

Asthme professionnel

Définitions

L'asthme est une maladie chronique qui affecte des personnes de tous âges. Malgré les possibilités thérapeutiques, il peut être sévère et même fatal. Plus facile à reconnaître et à décrire qu'à définir, « l'asthme est comme l'amour », explique Jonathan Brostoff, responsable du département d'allergie du Middlesex Hospital, « tout le monde sait ce que c'est mais personne ne peut le définir... » (O'Neill, 1995).

Dans les années 1950, la définition de l'asthme mettait l'accent sur sa composante physiopathologique majeure, « l'obstruction bronchique généralisée, réversible spontanément ou à l'aide de médicaments » (*Terminology, definitions and classifications of chronic pulmonary emphysema and related conditions*, 1959). Au début des années 1960, le rôle de l'hyperréactivité bronchique (HRB) a été reconnu et incorporé à la définition (*American thoracic society*, 1962). Enfin, plus récemment, le caractère inflammatoire de l'asthme a été définitivement établi lequel - conjointement avec l'HRB associée - intègre la définition suivante, adoptée dans le cadre de « *The International Asthma Project* » (*International consensus report on diagnosis and treatment of asthma*, 1992) :

« L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes, dans laquelle plusieurs cellules jouent un rôle, y compris les mastocytes et les éosinophiles. Chez l'individu susceptible, cette inflammation provoque des symptômes qui, généralement, sont associés à une obstruction variable au flux aérien, laquelle est souvent réversible spontanément ou après traitement, et qui mène à une augmentation associée de la réactivité bronchique à une variété de *stimuli* ».

Pourquoi développe-t-on un asthme ? Il n'y a pas de réponse unique à cette question. Les connaissances disponibles suggèrent que cela dépend d'une prédisposition génétique et, d'autre part, de l'exposition à des polluants environnementaux appropriés, à des moments immunologiques favorables (Sandford et coll., 1996). Si l'exposition concerne des substances rencontrées en milieu de travail, on parle alors d'asthme professionnel.

L'association entre asthme et travail a été reconnue dès l'Antiquité : en 460 av. J.-C., Hippocrate décrivait les symptômes respiratoires des travailleurs du métal, des tailleurs et des pêcheurs (Bernstein, 1992). Au XVIII^e siècle, le médecin italien Bernardo Ramazzini, pionnier de la médecine du travail, a décrit les maladies d'une cinquantaine de professions, dont l'asthme du boulanger (Ramazzini, 1713, 1940). Au cours du siècle dernier, le développement industriel a augmenté de façon extraordinaire le nombre de substances auxquelles les travailleurs sont exposés, de telle sorte que l'asthme professionnel est en passe de devenir la maladie respiratoire d'origine professionnelle la plus importante, dépassant l'asbestose et la silicose dans les pays industrialisés (Blanc, 1987 ; Malo, 1990 ; Contreras et coll., 1994).

La définition d'asthme professionnel (AP) a évolué selon les auteurs. Newman-Taylor (1980) le considère comme le « rétrécissement variable des voies aériennes dû à l'exposition à des poussières, gaz, vapeurs ou fumées dans l'environnement du travail ». Pour Chan-Yeung et Lam (1986), il s'agit de l'asthme dû à « l'exposition à un agent dans l'environnement du travail pouvant provoquer une détérioration d'un asthme préexistant ou induire un asthme *de novo*. La sensibilisation peut survenir après un intervalle de latence de plusieurs mois ou années après l'exposition ». En France, Pauli et coll. (1986) qualifient de professionnel

« l'asthme induit ou exacerbé par l'exposition à des agents présents dans l'environnement professionnel ».

Certaines définitions se concentrent sur l'agent incriminé. Ainsi, pour l'*Industrial Injuries Advisory Council* de Grande-Bretagne, l'AP est « l'asthme qui se développe après une période variable d'exposition asymptomatique à un agent sensibilisant sur le lieu de travail » ; pour être accepté comme « professionnel », l'asthme doit être dû à un nombre prédéterminé et limité d'agents (Brooks, 1995).

Les définitions ciblées sur la sensibilisation excluent l'asthme lié à l'exposition à des substances irritantes [syndrome d'irritation aiguë des bronches ou *reactive airways dysfunction syndrome* - RADS), décrit par Brooks et coll. (1985)], puisque dans ce cas, il n'y a ni sensibilisation ni période de latence.

Une définition plus complète est celle proposée par Bernstein et coll. (1993) selon laquelle l'AP est une « maladie caractérisée par une limitation variable du débit aérien et/ou une hyperréactivité bronchique non-spécifique (HRB) due(s) à des causes et conditions attribuables à un environnement professionnel particulier et pas à des stimuli rencontrés en dehors du lieu de travail ». Bien qu'incluant la notion d'HRB, cette définition ignore l'asthme préexistant.

Une approche a été proposée récemment qui consiste à définir l'AP dans une optique de prévention (Milton et coll., 1988 ; Wagner et Wegman, 1988). Ainsi, serait reconnu comme atteint d'asthme professionnel tout travailleur présentant un tableau d'asthme :

- résultant d'exposition à des sensibilisants sur le lieu de travail (mécanisme immunologique) ;
- résultant de l'exposition à des substances irritantes sur le lieu de travail (sans base immunologique) ;
- préexistant, exacerbé par des expositions dans l'environnement du travail.

BIBLIOGRAPHIE

American Thoracic Society : Medical section of the National Tuberculosis Association. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. A Statement by the Committee on Diagnostic Standards of Non-tuberculous Disease. *Am Rev Respir Dis* 1962, **85** : 762-768

BERNSTEIN IL, CHAN-YEUNG M, MALO JL, BERNSTEIN DI. Definition and classification of asthma. In : *Asthma in the Workplace*. BERNSTEIN IL, CHAN-YEUNG M, MALO JL, BERNSTEIN DI, eds. New York, Marcel Dekker Inc. 1993 : 1-4

BERNSTEIN JA. Occupational asthma. "My job is making me sick". *Postgrad Med* 1992, **92** : 109-118

BLANC P. Occupational asthma in a national disability survey. *Chest* 1987, **92** : 613-617

BROOKS S, WEISS MA, BERNSTEIN IL. Reactive airways dysfunction syndrome : persistent asthma syndrome after high-level irritant exposure. *Chest* 1985, **88** : 376-384

BROOKS S. Occupational asthma. *Toxicol Letters* 1995, **82/83** : 39-45

CHAN-YEUNG M, LAM S. State of the art : occupational asthma. *Am Rev Respir Dis* 1986, **133** : 686-703

CONTRERAS GR, ROUSSEAU R, CHAN-YEUNG M. Occupational respiratory diseases in British Columbia, Canada in 1991. *Occup Environ Med* 1994, **51** : 710-712

International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. *Eur Respir J* 1992, **5** : 601-641

MALO JL. Compensation for occupational asthma in Quebec. *Chest* 1990, **98** : 236S-239S

MILTON DK, SOLOMON GM, ROGIELLO RA, HERRICK RF. Risk and incidence of asthma attributable to occupational exposure among HMO members. *Am J Ind Med* 1988, **33** : 1-10

NEWMAN-TAYLOR AJ. Occupational asthma. *Thorax* 1980, **35** : 241-245

O'NEILL R. Asthma at work. Causes, effects and what to do about them. TUC Sheffield Occupational Health Project. Co-op Limited, May 1995

PAULI G, BESSOT JC, DIETEMANN-MOLARD A. L'asthme professionnel : investigations et principales étiologies. *Bull Eur Physiopath Respir* 1986, **22** : 329-425

RAMAZZINI B. De Morbis Artificum Diatriba (Diseases of workers) 1713 (Translated by Wright, WC) University of Chicago Press, Chicago, 1940

SANDFORD AJ, WIER T, PARE P. The genetics of asthma. *Am J Crit Care Med* 1996, **153** : 1749-1765

