentes chez les sujets présentant un AAT que celles à des allergènes respiratoires connus, même si celles-ci ne sont pas rares [21, 22]. Lemiere et al. comparent parmi une série clinique de 53 AAT et 67 AP prouvés par un test de broncho-provocation spécifique, les différentes expositions [20]. Il ressort de cette étude que les cas d'AAT sont significativement plus exposés que les AP aux fumées de combustion ou aux gaz d'échappement (OR 3,3 ; IC 95 % [1,1 à 11,4]), à la silice (OR 5,0 ; IC 95 % [1,2 à 29,3]) et aux solvants (OR 2,4 [1,1 à 5,4]), alors que les cas d'AP sont plus souvent exposés à des allergènes, en particulier les phanères d'animaux et les enzymes.

Toutefois, les expositions à des allergènes plus classiques (isocyanates, résines diverses, acrylates) sont également plus fréquemment retrouvées parmi les cas d'AAT que parmi les asthmes sans relation avec le travail. Les allergènes respiratoires les plus fréquents peuvent donc également aggraver un asthme, sans pour autant en être la cause.

Enfin, les expositions en cause dans les cas d'AAT sont très diverses,

même si certaines expositions semblent plus fréquentes que d'autres. Ainsi, Tarlo en 1995, rapporte que les expositions les plus fréquentes sont celles à des irritants tels que vapeurs d'acides, d'ammoniac, vapeurs de peintures ou de solvants, aldéhydes et fumées de soudage ou encore l'exposition au tabagisme passif [21]. Lemièr cite également les poussières inorganiques, dont la silice, ainsi que les allergènes respiratoires fréquents tels que les isocyanates ou les résines acryliques [20]. Les produits de nettoyage et de désinfection ainsi que l'exposition aux moisissures ou encore la pollution de l'air intérieur dans les bureaux sont également fréquemment mis en cause, en particulier parmi le personnel soignant ou de l'éducation [32], comme pouvant aggraver un asthme. Enfin, plusieurs études mentionnent que les facteurs en cause dans l'aggravation de l'asthme au travail ne sont pas uniquement chimiques ou organiques, mais peuvent également être physiques, en particulier l'effort ou le froid, ou encore psychologiques comme le stress, rejoignant en cela les facteurs de risque d'aggravation décrits chez les sujets asthmatiques sans relation avec le travail, mais facteurs qui peuvent également se retrouver en milieu de travail [16].

Le **tableau I** reprend les principaux agents rapportés à l'origine d'AAT.

FACTEURS DE RISQUE

Plusieurs études ont essayé de caractériser les facteurs de risque, en particulier socio-démographiques ou personnels, associés aux AAT. Ainsi, l'atopie n'apparaît pas être un facteur de risque d'AAT [33] chez les boulangers industriels (OR 1,23 ; IC 95 % [0,41-3,76]), résultat retrouvé également par d'autres auteurs [35, 36].

À l'inverse, d'autres auteurs rapportent que la présence d'une atopie constitue un facteur de risque d'AAT, mais que celle-ci n'est pas plus fréquente que dans le cas des AP [27, 37].

Toutefois, plusieurs études rapportent une prévalence plus importante de l'atopie ou des antécédents allergiques familiaux et personnels dans l'AAT que dans l'AP [22, 38, 39].

Ces divergences s'expliquent probablement par les définitions de l'AAT utilisées par ces auteurs, et en particulier la préexistence d'un asthme ou non, qui s'associe dans le premier cas à la présence d'antécédents allergiques.

Le tabagisme actif, à l'inverse du tabagisme passif mentionné plus haut, n'est pas associé à une aggra-

vation de l'asthme pour la majorité des auteurs [24, 27, 33, 36 à 38], certains auteurs retrouvant même une moins grande prévalence chez les sujets présentant un AAT [23, 40].

D'autres facteurs sont rapportés de manière plus inconstante, tels que les antécédents d'infections respiratoires de l'enfance [24, 33], un niveau d'éducation faible [27] ou encore le sexe masculin [25] ou, à l'inverse, le sexe féminin [22, 31, 40].

DIAGNOSTIC EN MILIEU DE TRAVAIL

Le diagnostic en milieu de travail d'un AAT va reposer sur la recherche des critères définissant l'AAT, à savoir l'existence d'un asthme ou son apparition, l'existence d'une

↓ Tableau I

➤ PRINCIPAUX AGENTS ÉTIOLOGIQUES DES AAT (d'après [16])

