









Asthme professionnel

Allergologie Module 7 Hyménoptères-Aliments-Allergologie professionnelle

Lyon (visio), le 19/06/2025



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

Impact 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) <u>Asthme aggravé par le travail</u>
 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) <u>Irritant-induced asthma</u>: Expositions souvent multiples et faibles <u>RADS</u> (reactive airway dysfunction syndrome): Intense et unique → acute ou sudden onset irritant-induced asthma (*Vandenplas, ERJ 2003*)
- 5) <u>Situations « asthma-like »:</u> (composés organiques...)

 AP sans latence, première exposition, symptômes systémiques

 HRB transitoire, inflammation bronchique neutrophilique
- 6) <u>Bronchite à éosinophile</u>: (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)

Asthme relié au travail

(Work-related Asthma)

Asthme professionnel (AP) (Occupational asthma caused by work)

Asthme exacerbé par le travail (Work-exacerbated Asthma)

AP avec sensibilisation (Sensitizer-induced OA)

- Agents de Haut Poids Moléculaire
- Agents de Bas Poids Moléculaire

AP liés aux irritants

- suite à une exposition aigue (=RADS ou syndrome de Brooks)
- exposition chronique aux irritants (industrie de la pâte à papier, asthme des emballeurs de viande, ozone, formaldéhyde?, produits d'entretien?)

Caractéristiques des principales entités

AP «immunologique» | Irritant-induced AP

Aggravé / travail

Caractéristiques

Symptômes d'asthme	OUI	OUI	OUI
Début des symptômes	Pdt vie prof.	24h post expo.	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	TVO réversible 12%	Idem	Idem
DEP, symptômes et besoins méd	Présent au travail	Pas de modification	Aggravation au travail
Méthacholine	HRB augmentée au travail	HRB présente et non modifiée par le travail	HRB présente et non modifiée par travail
Challenge spécifique	+	Pas réalisable	Pas réalisable
Test immunologique	+, IgE dépendant	-	-
Expectoration induite	Eo et ECP augmentés au travail	ND	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

Poussières de bois

Anhydrides

Epoxy

Animaux, plantes, insectes

Enzymes et détergents

Ag alimentaires

Poussière de blé

Persulfate

Poussieres métalliques

(Co, Ch, Ni, Pl)

• • •

peintres, automobile, isolation, polyuréthanes...

forestiers (OR 6), charpentiers...

industrie du plastique

automobiles...

fermiers... tech labo, vétérinaires...

nettoyage domestique (OR 1.42), laboratoires

industrie agro-alimentaire

boulanger et industrie de la farine

coiffeurs

industrie sidérurgique (OR 4.52)...

. . .

Ag classiques rares ou exceptionnels

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

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

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 lgE, 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

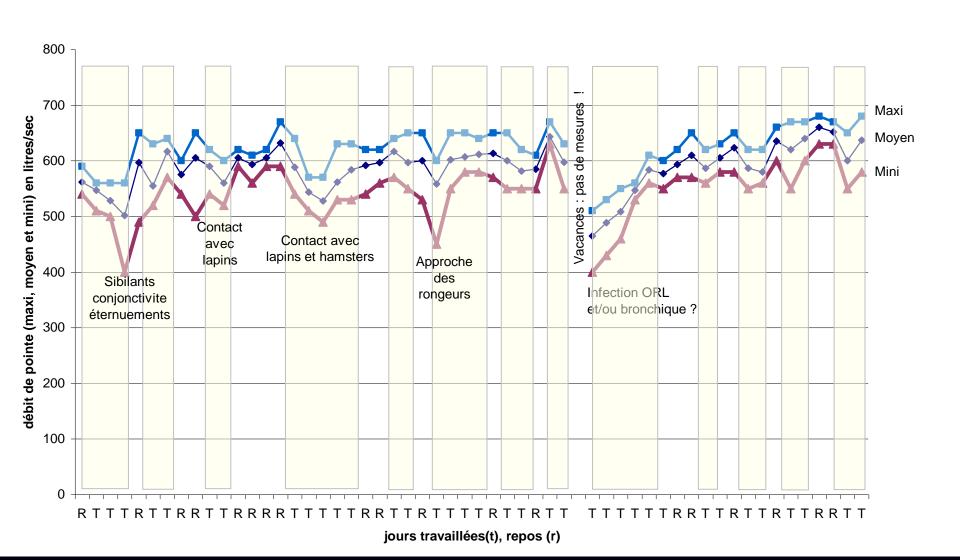
- *Y penser devant l'apparition d'un asthme chez un adulte en activité
- *Chronologie en lien avec le travail +++
- *Examens complémentaires ?????
- *Quels dangers présents sur le lieu de travail: cf notamment Fiches de Données de Sécurité (FDS) décrivant les substances soumises à étiquettage entrant dans la composition des produits utilisés
- *Quelle réalité de l'exposition (vapeurs, fumées, poussières, aérosols, température, expositions de voisinage)

