



Asthme professionnel et syndrome d'HR des voies aériennes

Lyon (visio), le 13/06/2024



Gilles Devouassoux

Service de Pneumologie, Hôpital de la Croix-Rousse
Hospices Civils de Lyon
Faculté de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux
& EA 7426

Liens d'intérêts

Consultants

Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Mundi Pharma, Novartis Pharma, Vivisol, Sanofi, ALK, Menarini.

Participation à des réunions médicales

AGIR adom, ALK, Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, CIPLA, GSK, Meda, MSD, Novartis Pharma, Orkyn, SANOFI, Takeda, TEVA.

Essais thérapeutiques (investigateur/coordonnateur)

AB Science, ALK, Amgen, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Gossamer, GSK, Lilly, Novartis Pharma, Roche, SANOFI, TEVA, Vitalair, Zambon.

Bourses de recherche

Agir adom, ALLP, Chiesi, GSK, MSD, Novartis Pharma, Orkyn, Takeda, Vivisol.

Introduction: Asthme professionnel (AP)

Une (ou la) des plus fréquentes pathologies respiratoires d'origine professionnelle

Impliqué dans 10-15% des asthmes

Conséquences médicales et socio-économiques ++

Modèle d'étude de l'asthme

Interventions génétiques et environnementales

Clinique précise

Agent identifié

Physiopathologie similaire

Analyse de son histoire naturelle

Evolution

Statut avant exposition (allergique)

Intérêt du diagnostic précoce

Impacts thérapeutique du contrôle environnemental

AP de quoi s'agit-il ?

Définition(s): Pas si simple...

Relation entre exposition au travail et asthme ++

Importance de l'identification d'un agent causal spécifique (du travail)

« Asthme déclenché par une exposition professionnelle »

(ATS 2004)

« Obstruction bronchique et/ou HRB associées à des causes ou conditions professionnelles »

(consensus ACCP 1995)

Deux grands types

Avec période de latence (déterminisme immunologique)

IgE dépendant démontré (HPM ++)

IgE dépendant non ou incompletement démontré (BPM ++)

Sans période de latence (non immunologique)

« irritant-induced asthma »

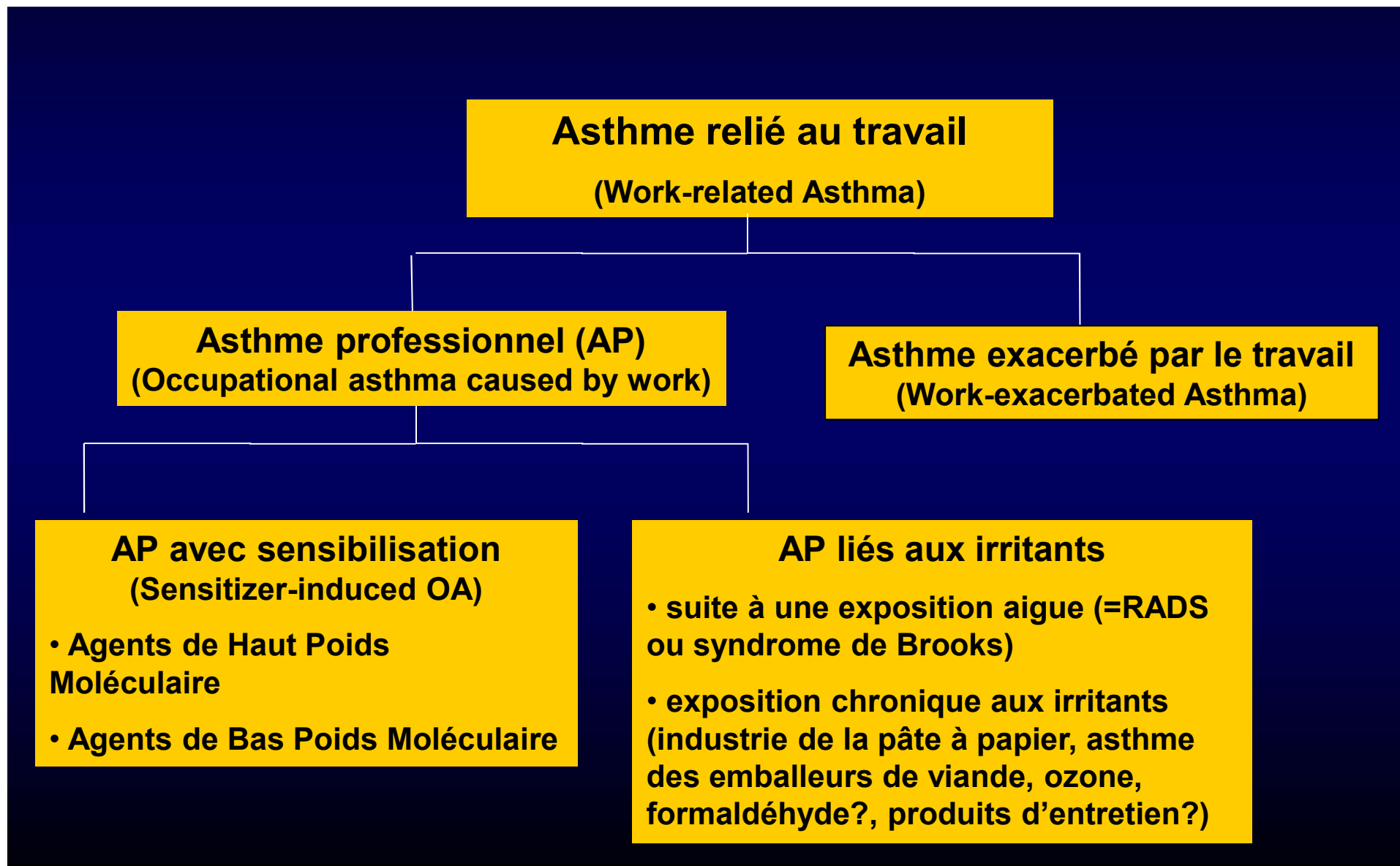
« reactive airway dysfunction syndrome »

Nombreuses situations « borderline »

- 1) Asthme aggravé par le travail
Asthme préexistant
Exacerbé par le travail (fumée, irritants, température, exercice...)
- 2) ANP qui développe un AP véritable
- 3) AP responsable d'un asthme de novo : AP « pure »
- 4) Irritant-induced asthma: Expositions souvent multiples et faibles
RADS (reactive airway dysfunction syndrome): Intense et unique
→ acute ou sudden onset irritant-induced asthma
(Vandenplas, ERJ 2003)
- 5) Situations « asthma-like »: (composés organiques...)
AP sans latence, première exposition, symptômes systémiques
HRB transitoire, inflammation bronchique neutrophilique
- 6) Bronchite à éosinophile: (acrylate, spores, latex, résines époxy...)
Toux chronique, éosinophilie bronchique
pas d'obstruction bronchique, pas d'HRB
Précurseur d'un asthme ??