Terminology, definitions and classifications of chronic pulmonary emphysema and related conditions. A report of the conclusions of a Ciba Guest Symposium. *Thorax* 1959, **14** : 286-299

WAGNER GR, WEGMAN DH. Occupational asthma : prevention by definition. *Am J Ind Med* 1988, **33** : 427-429

Epidémiologie

La fréquence globale de l'asthme professionnel (AP) est inconnue, mais quelques indicateurs existent. Aux Etats-Unis, des proportions de cas d'asthme d'origine professionnelle entre 2 et 15 % ont été rapportées (Salvaggio, 1979 ; Blanc, 1987). Au Japon, 15 % des cas d'asthme chez des individus de sexe masculin sont considérés comme étant d'origine professionnelle (Kobayashi, 1980). En France, une étude effectuée dans trois villes françaises montre qu'en population générale, la prévalence cumulée de l'asthme varie de 7,4 % à 9,3 %, tandis que la prévalence d'asthme actuel (crise d'asthme durant l'année en cours) va de 2,7 % à 4 % (Neukirch et coll., 1995). Dans 9 % à 10 % des cas, une origine professionnelle pourrait être proposée (Bessot et coll., 1984).

Toute généralisation est difficile car, pour une population donnée, la fréquence des cas d'AP est fonction de facteurs tels que le nombre de personnes exposées, le type d'industrie, le niveau d'exposition et, bien sûr, de la définition adoptée. Dans la plupart des études, les critères utilisés sont fondés sur des questions du type « Avez-vous déjà eu de l'asthme ? » ou « Le diagnostic a-t-il été fait par un médecin ? ». Peu d'études utilisent des moyens objectifs comme la documentation d'obstruction, la mesure de l'hyperréactivité bronchique non-spécifique ou, *a fortiori*, celle de l'hyperréactivité spécifique.

La prévalence de l'asthme professionnel varie selon la profession et l'agent considérés (tableaux I et II). Les sujets symptomatiques qui attribuent leurs symptômes à une exposition professionnelle changent souvent d'emploi ; de plus, ceux très exposés peuvent changer de poste. D'où la sous-estimation, dans les enquêtes transversales, du nombre de sujets avec asthme professionnel (« *healthy worker effect* ») et des éventuelles relations exposition-réponse.

Les études d'incidence sont encore moins nombreuses. Elles sont pourtant importantes car la durée des symptômes varie, ce qui rend difficile l'interprétation de la prévalence. Les informations disponibles sur l'incidence d'AP sont issues de statistiques de compensation et d'un petit nombre de programmes de surveillance initiés dans différents pays.

Parmi ces derniers, le système implanté en Finlande est le plus ancien (créé en 1923) et vraisemblablement le plus complet (Keskinen et coll., 1978). Les déclarations sont gérées par le *Finnish Institute of Occupational Health* (FIOH). Les rapports proviennent de trois sources : médecins de province, demandes de compensation faites auprès de compagnies d'assurance et cas diagnostiqués au FIOH. Compte tenu du fait que les compagnies d'assurance exigent des preuves irréfutables, le diagnostic d'AP et les liens causaux sont généralement bien établis.

Au Royaume-Uni, les informations proviennent d'une source officielle et de deux programmes volontaires mis en place en 1989 : les programmes SHIELD (Gannon et Burge, 1993) et SWORD (*Surveillance of Work-related and Occupational Respiratory Disease*) (Meredith et McDonald, 1994). Le projet SWORD est basé sur le rapport de nouveaux cas d'asthme par des pneumologues et médecins du travail du Royaume-Uni. Les critères de diagnostic ne sont pas spécifiés : les participants sont priés de rapporter tous les cas de maladie respiratoire qu'ils pensent être dus à une exposition au travail. Le système de compensation couvre seulement 23 agents ; en 1993, une catégorie « ouverte » a été ajoutée.

Le système de surveillance adopté aux Etats-Unis est différent des systèmes européens. Le programme SENSOR (*Sentinel Event Notification System for Occupational Risks*) (Baker, 1989) ne vise pas l'obtention d'indices épidémiologiques, mais plutôt l'identification de cas

sentinelles potentiellement dangereux, en vue d'une intervention investigatrice et préventive sur le lieu de travail. Le programme SENSOR a été implanté dans six états. Les critères diagnostiques sont stricts : l'asthme doit être diagnostiqué par un médecin et l'association asthme/travail doit être démontrée. De plus, l'agent impliqué doit être connu pour son association avec l'asthme ou pour être capable de provoquer une diminution de la fonction pulmonaire ou une augmentation de la réactivité bronchique.

Au Québec, l'évidence objective d'AP est exigée avec, en particulier, la réalisation de tests de provocation spécifiques et des mesures itératives de paramètres fonctionnels pulmonaires (Lagier et coll., 1990). Tout comme au Royaume-Uni et en Finlande, les travailleurs indépendants ne sont pas inclus. Une quantité considérable de personnes ne font pas de déclaration par manque d'intérêt financier.

Tableau I : Agents biologiques associés à l'asthme professionnel

Agents	Profession/Industrie	Prévalence (%)	Référence
Antigènes d'origine animale			
Animaux de laboratoire	Employés de laboratoire	13	Venables et coll., 1988
Protéine de l'œuf	Producteurs d'œufs	-	
Déjections de chauve-souris	Divers	-	
Insectes			
Vers à soie	Ouvriers de la soie	-	
Acarien du grain (<i>grain mite</i>)	Fermiers	12	Cuthbert et coll., 1984
	Stockage de grain	33	Blainey et coll., 1989
Criquets	Travailleurs de laboratoire	26	Burge et coll., 1980
	Idem	60	Tee et coll., 1988
Enzymes biologiques			
Espérase	Industrie des détergents	-	
Amylase fongique	Boulangers	-	
Lysozyme de l'œuf	Industrie pharmaceutique	-	
Broméline	Industrie pharmaceutique	-	
Bacillus subtilis	Industrie des détergents	3,2	Juniper et coll., 1977
Papaïne	Industrie pharmaceutique	45	Baur et coll., 1982
Allergènes dérivés de plantes			
Feuille de tabac	Manufacture de tabac	-	
Pectine	Confiserie de Noël	-	
Séricine	Coiffeurs	-	
Lycopodium	Industrie de feux d'artifice	-	
Paprika	Horticulteurs	-	
Henné	Coiffeurs	17,4	Blainey et coll., 1986
Grain de café	Travailleurs du grain	34	Jones et coll., 1982
Farines (blé, seigle, soja)	Boulangers, minotiers	35	Musk et coll., 1989
Poussières de grain	Travailleurs du grain	40 ; 47	Chan-Yeung et coll., 1980 Williams et coll., 1964 Skoulas et coll., 1964
Latex	Manufactures de gants	6	Tarlo et coll., 1990
Gommes végétales			
Acacia	Imprimeurs	19	Fowler, 1952
Karaya	Coiffeurs	-	
Poussières de bois			
Cèdre rouge (<i>Thuja plicata</i>)	Fabrication de meubles, scierie	3,4 ; 4,1	Ishizaki et coll., 1973 Chan-Yeung et coll., 1984
Pernambouc	Fabrication d'archets	33,3	Hausen et Herrmann,
Cannelle	-	22,5	1990
Cèdre du Liban	Charpentiers	-	Uragoda, 1984
Séquoia de Californie	Graveurs sur bois	-	
Iroko	Charpentiers	-	

Ebène	Charpentiers	-	
Animaux aquatiques			
Etoile de mer	Employés de l'ostréiculture	-	
Crabe	Traitement du crabe des neiges	-	
Crevette rose	Traitement des crevettes roses	16	Cartier et coll., 1984
Poisson	Traitement des truites	36	Gaddie et Friend, 1980