Catégorie d'agents	Exemples	Remarques
Exposition environnementale générale	Poussières, fumées, vapeurs, gaz, moisissures, sprays, agents chimiques connus pour être irritants, certains agents infectieux, parfums, produits de nettoyage (désinfectants, ammoniums quaternaires, amines...), poussières de bois, biocides, poussières de chantiers, vapeurs de peinture, tabagisme passif, agents alcalins...	Liste reprenant les agents généralement décrits dans les revues
Allergènes respiratoires	Tous les métiers avec une exposition connue à des allergènes, et en particulier les agents de nettoyage, les boulangers, les peintres, les travailleurs exposés aux enzymes...	Les allergènes respiratoires sont également capables d'entraîner une aggravation de l'asthme
Expositions complexes ou mixtes	Exposition environnementale générale en co-exposition avec des allergènes respiratoires (par exemple co-exposition aux poussières non spécifiques et aux isocyanates)	Situation la plus fréquente en milieu de travail, dont le diagnostic étiologique n'est pas simple
Agents environnementaux physiques	Variations ou valeurs extrêmes de la température et de l'humidité	Les sujets présentant une hyperréactivité bronchique peuvent être plus ou moins sensibles à ces environnements
Contraintes physiques professionnelles	Activité physique	Cas particulier de l'asthme d'effort
Autres facteurs professionnels	Environnements stressants	Le stress peut également être un facteur d'aggravation chez les sujets asthmatiques

rythmicité professionnelle et une exposition à des agents susceptibles d'entraîner une aggravation de l'asthme et, enfin, un diagnostic peu probable d'AP. Le diagnostic étiologique de l'asthme aggravé, et éventuellement celui de l'asthme lui-même, relèvera habituellement du diagnostic spécialisé.

DIAGNOSTIC POSITIF

La mise en évidence d'un asthme préexistant repose sur l'interrogatoire systématique du patient à la recherche d'antécédents allergiques familiaux ou personnels, la notion d'un asthme de l'enfance ou encore actif. Il importera de bien préciser la chronologie de l'asthme, celui-ci disparaissant souvent à l'adolescence pour réapparaître parfois à l'âge adulte. La notion d'un diagnostic d'asthme porté par un médecin, l'existence et la nature d'un traitement contre l'asthme devront également être recherchées et notées de manière systématique.

Un asthme *de novo* sera évoqué par le médecin du travail devant l'apparition d'une symptomatologie classique d'asthme avec crises de dyspnée paroxystique, typiquement nocturnes, accompagnées de sifflements parfois perçus par le patient ou l'entourage. Les crises de toux ou d'oppression thoracique, en fin de journée ou nocturnes, réveillant le patient, peuvent également constituer des symptômes équivalents d'un asthme. L'auscultation pourra éventuellement constater la présence de râles sibilants au moment de la crise, mais celle-ci peut être tout à fait normale en dehors des crises.

Il faut observer que les quelques études qui ont comparé la symptomatologie respiratoire des AAP aux AP n'ont pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes [26].

Dans cette démarche diagnostique, le médecin du travail peut s'aider de questionnaires standardisés utilisés dans l'asthme professionnel et qui présentent des sensibilités et spécificités acceptables [41]. Récemment, un auto-questionnaire a été finalisé et testé à la fois pour le diagnostic d'un AP ou d'un AAT, avec des critères tout à fait satisfaisants [42].

La notion d'aggravation diffère selon les études. La majorité d'entre elles utilisent l'auto-perception du sujet sur l'évolution de son asthme en fonction du travail, à l'aide de questions simples, utilisées dans le questionnaire déjà cité de Pralong et al. [42], telles que la présence de toux, de sifflements ou d'oppression thoracique sur les lieux de travail. D'autres critères peuvent toutefois être utilisés, comme la prise de médicaments de courte durée d'action au cours de la semaine ou du mois et, de manière plus spécifiques encore, les consultations non programmées auprès du médecin traitant pour l'asthme, ou le recours au service des urgences, voire l'hospitalisation pour crise d'asthme.

L'évaluation du contrôle de l'asthme par le médecin du travail à l'aide d'échelles validées comme l'ACT (*Asthma Control Test*) ([encadré 1 page suivante](#)), est également à recommander chez tous les sujets asthmatiques, qu'il y ait ou non une rythmicité professionnelle. La recherche de la rythmicité professionnelle sera évidemment essentielle, avec une diminution voire une disparition des symptômes, que cela soit pendant les week-ends ou les congés, ou toute autre circonstance entraînant une éviction du milieu de travail (formation, arrêt maladie pour une autre cause...). Toutefois, ces éléments recueillis à l'interrogatoire ne sont

pas toujours fiables. Une étude de Bolen et al. a en effet comparé ces différents critères à un enregistrement de trois semaines des DEP chez 95 sujets asthmatiques volontaires [44]. Sur la base des suivis de DEP, le diagnostic d'asthme aggravé a été retenu pour 13 sujets (soit 14 %) par trois experts indépendants. L'auto-perception d'une aggravation en lien avec le travail par les sujets eux-mêmes, comparée au suivi du DEP, présentait une sensibilité de 62 % et une spécificité de 54 %, la déclaration de prise médicamenteuse présentant une sensibilité équivalente (62 %) et une spécificité un peu supérieure (65 %). Dans les deux cas, les performances de ces critères cliniques restent toutefois faibles pour évaluer précisément la notion d'aggravation par le travail. Certains auteurs ont logiquement proposé d'utiliser le suivi de DEP pour rechercher un asthme aggravé par le travail [1].

La mesure répétée du DEP repose sur l'enregistrement pluriquotidien du DEP (le matin au lever, à la prise et fin de poste et au coucher, soit 4 mesures) pendant 4 à 6 semaines idéalement, dont au moins 2 semaines non travaillées. L'interprétation peut en être faite visuellement, avec un peu d'expérience, mais également en utilisant le site en ligne de OASYS II (www.occupationalasthma.com/oasys.aspx) qui permet une aide à l'interprétation informatisée, reposant en particulier sur la variation quotidienne du DEP (suspicion d'un asthme si la variation est supérieure à 20%) et le calcul du score OASYS II (en faveur d'un asthme professionnel quand il est supérieur ou égal à 2,5) [45].