Asthme relié au travail

(ACCP Consensus Statement CHEST 2008)



Caractéristiques des principales entités

Caractéristiques	AP «immunologique»	Irritant-induced AP	Aggravé / travail
Symptômes d'asthme Début des symptômes	OUI Pdt vie prof.	OUI 24h post expo.	OUI Avt ou pdt vie prof
Lien avec le travail	Présent au travail et amélioration en congé	Symptômes > 12 sem Attention nelle expo !!	Aggravation au travail
Autres	Agent identifié	Pas d'ATCD asthme	Facteurs aggravants: froid, particules, exercice...
EFR DEP, symptômes et besoins méd Méthacholine	TVO réversible 12% Présent au travail HRB augmentée au travail	Idem Pas de modification HRB présente et non modifiée par le travail	Idem Aggravation au travail HRB présente et non modifiée par travail
Challenge spécifique Test immunologique Expectoration induite	+ +, IgE dépendant Eo et ECP augmentés au travail	Pas réalisable - ND	Pas réalisable - Eo stable, variable
Evaluation de l'exposition	Analyse du poste et expo +++	Analyse poste et expo intense et ponctuelle à un irritant	Analyse poste et expo à des facteurs aggravants

Principaux agents sensibilisants

Haut Poids Moléculaire (HPM)

- **Protéines végétales (latex, céréales, etc)**
- **Protéines animales (animaux de laboratoires ou d'élevage)**
- **Moisissures**
- **Acariens de stockage**
- **Enzymes**

Bas Poids Moléculaire (BPM)

- Métaux
- Isocyanates
- Anhydrides d'acides
- Acrylates
- Aldehydes
- Colophane
- Colorants
- Persulfates
- Amines

Agents en cause et poste de travail à risque (1)

Liste de plus de 300/400 chimiques naturels ou synthétiques « classiques » d'AP

www.asmanet.com; www.asthme.csst.qc.ca

A titre d'exemple des situations très fréquentes:

Isocyanate	peintres, automobile, isolation, polyuréthanes...
Poussières de bois	forestiers (OR 6), charpentiers...
Anhydrides	industrie du plastique
Epoxy	automobiles...
Animaux, plantes, insectes	fermiers... tech labo, vétérinaires...
Enzymes et détergents	nettoyage domestique (OR 1.42), laboratoires
Ag alimentaires	industrie agro-alimentaire
Poussière de blé	boulangers et industrie de la farine
Persulfate	coiffeurs
Poussières métalliques	industrie sidérurgique (OR 4.52)...
(Co, Ch, Ni, Pl)	
...	...

Ag classiques rares ou exceptionnels

Progrès technologiques: Nouveaux Ag (réactualisation des listings +++)

Expositions simultanées à des Ag multiples, à des Ag et irritants ++

Agents en cause et poste de travail à risque (2)

III° National Health and Nutrition Survey (USA)

Prévalence AP: 3.70% (2.88-4.52)

Prévalence sifflements: 11.46% (9.87-13.05)

Travail	Prévalence (%)	Travail	Prévalence (%)
spiramycine	7.8	volaille	11-14
Gomme de guar	3	rat	4.4
Bois exotiques	10	Colles de latex	7.1
Fruits de mer	2-15.5	Nettoyage domestique	25
Isocyanates (peintres)	7.1	Fleuriste/Boulangier	14/9

Mapp, AJRCCM 2005

Etiologies Observatoire National des Asthmes professionnels (2010)

- Produits d'entretien et ammoniums quaternaires : 15% =1ere cause
- Farine : 13% / Produits de coiffure : 12% / Isocyanates : 10%
- bois, acariens, aldéhydes, amines, chlore, colophane, animaux de laboratoire etc

Shield (West Midlands, UK) (Bakerly et al. Occupational Medicine 2008;58:169-174) . 1500 cas, 2/3 débitmétries, 1/2 IgE, 1/10 TPBS

- Isocyanates : 21% , huiles de coupes 11%, colles 7%, chrome 7%, latex 6% (santé, mais aussi prison, garages), glutaraldéhyde 6% (santé, mais aussi produit de développement en radiologie), Farine 5%, colophane 4%, bois 4%, cobalt 2%, animaux de labo 1%
- Soudeurs 17% / Personnels de santé 9% / Cleaners 4% / Métallurgie: 12% / Boulangers 4% / Coiffeurs 1% / Carrossiers peintres 4% / mouleurs en fonderie 6%

Mise en évidence des AP

1. Établir le diagnostic d'asthme

2. Recherche de l'origine professionnelle

*Y penser devant l'apparition d'un asthme chez un adulte en activité

*Chronologie en lien avec le travail +++

*Examens complémentaires ?????

*Quels dangers présents sur le lieu de travail: cf notamment Fiches de Données de Sécurité (FDS) décrivant les substances soumises à étiquetage entrant dans la composition des produits utilisés

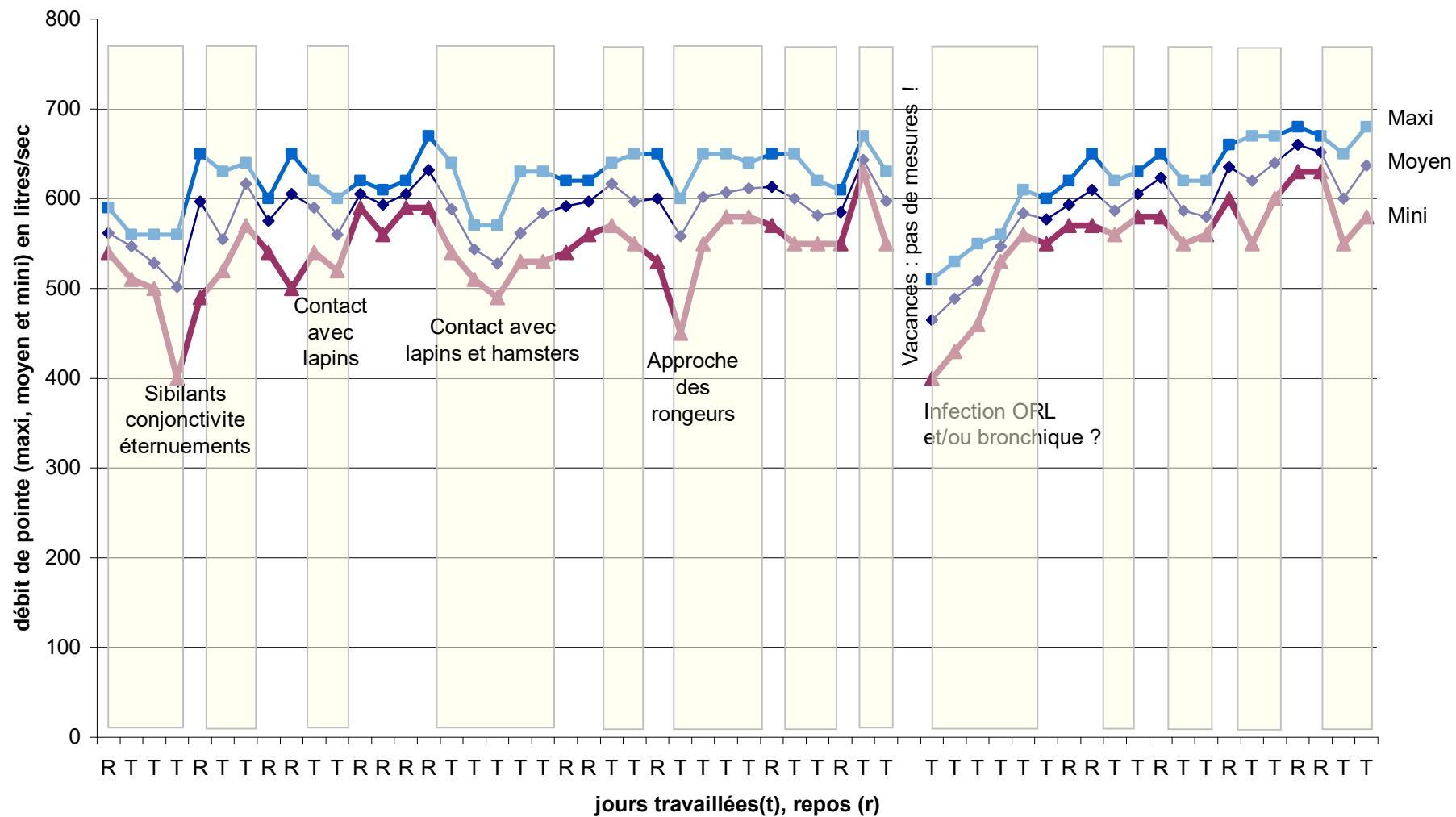
*Quelle réalité de l'exposition (vapeurs, fumées, poussières, aérosols, température, expositions de voisinage)