Tableau II : Produits chimiques associés à l'asthme professionnel

Agents	Profession/Industrie	Prévalence (%)	Référence
Acrylates			
Ethylcyanoacrylate	Construction de modèles d'avion	-	
Méthylméthacrylate	Infirmières	-	
Métaux			
Chrome	Imprimeur, soudeur, tanneur	-	-
Cobalt	Métal durci, polisseur diamants	-	-
Platine	Raffinerie platine	29	Brooks et coll., 1990
Aldéhydes			
Formaldéhyde	Personnel des hôpitaux	29	Hendrick et Lane, 1975
Glutaraldéhyde	Unités d'endoscopie des hôpitaux	88,8	Jachuck et coll., 1989
Amines			
Ethanolamine	Produits de beauté	-	
Ethylène diamine	Photographes	-	
Amines aromatiques	Teinture de fourrure	37	Silberman et Sorrell, 1959
Anhydrides			
Anhydride hexahydrophthalique	Industrie chimique	-	
Anhydride phtalique	Plastiques, résines	28	Wernfors et coll., 1988
Anhydride himique	Manufacture de retardant de flamme	35	Rosenman et coll., 1987
Détergents et antiseptiques			
Chloramine T	Produits chimiques	-	
Hexachlorophène	Personnels d'hôpitaux	-	
Isocyanates			
Toluène di-isocyanate	Polyuréthane, plastique, vernis	12,5 ; 28	Butcher et coll., 1976 Baur et Fruhmann, 1981
Hexaméthylène di-isocyanate	Peintures en spray	-	
Diphénylméthane di-isocyanate	Fonderie	27	Liss et coll., 1988
Poussières plastiques			
Plexiglas	-	-	
Chlorure de polyvinyle	Manufacture de bouchons de bouteilles	-	
Produits de pyrolyse			
Fumée de polyéthylène	Papier d'emballage	-	
Chlorure de zinc	Soudeurs, serruriers	-	
Fongicides			
Chlorothalonil	Fermiers	-	
Divers			
Brouillards d'huile	Industrie automobile	-	
Céphalosporines	Industrie pharmaceutique	7,7	Briatico et coll., 1981

Asthme et rhinite d'origine professionnelle

Phénylglycine acide chloride	Industrie pharmaceutique	29	Kammermeyer et Mathews, 1973
Teintures (réactifs)	Manufacture de colorants	25,2	Park et coll., 1991
Chlorure de polyvinyle	Emballeurs de viande	69	Andrasch et coll., 1976
Azodicarbonamide	Industrie plastique	18,5	Slovak, 1981
Sels de diazonium	Manufacture de polymères de fluorine	55,5	Luczynska et coll., 1990
Colophane	Manufacture de fluxes de soudure	4-21	

Il en résulte que le nombre de cas diagnostiqués est vraisemblablement supérieur au nombre de demandes de compensation, ce qui se traduit par une sous-estimation de l'incidence.

En Allemagne, l'affiliation des entreprises au *Berufsgenossenschaft*, un organisme législatif public, est obligatoire (Baur et coll., 1998). Ainsi, tous les travailleurs, qu'ils soient salariés ou indépendants, sont assurés par la loi. Les tâches du *Berufsgenossenschaft* sont les suivantes : prévention des accidents et maladies du travail et risques pour la santé sur les lieux de travail ; traitement, réhabilitation et compensation des sujets malades. Trois catégories de maladies obstructives d'origine professionnelle sont reconnues : celles dues à des sensibilisants, celles dues à des irritants chimiques et toxiques, et celles secondaires à l'exposition aux isocyanates, classées séparément.

En France, les premières informations épidémiologiques sur l'asthme professionnel ont été collectées en 1993, à l'occasion de l'enquête sur questionnaire réalisée auprès de l'ensemble des médecins du travail français par la Société Française de Médecine du Travail et l'Association Asthme (Ameille, 1995). En 1996, la Société de Pneumologie de Langue Française et la Société Française de Médecine du Travail ont créé l'ONAP (Observatoire National des Asthmes Professionnels), inspiré du programme britannique SWORD (Kopferschmitt-Kubler et coll., 1998). L'ONAP prévoit un signalement volontaire, de la part des médecins participants, au moyen d'une fiche signalétique, de toute suspicion de nouveaux cas d'asthme professionnel. Pour ce qui est du diagnostic, le médecin a la possibilité de choisir trois catégories : diagnostic certain, probable ou possible. L'étiologie suspectée ainsi que les moyens de diagnostic doivent également être indiqués. Quatre sources de signalement coexistent au sein de l'ONAP : les médecins du travail, les consultations de pathologies professionnelles, les pneumologues et/ou allergologues, le service AT/MP de la CRAMIF (Caisse régionale d'assurance maladie d'Ile de France). Durant les années 1996 et 1997, l'ONAP a exploré plus de 1 000 fiches signalétiques d'asthme professionnel (704 hommes et 368 femmes) établies sur la base de rapports de pneumologues hospitaliers (18 %) et libéraux (9 %), d'allergologues (2 %), de médecins du travail (12 %), de spécialistes de pathologies professionnelles (54 %) et d'autres (4 %). Parmi ces fiches, 854 (80,5 %) étaient des cas d'AP typique, 52 (4,9 %) des cas de syndrome d'hyperréactivité aigu induit des bronches et 155 (14,6 %) des cas de syndromes atypiques d'asthme. Pour l'année 1996, l'ONAP a recensé 394 nouveaux cas d'asthme professionnel, portant l'incidence annuelle de cette pathologie aux environs de 17 cas/million de travailleurs. Un ouvrage de référence vient de paraître, faisant le point sur l'asthme professionnel et en particulier la situation en France (Bessot et Pauli, 1999).

Le tableau III montre quelques chiffres issus de ces différents programmes européens et nord-américains.

Tableau III : Rapports d'asthme professionnel dans six pays

Pays	Programme	Années	Nombre de cas	Estimation annuelle/10 ⁶
Finlande	FIOH	1988, 90, 92	1 038	140
Grande-Bretagne	SWORD	1989-91	1 528	19
	SWORD	1992-93	1 954	37
Canada	Québec	1986-88	214	25
États-Unis	SENSOR (Mi)	1988-92	381	18
	SENSOR (NJ)	1988-92	154	8
Allemagne	Berufsgenossenschaften	1995	1 609*	175
France	SFMT/AA	1993	211	175
	ONAP	1996-97	1 073	-

FIOH : Finnish Institute of Occupational Health ; SWORD : Surveillance of Work-related and Occupational Respiratory Disease ; SENSOR : Sentinel Event Notification System for Occupational Risks (Mi Michigan, NJ New Jersey) ; SFMT/AA : Société Française de Médecine du Travail/ Association Asthme ; ONAP : Observatoire national des asthmes professionnels. * ce nombre inclut des cas de rhinite

Ces chiffres sont fournis à titre indicatif et ne doivent pas être comparés de façon stricte. Il faut en effet tenir compte des différences entre les programmes concernant les définitions d'AP, les populations impliquées ainsi que les modalités de compensation. A ce sujet, on peut difficilement comparer l'incidence d'asthme professionnel en Finlande, où le système de compensation incite les travailleurs à déclarer leur maladie, avec celle du Royaume-Uni, où la pénalisation financière incite à la sous-déclaration.

Les études de mortalité ne sont pas très nombreuses, mais l'évidence existe d'une relation avec les expositions professionnelles. En Suède, parmi 46 groupes professionnels analysés entre 1981 et 1992, une mortalité significativement élevée par asthme a été retrouvée chez des fermiers et des coiffeurs (Toren et Horte, 1997).