Il n'existe toutefois pas de seuil décrit pour l'AAT. En effet, une seule étude identifiée a comparé le recueil de DEP parmi 19 sujets

↓ Encadré 1

L'ACT™ (ASTHMA CONTROL TEST)

L'ACT™ (*Asthma Control Test*) est un autoquestionnaire destiné aux personnes asthmatiques de plus de 12 ans ; il vise à apprécier le niveau de contrôle de leur maladie [43].

Il permet de quantifier, en 5 questions portant sur les 4 dernières semaines, à la fois les symptômes et l'adaptation à la vie quotidienne. Les réponses sont cotées de 1 à 5 et un score inférieur à 20 est considéré comme le reflet d'un mauvais contrôle de l'asthme.

○1. Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il gêné dans vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ? (1 : tout le temps, 2 : la plupart du temps, 3 : quelquefois, 4 : rarement, 5 : jamais)

○2. Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été essoufflé(e) ? (1 : plus d'une fois par jour ; 2 : 1 fois par jour ; 3 : 3 à 6 fois par semaine ; 4 : 1 ou 2 fois par semaine ; 5 : jamais)

○3. Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé pendant la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ? (1 : 4 nuits ou plus par semaine ; 2 : 2 à 3 nuits par semaine ; 3 : 1 nuit par semaine ; 4 : 1 ou 2 fois en tout ; 5 : jamais)

○4. Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple salbutamol) ? (1 : 3 fois par jour ou plus ; 2 : 1 ou 2 fois par jour ; 3 : 2 ou 3 fois par semaine ; 4 : 1 fois par semaine ou moins ; 5 : jamais)

○5. Comment évalueriez-vous votre asthme au cours des 4 dernières semaines ? (1 : pas contrôlé du tout ; 2 : très peu contrôlé ; 3 : un peu contrôlé ; 4 : bien contrôlé ; 5 : totalement contrôlé)

présentant un AP certain et 15 sujets un AAT [46]. La variation quotidienne du DEP était significativement différente entre la période au travail et la période en dehors, aussi bien chez les sujets ayant un AP (19,8 +/- 8,7 % vs 10,7 +/- 6,3 %, $p < 0,001$) que chez les sujets présentant un AAT (14,2 +/- 4,8 % vs 10,6 +/- 5,6 %, $p = 0,02$), et significativement plus importante chez les AP que chez les AAT ($p = 0,02$). Toutefois, les experts n'ont pu partager de manière satisfaisante les AP des AAT sur le seul examen visuel des courbes. Dans l'étude précédemment citée de Bolen et al. [44], les auteurs ont utilisé le système OASYS mais n'ont pas précisé de seuil de score discriminant.

L'utilisation du suivi de DEP apparaît donc utile, en complément de la constatation de symptômes

en relation avec le travail, pour mieux caractériser la variation quotidienne du DEP et objectiver les changements en fonction du travail, mais sa place dans le diagnostic de l'AAT en particulier reste à préciser. Il est à noter que la réalisation de cet enregistrement est sujet-dépendant et l'interprétation est parfois difficile, voire impossible, lorsque le test est mal réalisé (valeurs manquantes ou manifestation erronées, incompréhension...) ou lorsque les variations sont masquées par un traitement anti-asthmatique.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

La mise en évidence d'expositions sur le lieu de travail pouvant être à l'origine d'un asthme aggravé relève du rôle du médecin du travail. Une analyse systématique et

approfondie des fiches de données de sécurité (FDS) sera nécessaire pour dresser l'inventaire des substances allergisantes ou irritantes. L'étude de poste permettra de déterminer les tâches réalisées par le salarié, les conditions de mise en œuvre des produits, le risque d'inhalation, et d'estimer les caractéristiques de l'exposition : niveau, fréquence, existence de polyexpositions. Toutefois, la multiplicité des situations rapportées dans la littérature ne permet pas toujours au médecin du travail d'être très discriminant, un grand nombre de situations pouvant *in fine* être à l'origine d'un déséquilibre de l'asthme selon le niveau d'exposition, le degré d'hyperréactivité bronchique du sujet et les procédés industriels en cause.

De plus, des effets synergiques sur l'aggravation de l'asthme ont été rapportés en cas de co-expositions, par exemple au gaz d'échappement de moteur diesel et à un allergène, sur le plan expérimental [47, 48] ou en cas d'associations de facteurs de risque comme la pollution atmosphérique liée au trafic automobile et des facteurs personnels (exemple de l'obésité) chez des sujets asthmatiques [49].