	Sensibilité (gold standart : TPBS)	Spécificité (gold standart : TPBS)
clinique	95% (95 [87-99])	HPM : 30% (32 [8-74]) BPM : 70% (69 [55-80])
débitmétrie	60% (64 [43-80])	80% (77 [66-85])
HRBNS	HPM : 80% (79 [68-88]) BPM : 70% (67 [58-74])	HPM : 50% (51 [35-67]) BPM : 60% (64 [56-71]) non spécifique du volet prof!
Δ HRBNS++	HPM : 100% (100?[34-100]) BPM : 70% (68 [43-85])	HPM : 100% (100?[21-100]) BPM : 70% (66 [41-84])
Prick Se prick > Se IgE	HPM : 80% (81 [70-88]) Latex, Enzymes, Phanères : sensibilité proche 100% selon certaines études BPM : 70% (73 [60-83])	HPM : 60% (60 [42-75]) Latex 20%; Enzymes 100%; Phanères 50% selon certaines études BPM : 90% (86 [77-92])
IgE spécifiques Spe IgE > Spe prick	HPM : 70% (73 [64-81]) BPM : 30% (31 [23-41])	HPM : 80% (79 [50-93]) BPM : 90% (89 [85-92])

Quel examen peut-on utiliser pour mettre en évidence la chronologie des crises avec le travail?

- Débitmétrie longitudinale : 6 mesures par jour, pendant 2 mois, si possible incluant une période de vacances, avec précision des jours travaillés et des jours de repos, ainsi que des activités réalisées
- EFR itératives travail/repos
- Test à la méthacholine en période travaillée et en période de repos

Débitmétrie longitudinale



Stratégie de mise en évidence des AP

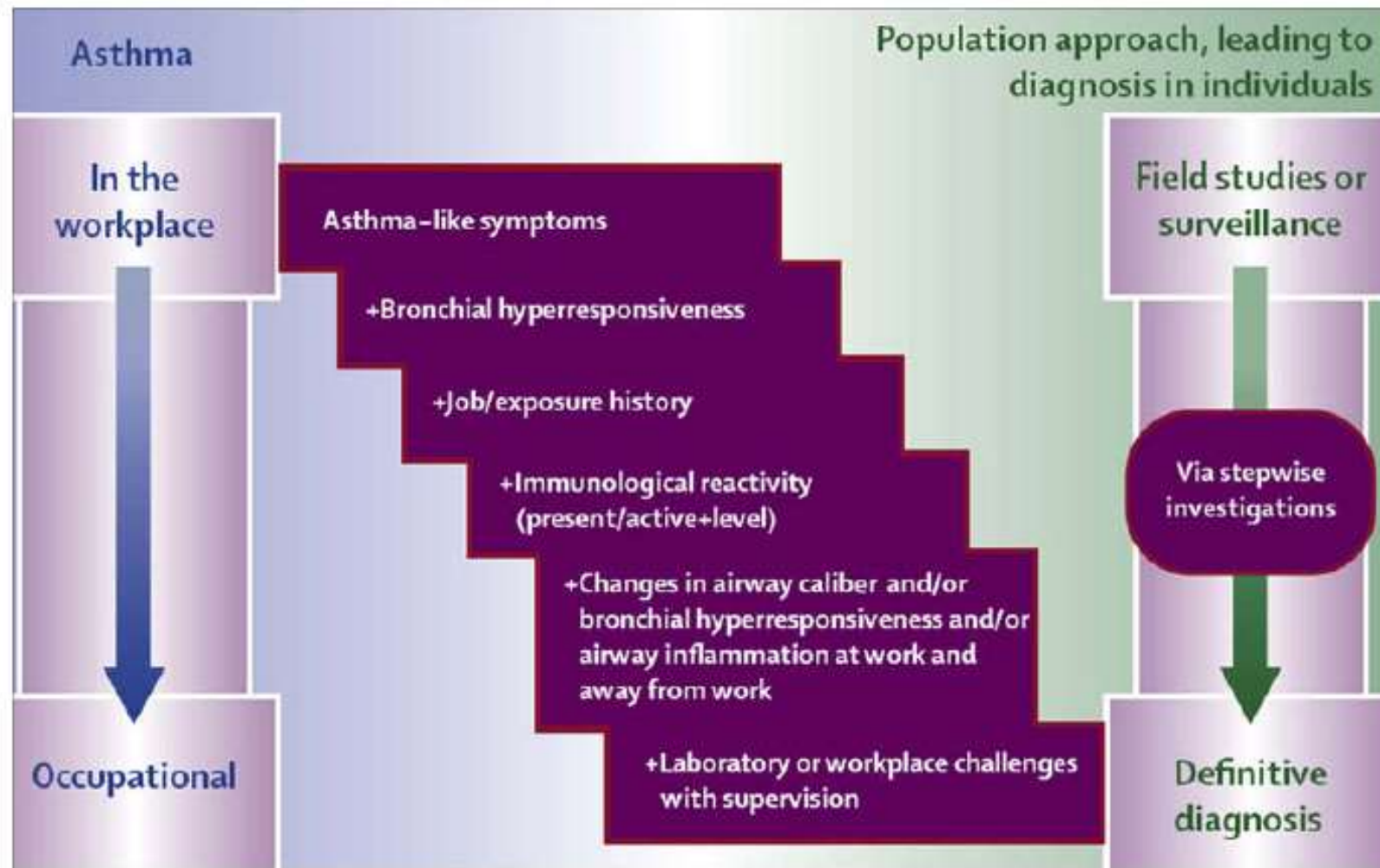


FIG 1. Steps in assessment of workplace asthma. Increasing number of tests progressively leads to identification of cases of occupational asthma and transforms population approach into diagnostic process. Reprinted with permission from Malo JL, Gautrin D. From asthma in the workplace to occupational asthma. *Lancet* 2007;370:295-7.⁴⁵

Facteurs de risque à développer un AP allergique (1)

Exposition antigénique

Plus elle est importante, plus la prévalence de l'AP est forte

(Chan-Yeung, Chest 1990)

Le pic d'exposition aux isocyanates semble le déterminant majeur

(Leroyer, Thorax 1998)

Rôle d'expositions faibles mais chroniques aux isocyanates

(Mastrangelo, Med Lav 1995)