BIBLIOGRAPHIE

AMEILLE J. Les asthmes professionnels : données épidémiologiques et résultats de l'enquête nationale. I^{ères} Journées Thématiques : Asthme et Travail. Cité des Sciences et de l'Industrie - La Villette - Paris, 27/28 Janvier 1995

ANDRASCH RH, BARDANA EJ, KOSTER F, PIROFSKY B. Clinical and bronchial provocation studies in patients with meatwrappers' asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1976, **58** : 291-298

BAKER EL. Sentinel Event Notification System for Occupational Risks (SENSOR) : the concept. *Am J Public Health* 1989, **79** : 18-20

BAUR X, FRUHMANN G. Specific IgE antibodies in patients with isocyanate asthma. *Chest* 1981, **80** : 73-76

BAUR X, KONIG G, BENCZE K, FRUHMANN G. Clinical symptoms and results of skin test, RAST and bronchial provocation test in thirty-three papain workers : evidence for strong immunogenic potency and clinically-relevant "proteolytic effects of airborne papain". *Clin Allergy* 1982, **12** : 9-17

BAUR X, DEGENS P, WEBER K. Occupational obstructive airway diseases in Germany. *Am J Ind Med* 1998, **33** : 454-462

BESSOT JC, PAULI G, LENZ D, ROEGEL E. Aspects cliniques de l'asthme professionnel. *Rev Pneumol Clin* 1984, **40** : 109-119

BESSOT JC, PAULI G. L'asthme professionnel. Margaux Orange, eds. 1999

BLAINEY AD, OLLIER S, CUNDELL D, SMITH RE, DAVIES RJ. Occupational asthma in hairdressing salon. *Thorax* 1986, **41** : 42-50

BLAINEY AD, TOPPING MD, OLLIER S, DAVIES RJ. Allergic respiratory disease in grain workers : the role of storage mites. *J Allergy Clin Immunol* 1989, **84** : 296-303

BLANC P. Occupational asthma in a national disability survey. *Chest* 1987, **92** : 613-617

BRIATICO-VANGOSA G, BERETTA F, BIACHI S, CARDONI A, MARCHISIO M et coll. Asthma bronchiale da acido 7-amino-cefalosporinico (7-ACA) in laboratori addetti alla produzione di cefalosporine. *La Medicina del Lavoro* 1981, **72** : 488-493

BROOKS SM, BAKER DB, GANN PH, JARABEK AM, HERTZBERG V et coll. Cold air challenge and platinum skin reactivity in platinum refinery workers. *Chest* 1990, **97** : 1401-1407

BURGE PS, EDGE G, O'BRIEN IM, HARRIES MG, HAWKINS R, PEPYS J. Occupational asthma in a research centre breeding locusts. *Clin Allergy* 1980, **10** : 355-363

- BUTCHER BT, SALVAGGIO JE, WEILL H, ZISKIND MM. Toluene diisocyanate (TDI) pulmonary disease : immunologic and inhalation challenge studies. *J Allergy Clin Immunol* 1976, **58** : 89-100
- CARTIER A, MALO JL, FOREST F, LAFRANCE M, PINEAU L et coll. Occupational asthma in snow crab-processing workers. *J Allergy Clin Immunol* 1984, **74** : 261-269
- CHAN-YEUNG M, SCHULZER M, MACLEAN L, DORKEN E, GRZYBOWSKI S. Epidemiologic health survey of grain elevator workers in British Columbia. *Am Rev Respir Dis* 1980, **121** : 329-338
- CHAN-YEUNG M, VEDAL S, KUS J, MACLEAN L, ENARSON D, TSE KS. Symptoms, pulmonary function, and bronchial hyperreactivity in Western red cedar workers compared with those in office workers. *Am Rev Respir Dis* 1984, **130** : 1038-1041
- CUTHBERT OD, JEFFREY IG, MCNEILL HB, WOOD J, TOPPING MD. Barn allergy among Scottish farmers. *Clin Allergy* 1984, **14** : 197-206
- FOWLER PBS. Printers' asthma. *Lancet* 1952, **2** : 755-757
- GADDIE J, FRIEND JAR. Pulmonary hypersensitivity in prawn workers. *Lancet* 1980, **1** : 1350
- GANNON PFG, BURGE PS. The SHIELD scheme in the West Midlands Region, United Kingdom. *Br J Ind Med* 1993, **50** : 791-796
- HAUSEN BM, HERRMANN B. Bowmarker's disease : an occupational disease in the manufacture of bows for strong instruments. *Dtsch Med Wochenschr* 1990, **115** : 169-173
- HENDRICK DJ, LANE DJ. Formalin asthma in hospital staff. *Br Med J* 1975, **1** : 607-608
- ISHIZAKI T, SHIDA T, MIYAMOTO T, MATSUMARA Y, MIZUNO K, TOMARU M. Occupational asthma from western red cedar dust (*Thuja plicata*) in furniture factory workers. *J Occup Med* 1973, **15** : 580-585
- JACHUCK SJ, BOUND CL, STEAL J, BLAIN PJ. Occupational hazard in hospital staff exposed to 2 percent glutaraldehyde in an endoscopy unit. *J Soc Occup Med* 1989, **39** : 69-71
- JONES RN, HUGHES JM, LEHRER SB, BUTCHER BT, GLINDMEYER HW et coll. Lung function consequences of exposure and hypersensitivity in workers who process green coffee beans. *Am Rev Respir Dis* 1982, **125** : 199-202
- JUNIPER CP, HOW MJ, GOODWIN BFJ. Bacillus subtilis enzymes : a 7-year clinical, epidemiological and immunological study of an industrial allergen. *J Soc Occup Med* 1977, **27** : 3-12
- KAMMERMEYER JK, MATHEWS KP. Hypersensitivity to phenyl glycine and chloride. *J Allergy Clin Immunol* 1973, **52** : 73-84
- KESKINEN H, ALANKO K, SAARINEN L. Occupational asthma in Finland. *Clin Allergy* 1978, **8** : 569-579
- KOBAYASHI S. Different aspects of occupational asthma in Japan. *In* : Occupational asthma. FRAZIER CA, ed. New York : Van Nostrand Reinhold, 1980 : 229-244
- KOPFERSCHMITT-KUBLER MC, CLALASTRENG-CRINQUAND A, ROMIER-BORGNAT S, POPIN E, VERVLOET D et coll. Observatoire national des asthmes professionnels (ONAP) : derniers résultats. *Souffle* 1998, **26** : 4-6
- LAGIER F, CARTIER A, MALO JL. Statistiques médico-légales sur l'asthme professionnel au Québec de 1986 à 1988. *Rev Mal Respir* 1990, **7** : 969-980
- LISS GM, BERNSTEIN DI, MOLLER DR, GALLAGHER JS, STEPHENSON RL, BERNSTEIN IL. Pulmonary and immunologic evaluation of foundry workers exposed to methylene diphenyldiisocyanate (MDI). *J Allergy Clin Immunol* 1988, **82** : 55-61
- LUCZYNSKA CM, HUTCHCROFT BJ, HARRISON MA, DORNAN JD, TOPPING MD. Occupational asthma and specific IgE to a diazonium salt intermediate used in the polymer industry. *J Allergy Clin Immunol* 1990, **85** : 1076-1082
- MEREDITH S, MCDONALD C. Work related respiratory disease in the United Kingdom. 1989-1992 : a report of the SWORD project. *Occup Med* 1994, **44** : 183-189