DIAGNOSTIC SPÉCIALISÉ

DIAGNOSTIC POSITIF

Dans le cas d'un asthme *de novo*, le recours à une structure spécialisée (consultation de pneumologie ou de pathologies professionnelles) permet, dans un premier temps, de confirmer le diagnostic d'asthme. Les EFR peuvent objectiver un trouble obstructif réversible après inhalation de β_2 -mimétiques (+ 200 mL et + 12 % d'augmentation du VEMS ou volume expiratoire

maximum seconde), mais cet examen peut être tout à fait normal en dehors de la crise. Le diagnostic d'asthme nécessite alors de recourir au test de broncho-provocation non spécifique à la métacholine à la recherche d'une hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS). En cas de positivité, ce test permet d'affirmer l'existence d'une hyperréactivité bronchique qui, associée aux symptômes précédemment cités, signe le diagnostic d'asthme.

Si la fluctuation de la fonction respiratoire en fonction de l'activité professionnelle n'a pas été évaluée au préalable par le médecin du travail, la tenue d'un journal de DEP sera demandée au salarié selon les modalités décrites plus haut.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Dans un deuxième temps, si l'étude du poste de travail retrouve la présence d'un ou plusieurs allergènes respiratoires connus, associés à un ou plusieurs irritants respiratoires non spécifiques, il s'agit de distinguer un AAT d'un AP. Cette distinction ne peut être faite facilement sur les seuls critères cliniques ou le suivi de DEP.

Il a été rapporté, dans une petite série de 21 AAT et 29 AP, que les symptômes cliniques, aussi bien ORL que respiratoires, ne différaient pas entre les sujets présentant un AP et ceux atteints d'un AAT [50]. Même en cas d'asthme préexistant, la description d'une aggravation de l'asthme en présence d'allergènes connus, nécessite également la recherche d'un AP, la présence d'un asthme allergique habituel n'excluant pas l'apparition secondaire d'un authentique AP. Le diagnostic ne pourra être fait qu'à partir d'un test de broncho-provocation réaliste au produit suspect d'être à l'origine d'un asthme profession-

nel qui, s'il est négatif, permettra d'éliminer avec un certain degré de certitude le diagnostic d'AP [51].

Une alternative à ce test est la réalisation de test de broncho-provocation non spécifique à la métacholine, pendant et après une éviction du travail, en pratique d'au moins 14 jours. Une modification de deux paliers ou plus de la dose nécessaire pour avoir un test positif (baisse de 20 % du VEMS) entre les deux situations d'exposition est habituellement retenue comme en faveur de l'existence d'un AP. Ce même seuil, en cas de négativité, pourrait être appliqué pour éliminer un AP et retenir le diagnostic d'AAT. Toutefois, il ne semble pas y avoir d'étude qui se soit attachée à décrire la sensibilité et la spécificité d'un tel seuil en cas d'AAT.

D'autres tests ont été proposés pour tenter de mieux distinguer un AP d'un AAT. Un auteur a récemment proposé d'utiliser l'analyse des condensats de l'air exhalé pour distinguer un AP d'un AAT [52]. En effet, Sanchez-Vidaurre et al. ont observé une diminution significative du pH des condensats de l'air exhalé après un test de broncho-provocation réaliste négatif chez 14 sujets présentant un AAT, en comparaison à 66 sujets présentant un AP confirmé par un test de broncho-provocation, où aucune modification n'est rapportée. Une diminution de 0,4 unités de pH après un test de broncho-provocation est ainsi associée à une sensibilité de 79 % (IC 95 % [49 à 94]) et une spécificité de 100 % (IC 95 % [68 à 100]) pour le diagnostic d'AAT. La signification d'un tel résultat n'est pour l'instant pas connue. La mise en évidence du caractère non-éosinophilique de l'expectoration induite dans l'AAT, en comparaison avec l'AP, semble

également un critère discriminant entre les deux formes cliniques [20]. Toutefois, les critères de sensibilité et spécificité d'un tel test pour le diagnostic d'un AAT ne sont pas connus actuellement.

Le principal diagnostic différentiel est le syndrome d'irritation bronchique (encore appelé RADS ou *Reactive Airways Dysfunction Syndrome* dans sa forme aiguë). Dans le cas typique, l'apparition d'un asthme au décours d'une exposition aiguë, le plus souvent accidentelle, à un irritant respiratoire majeur ou à des concentrations importantes d'un irritant, avec un asthme persistant au-delà de trois mois, permet facilement le diagnostic. Toutefois, la répétition d'expositions moins intenses à des irritants respiratoires a également été décrit comme pouvant être à l'origine de « *low-dose RADS* » [53]. Dans ce dernier cas, la distinction entre un syndrome d'irritation bronchique, pour lequel l'exposition professionnelle unique à un agent irritant, ou sa répétition, est à l'origine de l'asthme, et un asthme *de novo* aggravé par le travail, dans lequel la même exposition *a minima* à un agent irritant, mais sans notion de répétition d'épisodes de surexposition, n'est à l'origine que de l'aggravation des symptômes, peut être difficile cliniquement [20].

ÉVOLUTION ET IMPACT

Plusieurs études se sont attachées à décrire les profils cliniques, en particulier en termes de sévérité, des AAT et leur évolution.