Effet d'un seuil minimal ? Effet dose-réponse pour de nombreux agents

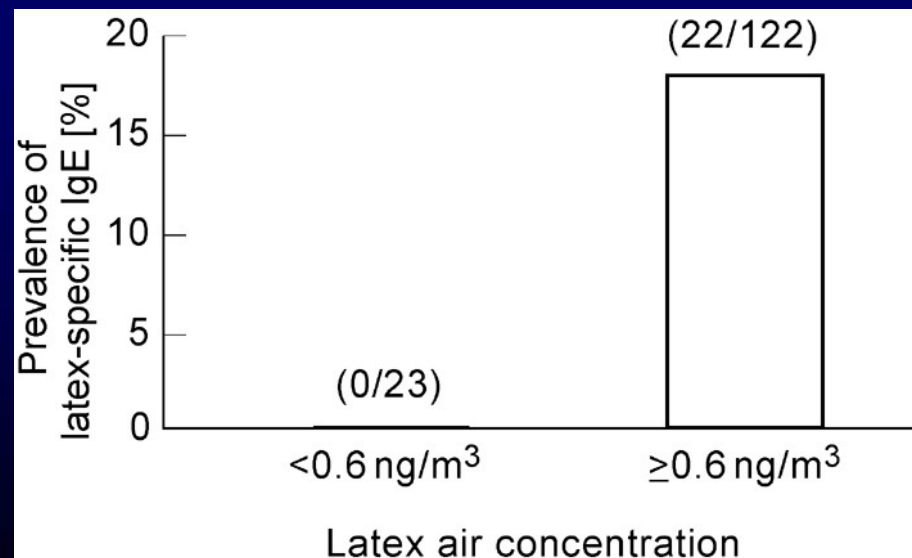
(Baur, Ann Allergy Asthma Immunol 2003)

Attention sensibilisation et symptômes interviennent pour des concentrations différentes (1-2 log)

(Arts, Inhal Toxicol 2004)

→ PREVENTION

BPM: pic et seuil ???



Baur, Clin Exp Allergy 1998

Facteurs de risque à développer un AP allergique (2)

Atopie

Notion de susceptibilité individuelle +++

En plus de l'effet dose réponse, impact du statut atopique /non atopique

(Heederik, JACI 1999)

TC+ (pets): FR à développer un AP si exposition aux animaux de laboratoire

(Malo, AJRCCM 2003)

Pas de relation entre le statut atopique et la sensibilisation aux allergènes du boulanger

(Droste, J Occup Environ Med 2003)

ATTENTION +++

TABLE IV. Relationship between RUA sensitization and exposure, sex, and smoking status for atopic and nonatopic workers from a pool of 650 laboratory animal workers

	Nonatopic workers		Atopic workers	
	PR	CI	PR	CI
Not working with conscious rats	1.0	—	1.0	—
0-2 h/wk	2.6	0.5-13.1	3.4	1.3-9.6
2-8 h/wk	2.8	0.7-12.0	2.8	1.1-7.0
>8 h/wk	3.4	0.9-13.3	4.1	1.6-10.1
Sex (F vs M)	0.6	0.2-1.6	1.1	0.6-2.0
Smoker (smoker vs nonsmoker)	1.4	0.5-3.8	0.9	0.5-1.9
Exsmoker (exsmoker vs nonsmoker)	1.0	0.2-5.0	0.8	0.3-2.0
No exposure	1.0	—	1.0	—
0-0.25 ng EQ/m ³	0.8	0.1-8.0	3.1	1.2-7.9
0.25-1.25 ng EQ/m ³	3.4	0.9-12.7	3.5	1.5-8.3
>1.25 ng EQ/m ³	5.0	1.2-21.1	3.7	1.2-10.9
Sex (F vs M)	0.7	0.3-1.8	1.1	0.6-2.0
Smoker (smoker vs nonsmoker)	1.3	0.5-3.5	0.9	0.4-1.9
Exsmoker (exsmoker vs nonsmoker)	1.0	0.2-4.8	0.8	0.3-2.0
No exposure	1.0	—	1.0	—
0-0.5 ng EQ/m ³ · h/wk	1.5	0.2-8.8	3.1	1.2-8.0
0.5-8 ng EQ/m ³ · h/wk	3.1	0.8-12.4	3.1	1.2-7.8
>8 ng EQ/m ³ · h/wk	4.4	1.1-17.1	4.2	1.6-11.2
Sex (F vs M)	0.6	0.3-1.6	1.1	0.6-2.0
Smoker (smoker vs nonsmoker)	1.3	0.5-3.6	0.9	0.4-1.8
Exsmoker (exsmoker vs nonsmoker)	1.0	0.2-4.8	0.8	0.3-2.0

PR, Prevalence ratio; CI, 95% confidence interval.

Atopie n'est pas un FR d'AP aux Ag de BPM (Chan-Yeung, J Occup Med 1978)

Facteurs de risque à développer un AP allergique (2)

Tabagisme

FR AP aux sels de platine

(Venables, BMJ 1989)

FR de sensibilisation aux Ag de HPM

(Calvery, Occup Environ Med 1995)

Pas démontré pour les Ag de BPM

(Mapp, AJRCCM 2003)

Sévérité de l'AP

(Moscato, Allergy 2002)

Autres

HRB non spécifique

Rhino-conjonctivite

(Gautrin, Allergy 2003)

Sexe féminin ++

(Mendonca, Am J Ind Med 2003)

Fièvre des soudeurs de métaux (pré-marqueur d'AP)

(El-Zein, Occup Environ Med 2003)

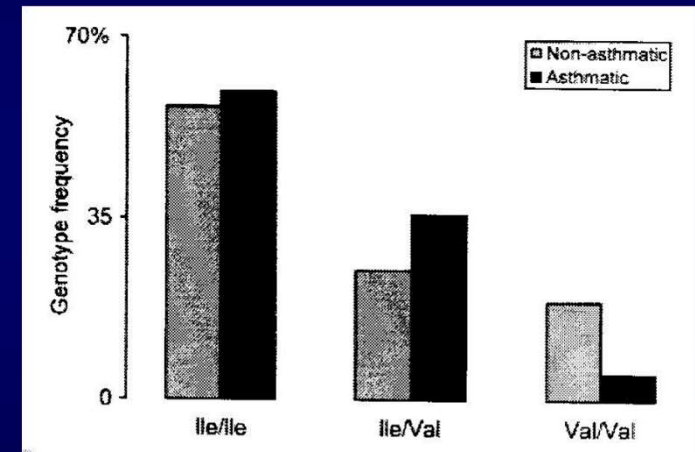
Génétique de l'AP

*HLA classe II

- Spécificité de la réponse aux agents professionnels (sels de platine, diisocyanate, cèdre rouge, latex, protéines animales...)
- HLA-DRb1*07: 40% des AP aux protéines de rat (*Jeal, JACI 2003*)
- Association avec AP Ag BPM (mécanisme « immunologique »)

*Superfamille du glutathion S-transférase

- Rôle protecteur de l'homozygotie GSTP1 Val/Val: Plus faible fréquence AP et HRBP après 10 ans d'exposition aux diisocyanates (*Mapp, JACI 2002, Park, JACI 2002*)
- Résultats contradictoires (*Piirila, Pharmacogenetics 2001*)