- MUSK AW, VENABLES KM, CROOK B, NUNN AJ, HAWKINS R et coll. Respiratory symptoms, lung function, and sensitisation to flour in a British bakery. *Br J Ind Med* 1989, **46** : 636-642
- NEUKIRCH F, PIN I, KNANI J, HENRY C, PISON C, LIARD R, ROMAZZINI S, BOUSQUET J. Prevalence of asthma and asthma-like symptoms in three french cities. *Respir Med* 1995, **89** : 685-692
- PARK HS, LEE MK, KIM BO, LEE KJ, ROH JH et coll. Clinical and immunologic evaluations of reactive dye-exposed workers. *J Allergy Clin Immunol* 1991, **87** : 639-649
- ROSENMAN KD, BERNSTEIN DI, O'LEARY K, GALLAGHER JS, D'SOUZA L, BERNSTEIN IL. Occupational asthma caused by himic anhydride. *Scand J Work Environ Health* 1987, **13** : 150-154
- SALVAGGIO J. Occupational and environmental respiratory disease in NIAID task force report : asthma and other allergic disease. Washington DC : US Department of Health, Education and Welfare, May 1979 (NIH publication No 79-387)
- SILBERMAN DE, SORRELL AH. Allergy in fur workers with special reference to paraphenylene diamine. *J Allergy* 1959, **30** : 11-18
- SKOULAS A, WILLIAMS S, MERRIMAN JE. Exposure to grain dust. II. A clinical study of the effects. *J Occup Med* 1964, **6** : 359-372
- SLOVAK AJM. Occupational asthma caused by plastics blowing agent, azodicarbonamide. *Thorax* 1981, **36** : 906-909
- TARLO SM, WONG L, ROOS J, BOOTH N. Occupational asthma caused by latex in a surgical glove manufacturing plant. *J Allergy Clin Immunol* 1990, **85** : 626-631
- TEE RD, GORDON DJ, HAWKINS ER, NUNN AJ, LACEY J et coll. Occupational allergy to locusts : an investigation of the sources of the allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1988, **81** : 517-525
- TOREN K, HORTE LG. Asthma mortality and occupation in Sweden 1981-1992. *Am J Ind Med* 1997, **31** : 678-681
- URAGODA CG. Asthma and other symptoms in cinnamon workers. *Br J Ind Med* 1984, **41** : 224-227
- VENABLES KM, TEE RD, HAWKINS ER, GORDON DJ, WALE CJ et coll. Laboratory animal allergy in a pharmaceutical company. *Br J Ind Med* 1988, **45** : 660-666
- WERNFORS M, NIELSEN J, SCHÜTZ A, SKERFVING S. Phthalic anhydride-induced occupational asthma. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988, **79** : 77-82
- WILLIAMS S, SKOULAS A, MERRIMAN JE. Exposure to grain dust. I. A survey of the effects. *J Occup Med* 1964, **6** : 319-329

Etiologie

Une liste d'agents biologiques et chimiques susceptibles d'induire l'asthme professionnel (AP) est présentée dans les tableaux I et II (Chan-Yeung et Malo, 1994). Il ne s'agit en aucun cas d'une liste exhaustive mais d'un simple exemple de la variété des agents impliqués. Une liste en langue française de 350 agents et 140 métiers associés à l'AP est disponible sur Internet, dans la base de données Asmanet, construite autour de 76 fiches descriptives de formes d'asthme professionnel¹. La description constante de nouveaux agents impliqués (Rodriguez et coll., 1997) indique que cette liste tend à augmenter. Bien que, en général, l'AP se développe au contact d'un seul agent, dans certaines circonstances, il peut résulter de l'exposition simultanée à deux agents (Vandenplas et coll., 1997).

Produits

En France, les données de l'ONAP montrent que la farine, les isocyanates, les aldéhydes, le latex, les animaux et les poussières de bois sont, dans cet ordre, les six agents les plus impliqués dans l'étiologie de l'asthme professionnel (tableau IV).

Tableau IV : Etiologie de l'asthme professionnel (% d'agents suspectés) d'après six programmes de surveillance

Agent suspecté	ONAP (1996-97)	SWORD (1989-91)	Finlande (1992)	Québec (1986-88)	Allemagne (1995)	SENSOR* (1988-92)
Farine	18,7	7,1***	24,5***	14,0***	39,0	-
Isocyanates	11,8	22,0	2,9	25,2	-	19,4
Aldéhydes	5,3**	-	-	-	-	5,2
Animaux	4,7	9,8	45,4	14,5	-	-
Bois	3,9	-	-	12,5	4,2	-
Soude	-	5,6	-	-	-	-
Résines/colles	-	5,2	-	-	-	6,5
Plantes	-	-	4,7	-	2,1	-
Fluxes de soudures	-	-	4,5	-	2,4	-
Pesticides	-	-	-	5,1	-	-
Huiles de coupe	-	-	-	-	-	9,9
Cobalt	-	-	-	-	-	2,8
Nourriture	-	-	-	-	15	-

* Michigan et New Jersey ; ** et latex ; *** et grain

La comparaison de ces résultats avec ceux d'autres programmes doit être prudente. Les différences observées peuvent être en partie réelles - dues, par exemple, à des différences dans la taille et le type des industries considérées, aux conditions de travail, et aux pratiques de protection de l'environnement - et en partie fausses, liées à des différences dans la source

¹ <http://www.remcomp.com/asmanet/asmapro/index.htm>

des rapports et dans les critères de diagnostic. Ainsi, en Finlande, l'augmentation du nombre de cas dus aux allergènes animaux et aux poussières de farine peut s'expliquer par l'inclusion de travailleurs de l'agriculture dans le système de compensation à partir de 1982. En effet, en 1981, seulement 2 des 156 cas d'asthme professionnel étaient dus à des allergènes animaux.

Malgré ces considérations, il est intéressant de constater que trois agents émergent comme les plus fréquemment impliqués dans les pays étudiés : la farine, les isocyanates et les allergènes animaux.

Professions

Les principales professions responsables d'asthme professionnel en France, selon le programme ONAP, sont présentées dans le tableau V.

Tableau V : Classification des principales professions responsables d'asthme professionnel, d'après quatre programmes de surveillance (d'après Kopferschmitt-Kubler et coll., 1998)

Profession	ONAP (1996-97)	Finlande (1990)	SHIELD (1989-91)	SWORD (1989-91)
Boulangier	1	1	3	4
Professionnel de santé	2	-	-	-
Peintre automobile	3	2	1	1
Coiffeur	4	-	-	-
Professions du bois	5	-	4	6
Industrie textile	6	-	-	-
Fermier	-	3	-	-
Soudeur	-	4	6	5
Industrie plastique	-	-	2	2
Traitement chimique	-	-	5	3

Toute comparaison avec d'autres programmes doit, bien évidemment, tenir compte de différences dans la classification des métiers selon les registres. Ayant ceci à l'esprit, on note que les boulangers et les peintres automobiles sont toujours en tête du classement des professions les plus atteintes dans les programmes où les données de classification d'asthme professionnel par profession sont disponibles.

Facteurs de risque

Les facteurs de risque de développement d'un AP ne sont pas entièrement connus. Dans la mesure où ils sont évitables, les facteurs environnementaux sont très importants. Il existe également des facteurs individuels, puisque seule une fraction des sujets exposés devient malade.

Facteurs de risque environnementaux

Certaines occupations augmentent significativement le risque d'AP. Une prévalence élevée de sensibilisation et de développement d'asthme, ainsi qu'une relation significative entre

niveaux d'exposition et symptômes d'asthme, ont été rapportées chez des travailleurs exposés à des substances aussi variées que les bois, les résines époxy, la farine et des substances utilisées dans l'industrie électronique (Burge et coll., 1981 ; Vedal et coll., 1986 ; Musk et coll., 1989 ; Venables, 1989 ; Ng et coll., 1994). Dans une étude récente, l'exposition aux isocyanates était plus élevée dans les industries ayant fait l'objet de déclaration de cas d'asthmes professionnels que dans celles où aucun cas d'asthme n'a été déclaré (Tarlo et coll., 1997).

Aucun facteur de risque spécifique pour la population générale n'a été véritablement défini. Des enquêtes réalisées dans différents pays ont montré des risques accrus d'asthme chez des sujets exposés à de nombreuses substances comme les poussières, vapeurs, gaz, produits textiles, cuir, animaux et farine (Bakke et coll., 1991 ; Viegi et coll., 1991 ; D'Souza et Davies, 1997 ; Monso et coll., 1998).