Lernière et al. en 2007 [37] relèvent ainsi que les sujets souffrant d'un asthme en relation avec le travail consultent plus souvent que ceux

présentant un asthme sans relation avec le travail (ASRT) et sont également plus souvent hospitalisés. Comparant spécifiquement les AAT avec les AP, ces auteurs montrent que les AAT ne sont pas moins sévères que les AP, avec une fréquence de consultation pour asthme, ou de consultation aux urgences du même ordre de grandeur, le taux d'hospitalisation étant même plus important chez les AAT, sans que cette différence ne soit toutefois significative. En comparant trois groupes d'asthmatiques (AAT, AP et ASRT), les auteurs notent une sévérité plus importante de l'asthme dans le groupe des AAT et des AP par rapport aux ASRT, alors qu'il n'y a pas de différence observée entre les deux groupes d'AAT et d'AP. Ils rapportent également une consommation plus importante de corticoïdes inhalés dans ces deux groupes par rapport aux ASRT. Miedenger et al. rapportent de manière équivalente que les AAT, en comparaison aux AP, ont la même fréquence de symptômes respiratoires et une qualité de vie altérée de la même façon [50].

Moullec et al. notent dans leur étude prospective un retentissement psychologique identique chez les deux groupes [54].

Il ressort de ces études que les AAT présentent, d'une manière générale, un profil de sévérité équivalent à celui des AP et plus défavorable que les asthmes tout venant. Lemièrre et al. soulignent également que le coût associé à ces types d'asthme serait 10 fois plus important que celui des asthmes sans relation avec le travail [20].

Quelques études, enfin, se sont intéressées à l'impact sociologique de ces asthmes et à leur évolution après éviction. Comparant l'évolution chez 86 AP et 71 AAT, Larbanois et al. rapportent que le pourcen-

tage de sujets ayant perdu leur emploi (46 % vs 38 % respectivement) ou ayant subi une baisse de leur revenu (59 % vs 62 %) est identique entre les deux groupes après un suivi moyen de 43 mois [55]. Ce résultat est retrouvé par d'autres auteurs [38, 56] mais semble toutefois variable d'une étude à l'autre [1]. Concernant l'évolution après éviction, plusieurs études [20, 37] rapportent une amélioration partielle de la fonction respiratoire chez les AP, qui n'est pas retrouvée chez les AAT. L'hypothèse avancée pour expliquer ce constat est le retard habituel au diagnostic de l'AAT.

PRÉVENTION

PRÉVENTION TECHNIQUE

● Prévention collective

Il n'y a pas de données spécifiques en termes de prévention des AAT. Elle repose donc sur les principes généraux de prévention de l'asthme professionnel [57]. La substitution des produits allergisants ou irritants doit être systématiquement envisagée lorsqu'elle est possible. La réduction de l'exposition atmosphérique à des irritants respiratoires non spécifiques par la limitation de l'émission, comme par exemple le bannissement des sprays ou le remplacement de produits sous forme de poudre par des gels (exemple des produits de décoloration), est évidemment la priorité. Les mesures de prévention collective (capotage de certaines machines, aspiration à la source, ventilation générale...) visent à diminuer les niveaux d'exposition, ce qui permet *a priori* de limiter les effets d'irritation des voies aériennes. Il est toutefois important de noter que le respect des VLEP peut être mis en défaut en termes de pré-

vention au regard de la population sensible que représentent les sujets asthmatiques.

● Prévention individuelle

La prévention individuelle peut parfois être utile en cas d'exposition à des irritants respiratoires limitée dans le temps du fait d'un procédé particulier. Chez un sujet asthmatique, une surveillance stricte de l'efficacité et de la tolérance d'un appareil de protection respiratoire par un suivi des symptômes et du DEP est nécessaire.

PRÉVENTION MÉDICALE

La prévention médicale des AAT va se concentrer sur le repérage des sujets asthmatiques dont la maladie est influencée par les conditions de travail.

Deux types d'outils sont particulièrement utiles dans ce cadre. Il s'agit, dans un premier temps, de l'évaluation du contrôle de l'asthme, à partir d'échelles validées, comme l'ACT (*encadré 1*). Si ce type de questionnaires ne prend pas en compte la relation au travail, l'existence d'un asthme insuffisamment contrôlé doit amener à modifier la prise en charge thérapeutique, si nécessaire, et à s'interroger sur les conditions de travail éventuellement favorisant de ce déséquilibre.

L'utilisation de questionnaires standardisés de symptômes respiratoires, axés sur la recherche d'une rythmicité professionnelle, constitue un deuxième type d'outils [42]. L'utilisation de mesures itératives du DEP constitue également un appoint utile chez un sujet asthmatique, à la fois pour évaluer son contrôle (variabilité quotidienne inférieure à 20 %) et l'existence d'une rythmicité professionnelle. Comme cela a été évoqué au préalable, la mesure des DEP est dépen-

dante de la volonté du sujet à réaliser correctement ces tests, ce qui peut constituer une limite importante. La réalisation d'une simple courbe débit-volume n'est pas suffisante non plus pour dépister un AAT, les EFR pouvant être normales en dehors des crises d'asthme. La question de l'aptitude est particulièrement difficile chez ces sujets. En effet, même s'il est habituellement considéré que ces sujets sont plus facilement sensibles à l'adaptation de leur traitement ou à la prévention technique des expositions que les sujets ayant un AP [35], les quelques études décrites ci-dessus montrent que l'insuffisance de prise en charge et le retard au diagnostic peuvent avoir un impact péjoratif sur l'évo-

lution de ces asthmes. Indépendamment du renforcement de la prévention technique, une surveillance médicale rapprochée, en collaboration avec le pneumologue traitant ou un centre de consultations de pathologies professionnelles est alors recommandée, afin d'apporter, au cas par cas, la prise en charge la plus adaptée avec un contrôle satisfaisant de l'asthme. Toutefois, la décision d'éviction du milieu professionnel ne pourra pas toujours être évitée.