clinique	Sensibilité (gold standart : TPBS) 95% (95 [87-99])	Spécificité (gold standart : TPBS) 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

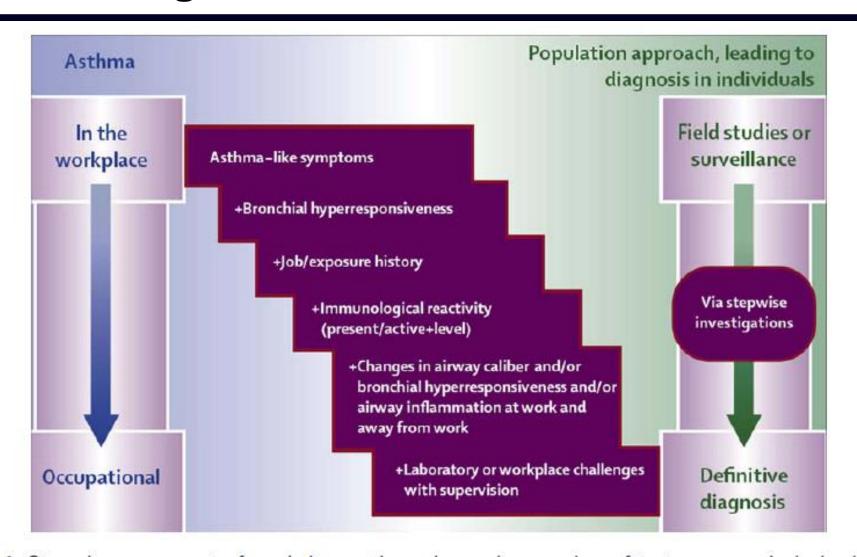


FIG 1. Steps in assessment of workplace asthma. Increasing number of tests progressively leads to identification of cases of occupational asthma and transforms population approach into diagnostic process. Reprinted with permission from Malo JL, Gautrin D. From asthma in the workplace to occupational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

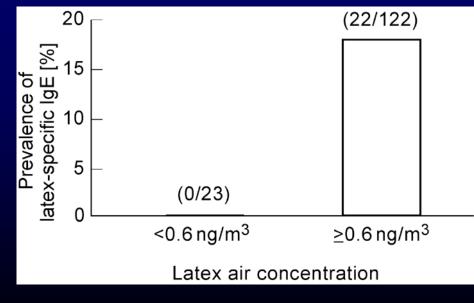
(Baur, Ann Allergy Asthma Immunol 2003)

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

(Arts, Inhal Toxicol 2004)

→ PREVENTION

BPM: pic et seuil ???



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		Atop	ic 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	5.5 2.0
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	<u></u> 1	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)

<u>Autres</u>

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 »)

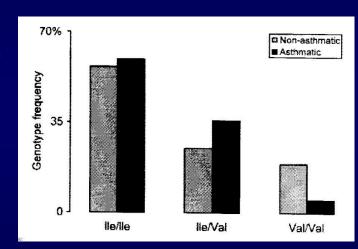
*Superfamille du glutathion S-transférase

-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)