L'effet des facteurs environnementaux est difficile à évaluer à cause du « *healthy worker effect* », lié à la tendance des travailleurs affectés à quitter le travail en raison de la sévérité de leurs symptômes.

Facteurs de risque individuels

- Age et sexe : ni l'âge ni le sexe ne sont des facteurs de risque d'AP.
- Atopie : elle est définie comme la capacité à développer une sensibilité immédiate après exposition à un allergène, démontrée par des tests cutanés ou par la mesure d'anticorps IgE (immunoglobulines E) spécifiques. La fréquence de certains types d'AP - souvent mais pas toujours dûs à des substances de haut poids moléculaire - est plus élevée chez les sujets atopiques. C'est le cas des sujets travaillant dans l'industrie des détergents (Newhouse et coll., 1970), dans des centres d'élevage de criquets (Burge et Edge, 1980), ou manipulant l'urine d'animaux de laboratoire (Gross, 1980). Par contre, l'atopie ne semble pas être un facteur prédisposant au développement d'asthme aux isocyanates (Brugsch et Elkins, 1963) ni à l'acide plicatique (Chan-Yeung, 1982), deux substances de bas poids moléculaire dont l'association à des anticorps spécifiques n'est pas constante. La valeur prédictive d'une histoire antérieure d'atopie ou d'une réaction cutanée positive à des allergènes ordinaires dans l'AP est généralement basse (valeurs comprises entre 7 % et 34 % chez des sujets exposés aux laxatifs à base de psyllium (Nelson, 1987) ou à des animaux de laboratoire (Slovak et Hill, 1981), respectivement). Ces observations n'incitent pas à réaliser un dépistage systématique dans les industries à haut risque.
- Tabagisme : plusieurs études ont montré que le tabagisme augmente le risque de sensibilisation et de développement de symptômes d'asthme dans différentes professions. Une augmentation avec le tabagisme des niveaux d'IgE spécifiques a été documentée chez des ouvriers manipulant les grains de café vert et l'isphagule (Zetterstrom et coll., 1981). Une interaction a été rapportée entre cigarette et atopie chez des sujets exposés à l'anhydride tétrachlorophtalique, avec une prévalence de sensibilisation plus grande chez les fumeurs atopiques que chez les non-fumeurs non-atopiques (Venables et coll., 1985). Par contre, le tabagisme ne semble pas être un facteur favorisant l'asthme à certains agents de bas poids moléculaire : les non-fumeurs seraient même plus susceptibles que les fumeurs à l'asthme au cèdre rouge (Chan-Yeung et coll., 1982) ou aux isocyanates (Paggiaro et coll., 1984). Le mécanisme par lequel la consommation de cigarette favoriserait certains types d'asthme n'est pas connu, mais il est possible que son effet irritant sur la muqueuse bronchique augmente la perméabilité de l'épithélium bronchique aux substances inhalées, facilitant leur accès à des cellules immunocompétentes de la submuqueuse (Gerrard et coll., 1980). Ceci pourrait expliquer

pourquoi, parmi les travailleurs exposés aux sels de platine, le risque de développer des anticorps IgE spécifiques est 5 fois plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (Venables et coll., 1989).

- Hyperréactivité bronchique : l'hyperréactivité bronchique (HRB) non-spécifique a été documentée dans la majorité des sujets avec asthme professionnel symptomatique. La mesure dans laquelle l'HRB résulte de l'exposition ou est un facteur prédisposant à l'asthme professionnel reste un sujet controversé. Concernant les travailleurs exposés aux poussières de bois, l'HRB semble être une conséquence de l'exposition plutôt qu'un facteur prédisposant (Lam et coll., 1979).
- Statut HLA : une association a été décrite entre la présence d'allèles particuliers et la sensibilité à des antigènes spécifiques : HLA DR3 et production d'IgE spécifiques de l'anhydride trimellitique (Young et coll., 1995), HLA II DBQ1 et asthme aux isocyanates (Balboni et coll., 1994), HLA B15 et DR4 et allergie aux animaux de laboratoires (Low et coll., 1988).

BIBLIOGRAPHIE

BAKKE P, EIDE GE, HANOA R, GULSVIK A. Occupational dust or gas exposure and prevalence of respiratory symptoms and asthma in a general population. *Eur Respir J* 1991, **4** : 273-278

BALBONI A, FABBRI LM, MAPP CE. Presence of DBQ1 alleles with aspartic acid in position 57 is a risk factor for isocyanate-induced asthma in exposed workers. *Hum Immunol* 1994, **59** : 147

BRUGSCH HG, ELKINS HD. Toluene diisocyanate (TDI) toxicity. *N Engl J Med* 1963, **268** : 353-357

BURGE PS, EDGE G. Occupational asthma and rhinitis in locust workers. *Clin Allergy* 1980, **10** : 346

BURGE PS, EDGE G, HAWKINS R, WHITE V, NEWMAN-TAYLOR AJ. Occupational asthma in a factory making flux-cored solder containing colophony. *Thorax* 1981, **36** : 824-828

CHAN-YEUNG M, LAM S, KEORNER S. Clinical features and natural history of occupational asthma due to Western red cedar (*Thuja plicata*). *Am Rev Respir Dis* 1982, **72** : 411-415

CHAN-YEUNG M. Immunologic and non-immunologic mechanisms in asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). *J Allergy Clin Immunol* 1982, **70** : 32-37

CHAN-YEUNG M, MALO JL. Aetiological agents in occupational asthma. *Eur Respir J* 1994, **7** : 346-371

D'SOUZA MF, DAVIES RJ. The distribution of allergic disorders and atopy in the community and their relationship to total levels of serum IgE antibody. *Am Rev Respir Dis* 1977, **115** : 211

GERRARD JW, HEINER DC, KO CG, MINK L, MEYERS A, DOSMAN JA. Immunoglobulin levels in smokers and non-smokers. *Ann Allergy* 1980, **44** : 261-262

GROSS NJ. Allergy to laboratory animals : epidemiologic, clinical and physiologic aspects, and a trial of cromolyn in its management. *J Allergy Clin Immunol* 1980, **66** : 158-165

LAM S, WONG R, CHAN-YEUNG M. Nonspecific bronchial reactivity in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1979, **63** : 28-34

LOW B, SJOSTEDT L, WILLERS S. Laboratory animal allergy : possible association with HLA B15 and DR4. *Tissue Antigens* 1988, **31** : 224-226

MONSO E, MUNOZ-RINO F, IZQUIERDO J, ROCA J, MACIA N et coll. Occupational asthma in the community : risk factors in a western Mediterranean population. *Arch Environ Health* 1998, **53** : 93-98

MUSK AW, VENABLES KM, CROOK B, NUNN AJ, HAWKINS R et coll. Respiratory symptoms, lung function and sensitization to flour in a British bakery. *Br J In Med* 1989, **46** : 636-642