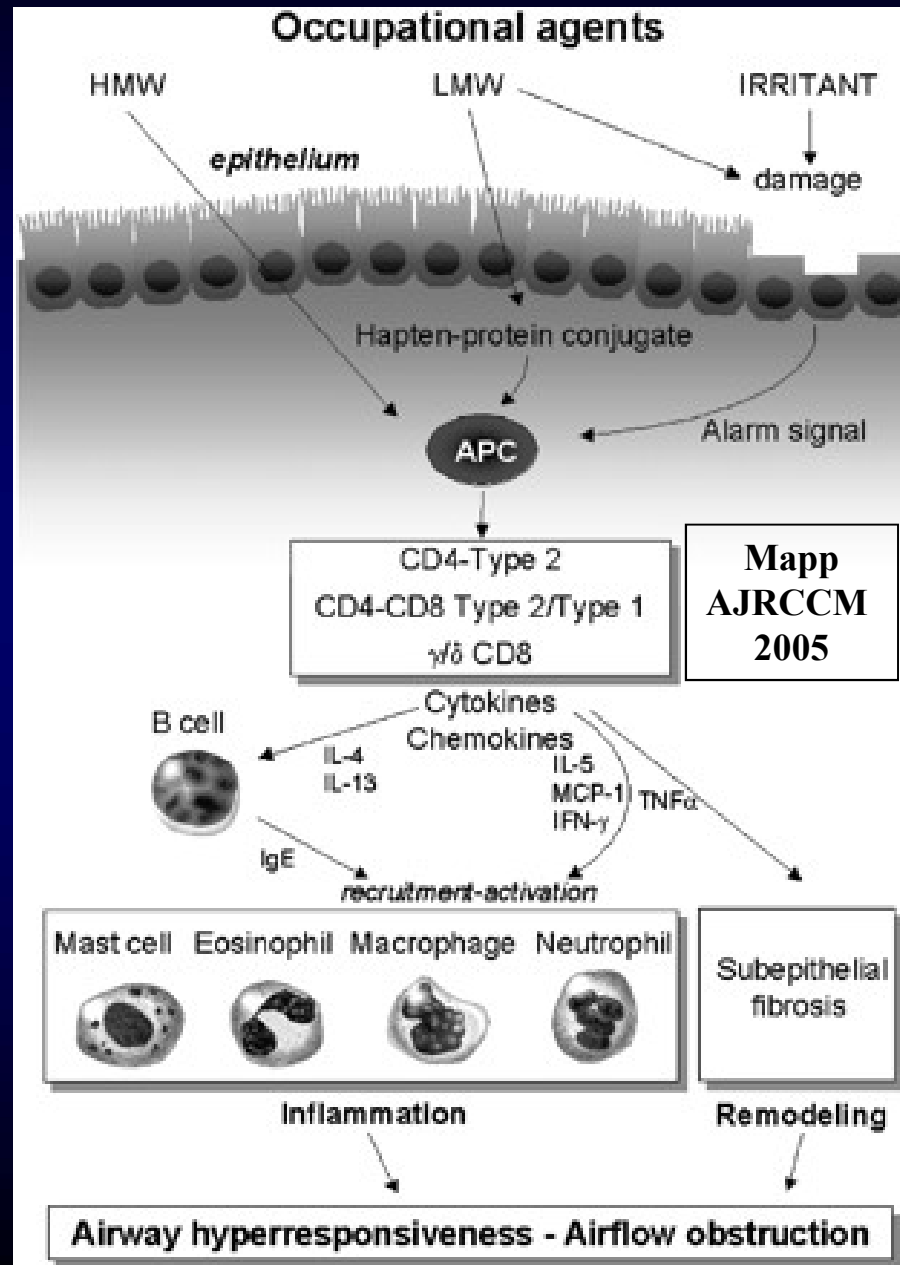
*N-acetyltransférase

- Acétyleur lent: risque (x 7.7) de développer un AP isocyanates (*Wikman, Pharmacogenetics 2001*)

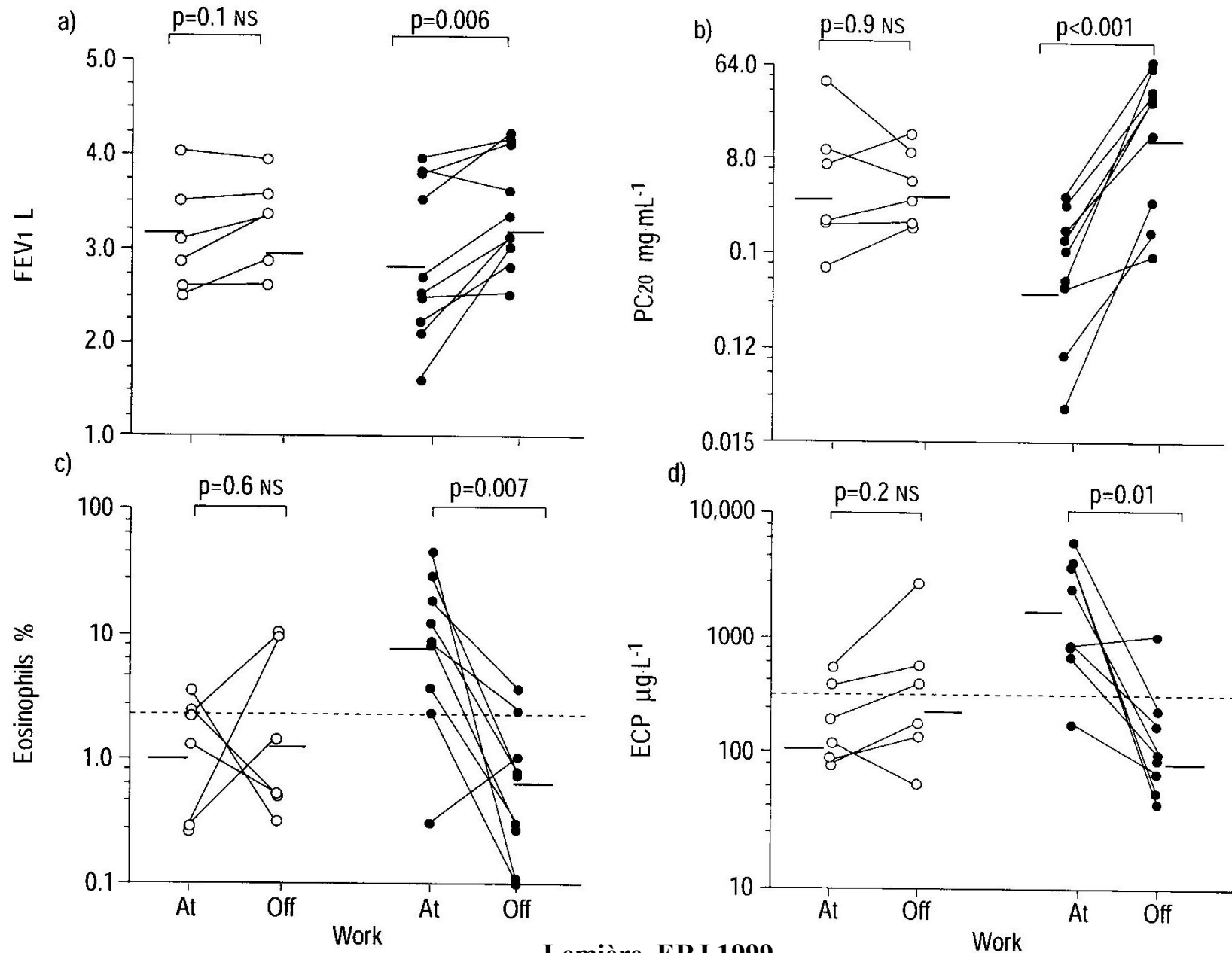
Prévention? NON

« DNA sequence is not the Book of Life !!! » (*Clayton, NEJM 2003*)

Physiopathologie: Spécificité de l'AP



AP: Histoire naturelle et conséquences à court terme



AP: Histoire naturelle et conséquences à long terme (1)

* **Risque AP est supérieur dans les 1 à 2 ans qui suivent le début de l'exposition**