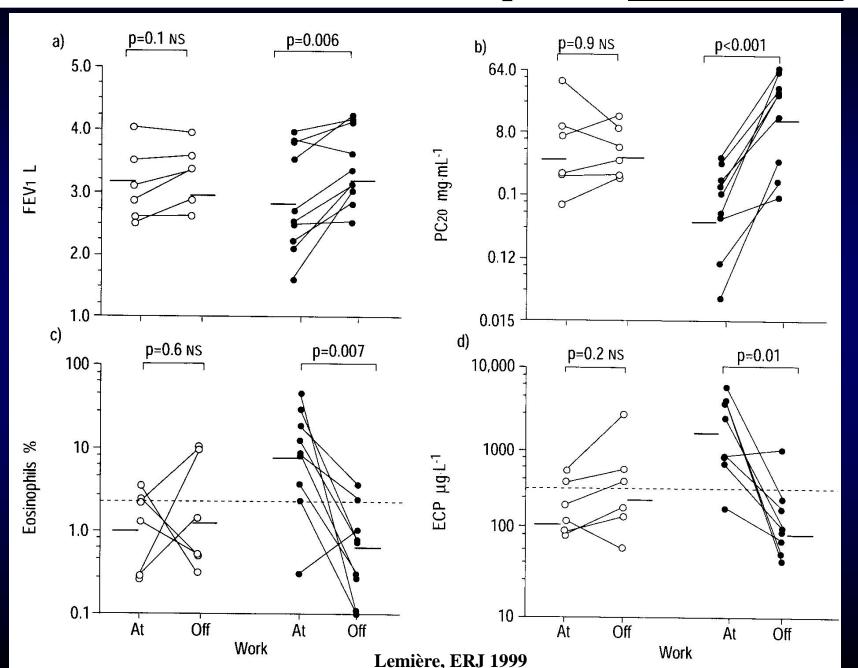
*N-acetyltransférase

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)

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)

* Rhinoconjonctivite 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)

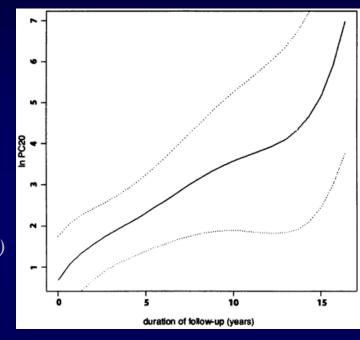
AP: Histoire naturelle et conséquences à long terme (2)

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 dépends:

- -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 récidive 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

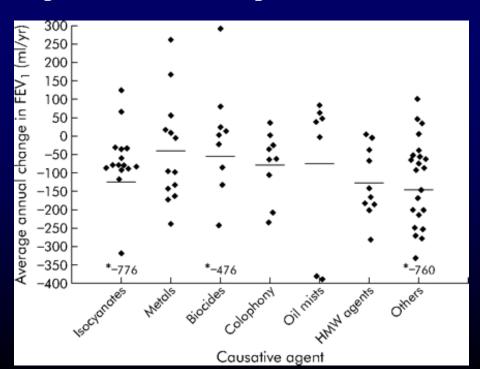
* Inflammation et remodeling fluctuent après l'arrêt de l'exposition, mais

persistent pendant des années

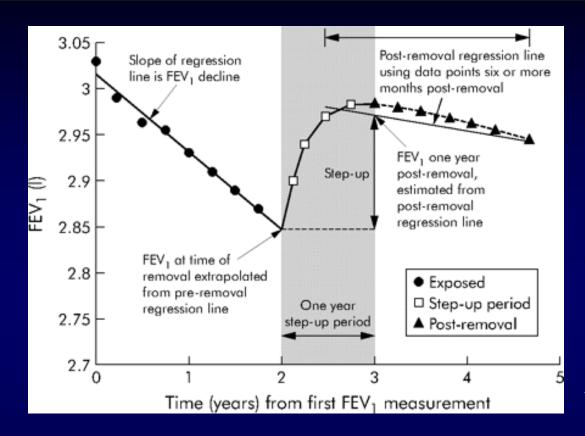
(Saetta, AJRCCM 1995)

* 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

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

Délai de PEC: Délai maximal entre dernière exposition au risque professionnel et la première constatation médicale

Exemple exposition animaux de laboratoire

Désignation des maladies	Délai de [prise en charge	<u>Liste limitative</u> des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Rhinite récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par test.	7 jours	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.
Asthme objectivé par explorations fonctionnelles respiratoires récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmé par test.	7 jours	5.Préparation, emploi, manipulation de produits contenant de la séricine. 6.Emploi de plumes et duvets. 7.Travaux exposant aux résidus d'extraction

	APR 18
 ~ .	~ .

Incitation au reclassement

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	Irritant	Allergène
	courants	HIIIAIII	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	Indécis	Accepte
	de changement	indecis	un reclassement
Action sur le poste de travail	Possible	Difficile	Impossible

D'après fiches pratiques asthme professionnel (SFMT, SFPLF) 3

Comment procéder pour la reconversion ?

- 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).