- NELSON WL. Allergic events among health care workers exposed to psyllium laxatives in the workplace. *J Occup Med* 1987, **29** : 497-499
- NEWHOUSE ML, TAGG B, POCOOCK SJ, MCEWAN AC. An epidemiological study of workers producing enzyme washing powders. *Lancet* 1970, **1** : 689
- NG TP, HONG CY, GOH LG, WONG ML, KOH KT, LING SL. Risks of asthma associated with occupations in a community-based case-control study. *Am J Ind Med* 1994, **25** : 709-718
- PAGGIARO PL, LOI AM, ROSSI O, FERRANTE B, PARDI F et coll. Follow-up study of patients with respiratory disease due to toluene diisocyanate (TDI). *Clin Allergy* 1984, **14** : 463-469
- RODRIGUEZ J, REANO M, VIVES R, CANTO G, DAROCA P et coll. Occupational asthma caused by fish inhalation. *Allergy* 1997, **52** : 866-869
- SLOVAK AJ, HILL RN. Laboratory animal allergy : a clinical survey of an exposed population. *Br J Ind Med* 1981, **38** : 38-41
- TARLO SM, LISS GM, DIAS C, BANKS DE. Assessment of the relationship between isocyanate exposure levels and occupational asthma. *Am J Ind Med* 1997, **32** : 517-521
- VANDENPLAS O, DELWICHE JP, DE JONGHE M. Asthma to latex and amoxicillin. *Allergy* 1997, **52** : 1147-1149
- VEDAL S, ENARSON D, KUS J, MC CORMACK G, MAC LEAN I, CHAN-YEUNG M. Symptoms and pulmonary function in western red cedar workers related to duration of employment and exposure. *Arch Environ Health* 1986, **41** : 179-184
- VENABLES KM, TOPPING MD, HOWE W, LUCZYNSKI CM, HAWKINS R, NEWMAN-TAYLOR AJ. Interaction of smoking and atopy in producing specific IgE antibody against a hapten protein conjugate. *Br Med J* 1985, **290** : 201-204
- VENABLES KM, DALLY MB, NUNN AJ, STEVENS JF, STEPHENS R et coll. Smoking and occupational allergy in workers in a platinum refinery. *Br Med J* 1989, **299** : 939-942
- VENABLES KM. Low molecular weight chemicals, hypersensitivity and direct toxicity : the acid anhydrides. *Br J Ind Med* 1989, **46** : 222-232
- VIEGI G, PREDILETTO R, PAOLETTI P, CARROZZI L, DI PEDE F et coll. Respiratory effects of occupational exposure in a general population sample in North Italy. *Am Rev Respir Dis* 1991, **143** : 510-515
- YOUNG RP, BARKER RD, PIKE KD, COOKSON WOCM, NEWMAN-TAYLOR AJ. The association of HLA-D3 with specific IgE to inhaled acid anhydrides. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **151** : 219-221
- ZETTERSTROM O, OSTERMAN K, MACHADO L, JOHANSSON SGO. Another smoking hazard : revised serum IgE concentration and increased risk of occupational allergy. *Br Med J* 1981, **283** : 1215-1217

Mécanismes pathogéniques

Avant d'évoquer les mécanismes pathogéniques de l'asthme professionnel (AP), il est utile de revoir brièvement les différents niveaux de la défense respiratoire. Les deux premières lignes de défense contre les substances inhalées, y compris les allergènes, se trouvent dans les voies aériennes de conduction. Elles sont représentées respectivement par la couche de mucus sécrétée par les cellules caliciformes et les glandes muqueuses et par l'épithélium stratifié dont les cellules basales sont surmontées par une couche de cellules en colonne. Les fonctions structurales et de barrière de cette couche dépendent d'un ensemble de mécanismes d'adhésion intrinsèque (ex : *tight junction*, *zonula adherens junction*, *desmosomal contacts*). Chez l'asthmatique, l'épithélium - site majeur de la réponse inflammatoire liée aux mastocytes et aux éosinophiles - est souvent lésé.

Le deuxième niveau de défense des voies aériennes est représenté par la combinaison de deux mécanismes : la phagocytose non-spécifique, relativement inefficace, assurée par les monocytes et macrophages tissulaires, et la réponse immune spécifique, dont la mise en route nécessite la captation de l'antigène étranger et sa présentation aux lymphocytes. Les cellules dendritiques, les monocytes et les macrophages alvéolaires sont, dans l'ordre d'efficacité décroissante, les cellules présentant l'antigène (CPA) les plus importantes. Pour être efficace, une CPA doit métaboliser l'antigène et en associer les peptides résultants à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (*major histocompatibility complex* - MHC).

Les mécanismes pathogéniques de l'asthme professionnel ne sont pas entièrement connus. Dans certaines circonstances, des mécanismes immunologiques, neurogènes ou autres peuvent coexister (Mapp et coll., 1994). Par ailleurs, les mécanismes impliqués dépendent du type d'exposition.

Mécanismes immunologiques IgE-dépendants

L'AP dû à l'exposition à des substances de haut poids moléculaire (> 5 000 daltons) résulte en général de mécanismes liés à la production d'anticorps IgE spécifiques. Au plan clinique, les sujets présentent une histoire d'atopie et des antécédents de rhinite allergique ou d'eczéma. Les symptômes d'asthme peuvent survenir quelques minutes après l'exposition. Les tests de provocation bronchique spécifique induisent une réaction de type immédiat isolée ou bi-phasique, et plus rarement une réaction isolée tardive. Les agents impliqués dans ce type d'asthme incluent les antigènes d'animaux de laboratoire, d'arthropodes ou du latex, entre autres.

Certaines substances de bas poids moléculaire (< 5 000 daltons) sont capables d'induire l'AP de type IgE-dépendant chez une faible proportion de sujets. Dans ce groupe de substances, on trouve les anhydrides (trimellitique et phtalique), les di-isocyanates, le nickel et l'acide phtalique. De par leur trop petite taille, ces substances sont incapables d'agir comme allergènes par elles-mêmes et doivent se combiner avec une protéine porteuse pour s'exprimer comme haptènes.

La réponse immune commence par l'activation des lymphocytes T liée à la reconnaissance de l'antigène présenté à la surface d'une CPA. Un récepteur spécifique du lymphocyte T reconnaît l'ensemble (complexe) formé par l'association des peptides dérivés de la digestion

des antigènes par la CPA avec une molécule de classe I ou de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC-I, MHC II). Après activation par des médiateurs sécrétés par les CPA, les lymphocytes T-CD4⁺ auxiliaires reconnaissent l'antigène attaché aux molécules MHC de classe II tandis que les lymphocytes T-CD8⁺ cytotoxiques reconnaissent les antigènes dans le contexte des molécules MHC de classe I. Une fois activés par l'antigène, les lymphocytes T sécrètent des lymphokines qui attirent, activent et favorisent la croissance d'autres cellules. Selon le type de cytokine qu'ils sécrètent, les lymphocytes T-CD4⁺ sont classés en TH1, sécréteurs d'IL-2, IL-3, GM-CSF et interféron γ , et TH2 sécréteurs d'IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, et GM-CSF.

Chez le sujet atopique, donc susceptible de développer un asthme allergique, le lymphocyte T-CD4⁺ se transforme de façon préférentielle en lymphocyte TH2, dont le nombre est augmenté au niveau de la *lamina propria*. Les lymphocytes TH2 activés sécrètent en particulier l'interleukine 4 (IL-4) qui agit sur les cellules B (différenciées en plasmocytes), aboutissant à la production d'anticorps IgE-spécifiques. Produites en grande quantité, les IgE s'attachent à des récepteurs de haute affinité (Fc) à la surface des mastocytes et basophiles et à des récepteurs de basse affinité à la surface des éosinophiles, macrophages, plaquettes et cellules épithéliales. La présence d'IgE spécifiques a été démontrée chez des sujets atopiques sensibilisés à des agents de haut poids moléculaire (Rasanen et coll., 1994) et chez un petit nombre de sujets sensibilisés à des substances de bas poids moléculaire (anhydrides, sels de platine, nickel, acide plicatique et isocyanates) (Maccia et coll., 1976 ; Biagini et coll., 1985 ; Cartier et coll., 1989 ; Chan-Yeung, 1994).

Outre l'IL-4, les lymphocytes TH2 produisent d'autres cytokines (IL-5, IL-3, GM-CSF) responsables de l'activation de cellules inflammatoires, en particulier les mastocytes, macrophages et éosinophiles. Une nouvelle rencontre entre l'allergène responsable de la réaction immune et les IgE fixées sur les cellules inflammatoires provoque la libération de médiateurs préformés et nouvellement formés, déclenchant une cascade d'événements connus comme la réponse tissulaire allergique (Wenzel, 1994 ; Holgate, 1995).