* **Dépendant de l'agent, de l'intensité d'exposition**

(Malo, JACI 2001)

Période de latence est variable (mois à années)

Sensibilisation protéines animaux de laboratoire: 2 ans

Sensibilisation farine plus lente

(Gautrin, AJRCCM 2000)

* **Rhinoconjunctivite professionnelle**

Précède l'AP

(Gautrin, ERJ 2001)

Agents de HPM uniquement

(Malo, ERJ 1997)

Sujets avec RCP sont à haut risque d'AP dans l'année qui suit surtout

Risque AP reste 3 fois supérieur pendant de nombreuses années

(Karjalainen, Chest 2003)

AP: Histoire naturelle et conséquences à long terme (2)

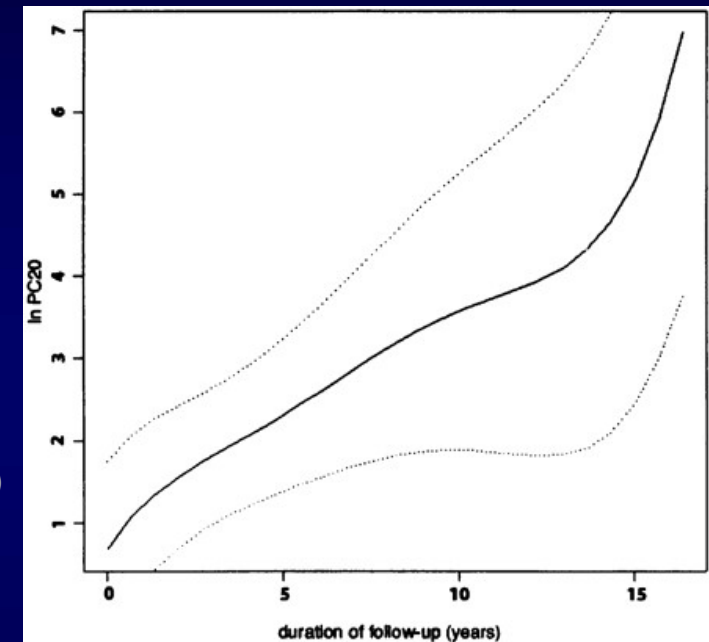
AP persiste le plus souvent, même après arrêt de l'exposition (70% des cas)

Variable d'un agent causal à l'autre

Evolution de l'AP dépend:

- Durée d'exposition
- Sévérité de l'asthme
- Fonction respiratoire et HRB

HRB persiste pendant des années après la fin de l'exposition (*Lemière, AJRCCM 1996; Malo, AJRCCM 2004*)



En absence de symptômes et après disparition de l'HRB non spécifique, le risque de récurrence de l'AP reste présent si nouvelle exposition Ag. Il est conditionné par la persistance des IgE spécifiques (persistance IgE ???)

Décès par AP sont rapportés, mais peu nombreux: isocyanates, boulanger...

AP: Histoire naturelle et conséquences à long terme (3)

* **Résolution AP est lente, avec une évolution pendant des années après l'arrêt de l'exposition**

(Padoan, ERJ 2003)

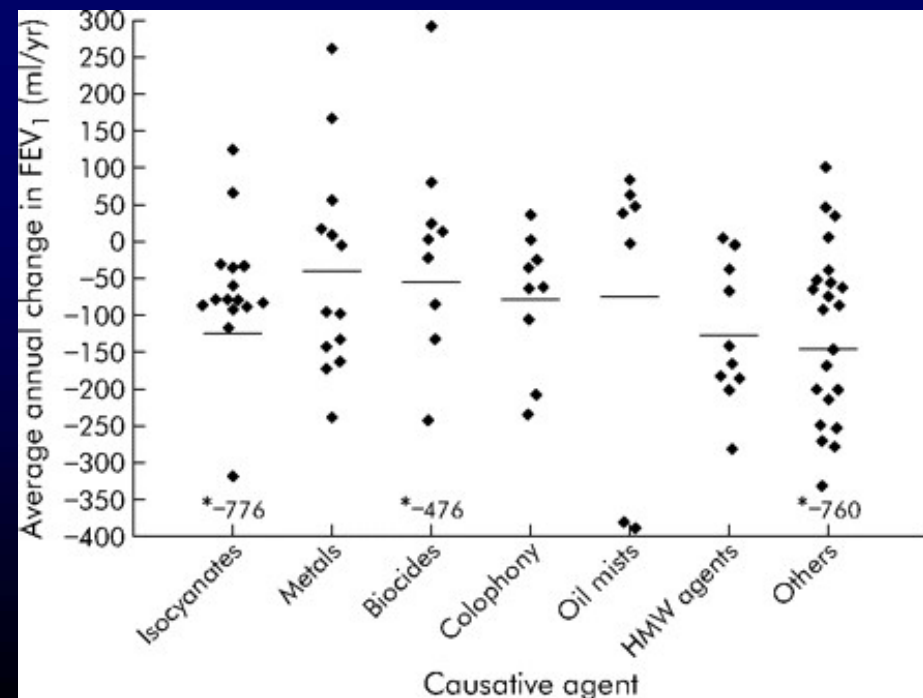
* **Amélioration des symptômes après la fin de l'exposition est facilitée par les corticoïdes**

* **Inflammation et remodeling fluctuent après l'arrêt de l'exposition, mais persistent pendant des années**

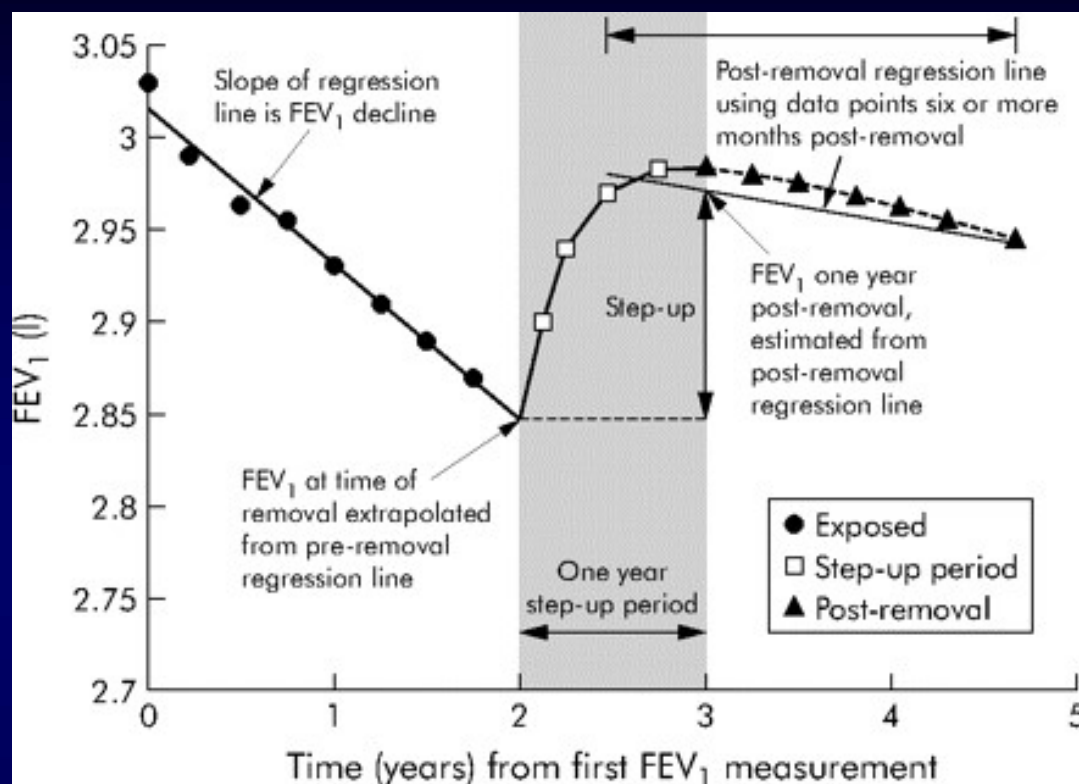
(Saetta, AJRCCM 1995)