RÉPARATION

Le diagnostic d'AAT ne figure notamment dans aucun tableau de maladie professionnelle du régime général ou agricole. Toutefois, en

cas d'asthme objectivé par des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) récidivant en cas de nouvelle exposition au risque, si les expositions au poste de travail aggravant l'asthme sont mentionnées dans un tableau réparant cette affection, une déclaration en maladie professionnelle peut être faite.

En cas d'exposition aiguë ou sub-aiguë, ainsi qu'en cas de déclenchement d'une crise d'asthme sur le lieu de travail, une prise en charge en AT peut être demandée.

POINTS À RETENIR

- **L'asthme aggravé au travail (AAT) est défini comme un asthme préexistant aux expositions professionnelles actuelles, mais dont l'évolution des symptômes est influencée par celles-ci. L'apparition de l'asthme peut être contemporaine de ces expositions, mais sans lien causal.**
- **La prévalence de l'AAT est estimée, en moyenne, à un peu plus de 20 % des sujets asthmatiques au travail, soit aussi fréquente que l'asthme professionnel (AP).**
- **Les expositions professionnelles à l'origine de ces aggravations sont nombreuses : les vapeurs de bases ou d'acides, les poussières inorganiques (chantiers de construction), les vapeurs de peinture, les agents de nettoyage ou de désinfection, voire la pollution de l'air intérieur.**
- **Certains allergènes respiratoires, comme les isocyanates ou les poussières de bois, peuvent également être à l'origine d'une aggravation d'un asthme, sans mécanisme allergique en cause.**
- **Le secteur de la construction, de la maintenance industrielle, les services aux entreprises ou encore les services de soins sont parmi les plus touchés par les AAT et diffèrent de ceux habituellement touchés par l'AP.**
- **Les professions incriminées sont en cohérence avec ces secteurs, comme les agents de maintenance, le personnel de nettoyage ou de santé.**
- **Le diagnostic de l'AAT en milieu de travail repose sur le diagnostic de l'asthme, l'existence d'une rythmicité professionnelle et la mise en évidence d'agents irritants sur le lieu de travail.**
- **Le médecin du travail pourra s'aider utilement pour ce diagnostic de questionnaires standardisés pour évaluer la rythmicité professionnelle et pour évaluer le contrôle de l'asthme. L'enregistrement répété de la mesure du débit de pointe peut également être utile.**
- **Les quelques études disponibles montrent que l'AAT serait au moins aussi sévère que l'AP, voire plus en cas de retard de diagnostic.**
- **La prévention technique collective doit être privilégiée afin de supprimer ou réduire les expositions aux irritants respiratoires.**