* **Déclin de la fonction respiratoire**

(Anees, thorax 2006)



AP: Histoire naturelle et conséquences à long terme (4)



Anees, Thorax 2006

Déclin accéléré de la fonction respiratoire

100 +/- 17.7 ml/an

Pas influencé par

Sexe, atopie, tabagisme

CI, durée de latence

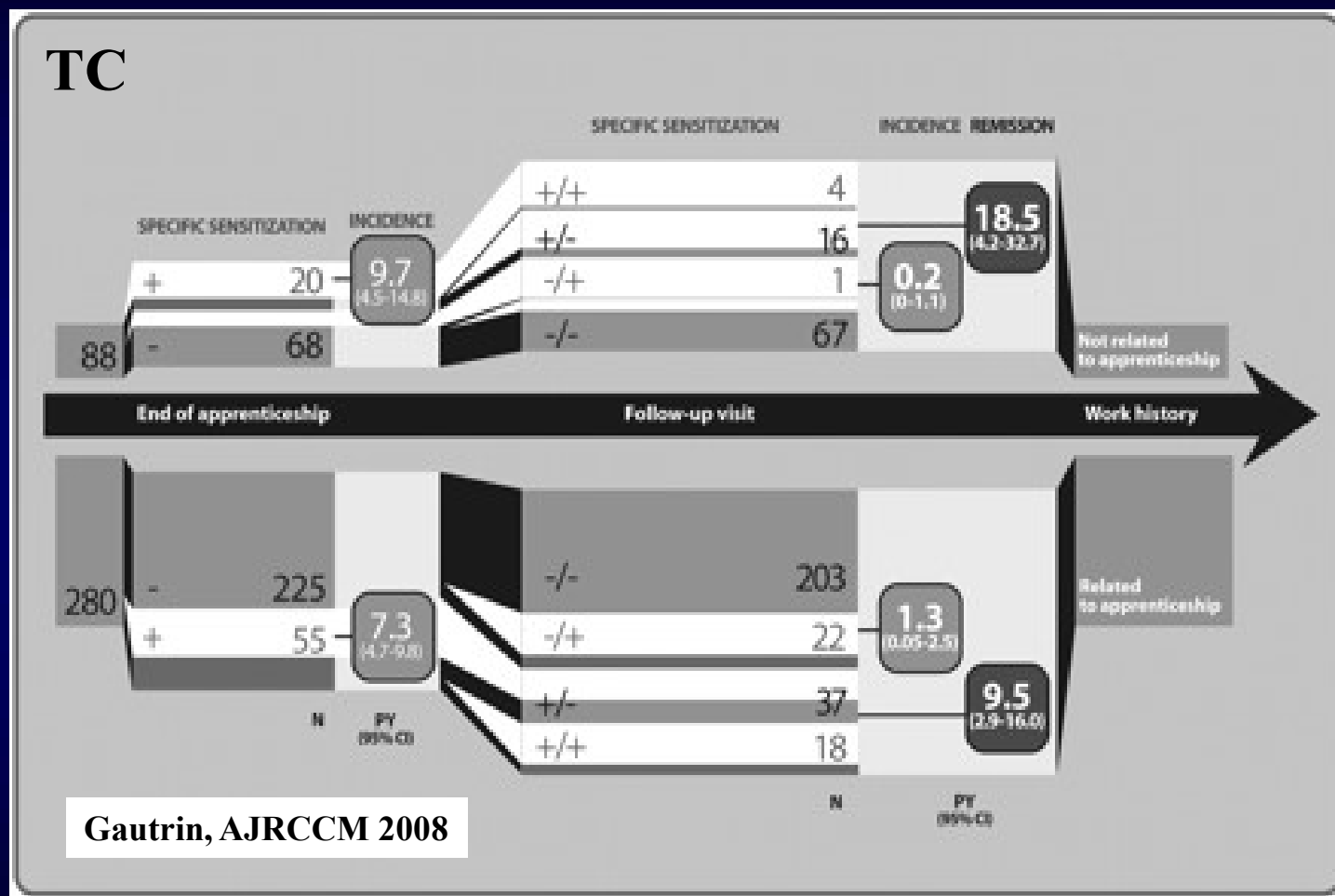
26 +/- 18 ml/an

Pas influencé par

Durée des symptômes

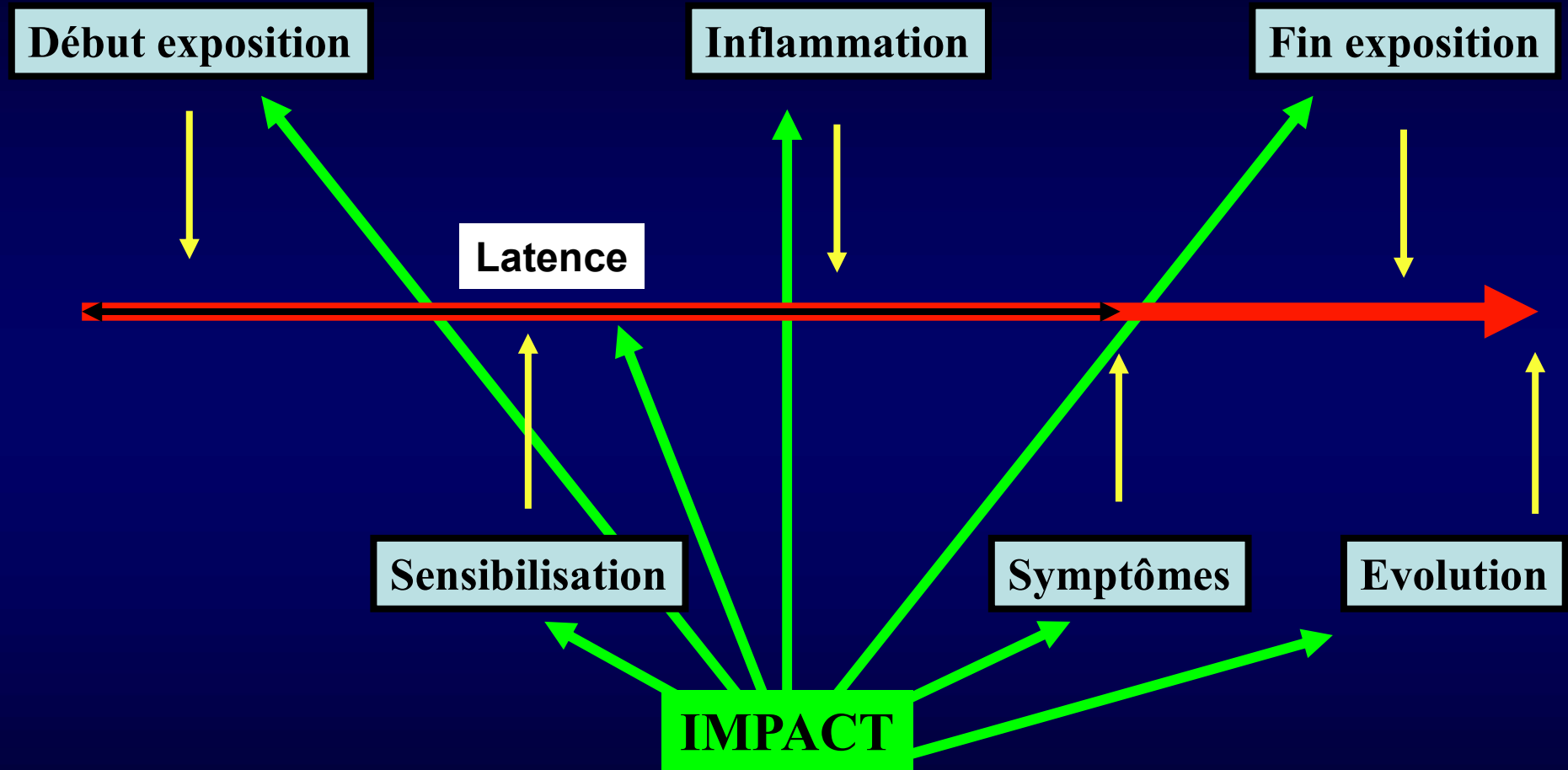
tabagisme

AP: Histoire naturelle et conséquences à long terme (5)



Résultats évolutifs superposables pour les symptômes oculaires, ORL, bronchiques et l'HRB non spécifique

AP: Histoire naturelle et conséquences



Facteurs associés (atopie...)
Exposition (type, durée, intensité...)
Mesures thérapeutiques (éviction...)

Renseignez votre patient sur son pronostic. Une déclaration est elle possible. Quels en sont les intérêts?

- Pronostic : d'autant plus péjoratif que l'exposition sera poursuivie. Pas de désensibilisation possible. Donc d'un point de vue médical il faut cesser l'exposition.
- Reconnaissance *possible* en maladie professionnelle :
 - « Asthme objectivé par EFR récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmé par test. »
 - Rhinite récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par test.

Tableau de reconnaissance

34

Exemple exposition animaux de laboratoire

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Rhinite récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par test.	7 jours	<ol style="list-style-type: none">1.Travail en présence de toute protéine en aérosol.2.Élevage et manipulation d'animaux (y compris la préparation et le conditionnement d'arthropodes et de leurs larves).3.Utilisation et conditionnement de carmin et poudres d'insectes.4.Préparation et manipulation des fourrures et feutres naturels.5.Préparation, emploi, manipulation de produits contenant de la séricine.6.Emploi de plumes et duvets.7.Travaux exposant aux résidus d'extraction
Asthme objectivé par explorations fonctionnelles respiratoires récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmé par test.	7 jours	

Avenir professionnel. Votre patient est il un bon candidat pour une reconversion professionnelle?

- Oui,
 - Du fait des éléments médicaux : plusieurs crises par mois, HRBnS, allergènes professionnels spécifiques, impossible de changer le poste, évolutivité des symptômes : donc mauvais pronostic si reste exposé
 - Éléments propres au patient : âge jeune : préférer une formation++, salarié, OK pour changer de métier (par ailleurs grosse entreprise : envisager d'abord les possibilités de reconversion interne)



Sévérité des symptômes (+ score médicaments)	1 crise/an	1 crise/mois	≥ 1 crise/semaine	Hospitalisation USI
EFR Spirométrie de base	Normale		Normale	Anormale
HRBns	Faible			Forte
Bilan étiologique	Pneumallergènes courants		Irritant	Allergène professionnel spécifique
Évolutivité (surveillance clinique et fonctionnelle)	Stabilité		Faible	Forte
Âge	Plus de 50ans		40 ans	20ans
Qualification	Faible (manœuvre)		Moyenne	Élevée (cadre)
Statut professionnel	Indépendant		Salarié	Salarié
Connaissance de la maladie	Bonne		Moyenne	Médiocre
Souhait du patient	Refus total de changement		Indécis	Accepte un reclassement
Action sur le poste de travail	Possible		Difficile	Impossible

Comment procéder pour la reconversion ?

1. Demander la reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé auprès de la MDPH (reconnaissance temporaire pour un salarié qui du fait de son état de santé, a du mal à trouver ou conserver un emploi)
 - Passeport pour accéder à des professionnels de l'insertion, bilans de compétences, financements de formation, etc (réglementairement, si reconnu en MP avec IPP > 10%, cette reconnaissance ne serait pas nécessaire... dans les faits : toujours la faire).
 - Le patient n'est pas obligé d'informer l'employeur, mais celui-ci doit embaucher > 6% de travailleurs handicapés. Cela peut être un argument de plus pour conserver un salarié qui ne sera pas « handicapé » sur un autre poste.

Reconversion : suite

- 2. informer le médecin du travail
 - Connaît l'entreprise, les autres postes, etc
 - Sera amené à se prononcer sur l'aptitude et à faire des propositions de reclassement
 - Saisira si nécessaire la cellule de maintien dans l'emploi, afin d'éviter un licenciement sec
- 3. si le salarié ne peut travailler, il a intérêt à rester en maladie. Ne pas démissionner, ne pas se précipiter sur un licenciement pour inaptitude. (il est souvent plus facile d'obtenir des financements pour une formation avec un statut de salarié, qu'au chômage).

AP sans mécanisme allergique

- Pour la majorité des produits chimiques, le mécanisme n'est pas IgE dépendant et l'atopie n'est pas un facteur favorisant. Pas de sélection à l'embauche selon antécédents d'allergie !
- En fait plusieurs mécanismes sont parfois imbriqués surtout pour les substances de faible poids moléculaire (isocyanates).
- Orientation professionnelle: casse tête +++

Conclusions

Prévalence AP : 5 à 10 % des asthmes

Continuum entre rhinite allergique et asthme

**> 400 substances asthmogènes
professionnels...mais seulement 15 sont
responsables de 90% des AP et rhinites prof.**

**Diagnostic d'AP : 1)affirmer le diagnostic
d'asthme, 2) affirmer son origine professionnelle**

**Le pronostic médical repose sur la précocité du
diagnostic (50 % des AP persistent même après éviction
professionnelle).**

Synthèse sur AP

1. 5 à 10% des asthmes
2. Phénomènes de sensibilisation ou d'irritation
3. Plusieurs centaines de substances sont reconnues asthmogènes ... mais 15 substances sont responsables de 90% des AP et rhinites professionnelles.
4. Le « pronostic » médical repose sur la précocité du diagnostic car 50 % des AP persistent même après éviction professionnelle. Un grand nombre de patients atteints d'asthme professionnel doivent changer de métier
5. Le déclenchement initial de l'AP est fonction de l'intensité de l'exposition... une fois sensibilisé de très faibles concentrations suffisent à déclencher une crise.
6. D'où l'intérêt d'une meilleure prévention primaire par action sur le poste de travail

Conclusions

AP est fréquent

Allergique ou non allergique

Associations fréquentes

Agents nombreux, parfois intriqués

Caractéristiques cliniques bien définies

Nombreuses formes « frontières »

Génétique de mieux en mieux définie

Physiopathologie souvent assez classique: modèle d'étude

Histoire naturelle passionnante mais inquiétante



1) Enjeux majeurs médicaux et socio-économiques



2) Stratégie diagnostique de qualité



3) Prise en charge globale rigoureuse