BIBLIOGRAPHIE PAGES SUIVANTES



BIBLIOGRAPHIE

- 1 | HENNEBERGER PK, REDLICH CA, CALLAHAN DB, HARBER P ET AL. - An official american thoracic society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184 (3) : 368-78.
- 2 | DELMAS MC, FUHRMAN C - L'asthme en France : synthèses des données épidémiologiques descriptives. *Rev Mal Respir.* 2010; 27 (2) : 108-09.
- 3 | EAGAN TM, BRØGGER JC, EIDE GE, BAKKE PS - The incidence of adult asthma: a review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005; 9 (6) : 603-12.
- 4 | MALO JL, TARLO SM, SASTRE J, MARTIN J ET AL. - An official American Thoracic Society Workshop Report: presentations and discussion of the fifth Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace. Comparisons between asthma in the workplace and non-work-related asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12 (7) : S99-S110.
- 5 | MOORMAN JE, RUDD RA, JOHNSON CA, KING M ET AL. - National surveillance for asthma--United States, 1980-2004. *MMWR Surveill Summ.* 2007; 56 (8) : 1-54.
- 6 | O'BYRNE PM, PEDERSEN S, LAMM CJ, TAN WC ET AL. - Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179 (1) : 19-24.
- 7 | ANTO JM - Recent advances in the epidemiologic investigation of risk factors for asthma: a review of the 2011 literature. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012; 12 (3) : 192-200.
- 8 | Agents causant de l'asthme professionnel et références pertinentes. Commission de la santé et de la sécurité du travail (CSST), 2014 (www.ashme.csst.qc.ca/document/Info_Med/IdCauses/Bernstein/AgentsFran%C3%A7ais.pdf).
- 9 | ROSENMAN KD, BECKETT WS - Web based listing of agents associated with new onset work-related asthma. *Respir Med.* 2015; 109 (5) : 625-31.
- 10 | LEMIERE C, AMEILLE J, BOSCHETTO P, LABRECQUE M ET AL. - Occupational asthma: new deleterious agents at the workplace. *Clin Chest Med.* 2012; 33 (3) : 519-30.
- 11 | POUSSEL M, PENVEN E, RICHARD C, JACQUENET S ET AL. - Occupational asthma to "the miracle tree" (*Moringa oleifera*): first description. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015; 3 (5) : 813-14.
- 12 | PRALONG JA, CARTIER A, VANDENPLAS O, LABRECQUE M - Occupational asthma: new low-molecular-weight causal agents, 2000-2010. *J Allergy (Cairo).* 2012; 2012 : 1-11.
- 13 | KARIJAINEN A, KURPPA K, MARTIKAINEN R, KLAUKKA T ET AL. - Work is related to a substantial portion of adult-onset asthma incidence in the Finnish population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164 (4) : 565-68.
- 14 | MALO JL, VANDENPLAS O - Definitions and classification of work-related asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011; 31 (4) : 645-62.
- 15 | MOSCATO G, PALA G, BARNIG C, DE BLAY F ET AL. - EAACI consensus statement for investigation of work-related asthma in non-specialized centres. *Allergy.* 2012; 67 (4) : 491-501.
- 16 | FISHWICK D - Work aggravated asthma; a review of the recent evidence. *Br Med Bull.* 2014; 110 (1) : 77-88.
- 17 | MAPP CE, BOSCHETTO P, MAESTRELLI P, FABBRI LM - Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172 (3) : 280-305.
- 18 | SONG MY, MAKINO A, YUAN JX - Role of reactive oxygen species and redox in regulating the function of transient receptor potential channels. *Antioxid Redox Signal.* 2011; 15 (6) : 1549-65.
- 19 | HASHIMOTO K, ISHII Y, UCHIDA Y, KIMURA T ET AL. - Exposure to diesel exhaust exacerbates allergen-induced airway responses in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164 (10 Pt 1) : 1957-63.
- 20 | LEMIERE C, BOULET LP, CHABOUILLEZ S, FORGET A ET AL. - Work-exacerbated asthma and occupational asthma: do they really differ? *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131 (3) : 704-10.
- 21 | TARLO SM, LISS G, COREY P, BRODER I - A workers' compensation claim population for occupational asthma. Comparison of subgroups. *Chest.* 1995; 107 (3) : 634-41.
- 22 | GOE SK, HENNEBERGER PK, REILLY MJ, ROSENMAN KD ET AL. - A descriptive study of work aggravated asthma. *Occup Environ Med.* 2004; 61 (6) : 512-17.
- 23 | TARLO SM, LEUNG K, BRODER I, SILVERMAN F ET AL. - Asthmatic subjects symptomatically worse at work: prevalence and characterization among a general asthma clinic population. *Chest.* 2000; 118 (5) : 1309-14.
- 24 | SAARINEN K, KARIJAINEN A, MARTIKAINEN R, UUTTI J ET AL. - Prevalence of work-aggravated symptoms in clinically established asthma. *Eur Respir J.* 2003; 22 (2) : 305-09.
- 25 | HENNEBERGER PK - Work-exacerbated asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007; 7 (2) : 146-51.
- 26 | HENNEBERGER PK, DERK SJ, SAMA SR, BOYLSTEIN RJ ET AL. - The frequency of workplace exacerbation among health maintenance organisation members with asthma. *Occup Environ Med.* 2006; 63 (8) : 551-57.
- 27 | CALDEIRA RD, BETTIOL H, BARBIERI MA, TERRA-FILHO J ET AL. - Prevalence and risk factors for work related asthma in young adults. *Occup Environ Med.* 2006; 63 (10) : 694-99.
- 28 | Work-related asthma -38 states and District of Columbia, 2006-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012; 61 (20) : 375-78.
- 29 | BALMES J, BECKLAKE M, BLANC P, HENNEBERGER P ET AL. - American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167 (5) : 787-97.
- 30 | LIM T, LISS GM, VERNICH L, BUYANTSEVA L ET AL. - Work-exacerbated asthma in a workers' compensation population. *Occup Med (Lond).* 2014; 64 (3) : 206-10.
- 31 | ARIF AA, DELCLOS GL - Association between cleaning-related chemicals and work-related asthma and asthma symptoms among healthcare professionals. *Occup Environ Med.* 2012; 69 (1) : 35-40.
- 32 | MAZUREK JM, FILIOS M, WILLIS R, ROSENMAN KD ET AL. - Work-related asthma in the educational services industry: California, Massachusetts, Michigan, and New Jersey, 1993-2000. *Am J Ind Med.* 2008; 51 (1) : 47-59.

- 33 | BAATJES R, LOPATA AL, SANDER I, RAULF-HEIMSOOTH M ET AL. - Determinants of asthma phenotypes in supermarket bakery workers. *Eur Respir J*. 2009 ; 34 (4) : 825-33.
- 34 | WISZNIEWSKA M, WALUSIAK-SKORUPA J - Diagnosis and frequency of work-exacerbated asthma among bakers. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013 ; 111 (5) : 370-75.
- 35 | BAUR X, SIGSGAARD T, AASEN TB, BURGE PS ET AL. - Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J*. 2012 ; 39 (3) : 529-45.
- 36 | MUÑOZ X, CRUZ MJ, BUSTAMANTE V, LOPEZ-CAMPOS JL ET AL. - Work-related asthma: diagnosis and prognosis of immunological occupational asthma and work-exacerbated asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014 ; 24 (6) : 396-405.
- 37 | LEMIERE C, FORGET A, DUFOUR MH, BOULET LP ET AL. - Characteristics and medical resource use of asthmatic subjects with and without work-related asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 ; 120 (6) : 1354-59.
- 38 | KARVALA K, UTTI J, LUUKKONEN R, NORDMAN H - Quality of life of patients with asthma related to damp and moldy work environments. *Scand J Work Environ Health*. 2013 ; 39 (1) : 96-105.
- 39 | SINGH T, BELLO B, JEEBHAY MF - Risk factors associated with asthma phenotypes in dental healthcare workers. *Am J Ind Med*. 2013 ; 56 (1) : 90-99.
- 40 | SANTOS MS, JUNG H, PEYROVI J, LOU W ET AL. - Occupational asthma and work-exacerbated asthma: factors associated with time to diagnostic steps. *Chest*. 2007 ; 131 (6) : 1768-75.
- 41 | VANDENPLAS O, GHEZZO H, MUÑOZ X, MOSCATO G ET AL. - What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma? *Eur Respir J*. 2005 ; 26 (6) : 1056-63.
- 42 | PRALONG JA, MOULLEC G, DORRIBO V, LEMIERE C ET AL. - Secondary prevention of work-exacerbated asthma: evaluation of the questionnaire prediction model. *J Occup Environ Med*. 2014 ; 56 (7) : 55-57.
- 43 | NATHAN RA, SORKNESS CA, KOSINSKI M, SCHATZ M ET AL. - Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 ; 113 (1) : 59-65.
- 44 | BOLEN AR, HENNEBERGER PK, LIANG X, SAMA SR ET AL. - The validation of work-related self-reported asthma exacerbation. *Occup Environ Med*. 2007 ; 64 (5) : 343-48.
- 45 | GANNON PF, NEWTON DT, BELCHER J, PANTIN CF ET AL. - Development of OASYS-2: a system for the analysis of serial measurement of peak expiratory flow in workers with suspected occupational asthma. *Thorax*. 1996 ; 51 (5) : 484-89.
- 46 | CHIRY S, CARTIER A, MALO JL, TARLO SM ET AL. - Comparison of peak expiratory flow variability between workers with work-exacerbated asthma and occupational asthma. *Chest*. 2007 ; 132 (2) : 483-88.
- 47 | BRANDT EB, BIAGINI MYERS JM, ACCIANI TH, RYAN PH ET AL. - Exposure to allergen and diesel exhaust particles potentiates secondary allergen-specific memory responses, promoting asthma susceptibility. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 ; 136 (2) : 295-303.
- 48 | KIM J, NATARAJAN S, VAICKUS LJ, BOUCHARD JC ET AL. - Diesel exhaust particulates exacerbate asthma-like inflammation by increasing CXC chemokines. *Am J Pathol*. 2011 ; 179 (6) : 2730-39.
- 49 | JUNG KH, PERZANOWSKI M, RUNDLE A, MOORS K ET AL. - Polycyclic aromatic hydrocarbon exposure, obesity and childhood asthma in an urban cohort. *Environ Res*. 2014 ; 128 : 35-41.
- 50 | MIEDINGER D, GAUTRIN D, CASTANO R - Upper airway symptoms among workers with work-related respiratory complaints. *Occup Med (Lond)*. 2012 ; 62 (6) : 427-34.
- 51 | CARTIER A, SASTRE J - Clinical assessment of occupational asthma and its differential diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011 ; 31 (4) : 717-28.
- 52 | SÁNCHEZ-VIDAURRE S, CRUZ MJ, GÓMEZ-OLLÉS S, MORELL F ET AL. - Diagnostic utility of exhaled breath condensate analysis in conjunction with specific inhalation challenge in individuals with suspected work-related asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012 ; 108 (3) : 151-56.
- 53 | VANDENPLAS O, WISZNIEWSKA M, RAULF M, DE BLAY F ET AL. - EAACI position paper: irritant-induced asthma. *Allergy*. 2014 ; 69 (9) : 1141-53.
- 54 | MOULLEC G, LAVOIE KL, MALO JL, GAUTRIN D ET AL. - Long-term socioprofessional and psychological status in workers investigated for occupational asthma in quebec. *J Occup Environ Med*. 2013 ; 55 (9) : 1052-64.
- 55 | LARBANOIS A, JAMART J, DELWICHE JP, VANDENPLAS O - Socioeconomic outcome of subjects experiencing asthma symptoms at work. *Eur Respir J*. 2002 ; 19 (6) : 1107-13.
- 56 | PELISSIER S, CHABOLLEZ S, TÉOLIS L, LEMIERE C - Outcome of subjects diagnosed with occupational asthma and work-aggravated asthma after removal from exposure. *J Occup Environ Med*. 2006 ; 48 (7) : 656-59.
- 57 | NIKOLOVA-PAVAGEAU N, HEDELIN G, DELÉPINE A, SHETTLE J - L'asthme professionnel. 2^e édition. Le point des connaissances sur... ED 5025. Paris : INRS ; 2015 : 4 p.