Parmi les médiateurs préformés, l'histamine - libérée par les mastocytes et les basophiles - agit sur les récepteurs H1 du muscle lisse et des petits vaisseaux, aboutissant à un effet bronchoconstricteur et à un effet régulateur de l'inflammation. A leur tour, les protéines cationiques libérées par l'activation des éosinophiles endommagent l'épithélium et perturbent la contractilité du muscle lisse. Dans ce groupe de protéines, on trouve l'ECP (*eosinophil cationic protein*), l'EPO (*eosinophil peroxidase*), l'EDN (*eosinophil derived neurotoxin*) et la MBP (*major basic protein*). Parmi les médiateurs nouvellement formés, les plus importants sont les médiateurs lipidiques générés par les éosinophiles, mastocytes et basophiles à partir de l'acide arachidonique. Ils sont représentés par les prostaglandines (PGD₂), le thromboxane, le PAF (*platelet activating factor*) et les leucotriènes. Le leucotriène C₄ est un puissant médiateur de la bronchoconstriction et semble agir de façon chronique au niveau de la couche sous-épithéliale des asthmatiques.

Certaines substances jouent un rôle mal connu. C'est le cas de l'élastase et des métabolites toxiques de l'oxygène. La première, contenue dans les neutrophiles et les éosinophiles, pourrait contribuer à la desquamation de l'épithélium et à la sécrétion de mucus pendant la crise d'asthme aiguë. Les métabolites toxiques de l'oxygène (générés par l'ensemble des médiateurs) contribuent à la lésion tissulaire associée à l'accumulation et à l'activation d'éosinophiles dans les maladies allergiques.

Dans l'ensemble, le processus décrit ci-dessus se traduit par une inflammation des voies aériennes caractérisée au plan histologique par une déposition étendue de collagène en dessous de la membrane basale épithéliale, une infiltration éosinophilique et une dégranulation cellulaire importantes. La lésion de l'épithélium bronchique et l'infiltration de

cellules inflammatoires sont des caractéristiques prédominantes de l'asthme professionnel et de l'asthme en général.

Mécanismes immunologiques IgE-indépendants

Outre leur rôle dans la réponse médiée par des IgE, les lymphocytes T libèrent des cytokines capables d'activer et de recruter d'autres cellules inflammatoires, agissant ainsi comme cellules effectrices par des voies différentes de celles de la production d'IgE. La réaction asthmatique impliquée dans l'asthme IgE-indépendant est de type « isolée tardive, bi-phasique ou atypique ».

Dans la réaction IgE-indépendante, le lymphocyte T-CD8+ reconnaît l'antigène attaché aux molécules MHC de classe I. Une fois activé, il sécrète les interleukines 5 et 2 (IL-5, IL-2) et l'interféron γ (INF γ) responsables de l'activation des macrophages, éosinophiles et mastocytes (Abbas et coll., 1995). Ces derniers sécrètent, à leur tour, les médiateurs de l'inflammation responsables du processus asthmatique. La présence de lymphocytes et d'éosinophiles activés dans des biopsies bronchiques suggère que l'interaction entre ces deux cellules peut être importante dans l'asthme (Hamid et coll., 1991). L'immunité de type cellulaire a pu être impliquée dans l'asthme au nickel (Herzog et coll., 1991) et au toluène di-isocyanate (TDI) (Finotto et coll., 1991). La détection et la localisation d'adduits d'isocyanates dans les voies aériennes d'un malade présentant un asthme à l'hexaméthylène di-isocyanate (HDI) est un pas en avant vers la compréhension des mécanismes de sensibilisation par cette substance (Bentley et coll., 1992).

Certains sujets avec AP présentent des concentrations sériques d'IgE totales normales et une absence d'évidence cutanée ou sérologique d'anticorps IgE spécifiques. Cependant, leur muqueuse révèle des caractéristiques similaires à celles de l'asthme allergique : dégranulation des mastocytes, éosinophilie et activation des lymphocytes (Frew et coll., 1993, 1995). Par ailleurs, les mastocytes des voies aériennes de sujets avec AP sont sensibles à l'agent incitateur, lequel peut déclencher une dégranulation par des mécanismes IgE-indépendants (Redlich et coll., 1997).

Mécanismes non allergiques

Des mécanismes inflammatoires de nature non allergique peuvent également être impliqués dans l'obstruction bronchique provoquée par l'inhalation de certaines particules ou vapeurs. C'est notamment le cas des manutentionnaires de grains chez qui l'inflammation et l'obstruction bronchique résulteraient de l'induction du chimiotactisme des neutrophiles par une toxine spécifique, l'endotoxine (Schwartz et coll., 1994). Néanmoins, des cas de bronchoconstriction induite par une réaction médiée par des IgE spécifiques ont aussi été documentés dans l'AP des travailleurs manipulant des grains (Park et Nahm, 1997).

Des changements dans la structure des voies aériennes peuvent favoriser le développement d'une hyperréactivité bronchique (HRB) et contribuer au développement de symptômes respiratoires chroniques. L'activité du système nerveux peut participer au développement d'une inflammation et d'une HRB après exposition à des substances asthmogènes. L'augmentation de l'activité parasympathique et la diminution de l'activité sympathique ou de l'activité inhibitrice non-adrénergique peuvent toutes contribuer à favoriser le développement de symptômes respiratoires et d'obstruction bronchique.

Le système NANC (*nonadrenergic, noncholinergic inhibitory nervous system*) semble important pour maintenir les voies aériennes libres. Le neurotransmetteur le plus probablement impliquée dans ce système est le VIP (*vasoactive intestinal peptide*), une substance provoquant la relaxation du muscle lisse humain *in vitro* et empêchant la bronchoconstriction induite par les prostaglandines chez l'animal.

Apparemment, le mécanisme de l'asthme induit par des substances irritantes n'est pas de nature immunologique. En 1985, Brooks et coll. ont décrit dix sujets ayant développé une maladie de type asthmatique persistante après une exposition unique à des niveaux élevés de vapeurs irritantes, fumées ou gaz. Dans tous les cas, l'asthme s'est développé dans les 24 heures qui ont suivi l'exposition, en général dans un délai allant de quelques minutes à 12 heures. Les symptômes respiratoires et l'HRB ont persisté pendant des années (12 ans chez l'un des sujets). Dans la plupart des cas, l'exposition était due à un accident ou à une situation de ventilation déficiente. Tous les sujets avaient un test à la métacholine positive. L'agent étiologique incriminé variait d'un sujet à l'autre, mais tous étaient des irritants (uranium hexafluoride gazeux, enduit de plancher, spray de peinture contenant des concentrations significatives d'ammoniaque, acide chauffé, hydrazine à 35 %, brouillard fumigène, décapant métallique, inhalation de fumée). Il n'y avait pas d'évidence de maladie respiratoire antérieure chez aucun sujet ; enfin, si deux sujets étaient atopiques, les autres n'avaient jamais présenté de manifestation d'allergie.

L'inhalation de gaz irritants et d'aérosols peut induire l'apparition d'une HRB par le biais d'une réponse inflammatoire localisée. La lésion de l'épithélium bronchique et l'inflammation de la muqueuse sub-épithéliale peuvent contribuer au développement de lésions bronchiques chez des sujets exposés à des gaz irritants et à des aérosols. L'inhalation d'allergènes ou d'irritants peut mener à une inflammation de l'épithélium bronchique qui résulte en une augmentation de sa perméabilité (Hogg, 1981). Ceci expose les récepteurs irritants sub-épithéliaux qui peuvent alors être stimulés par différents agents.

BIBLIOGRAPHIE

- ABBAS AK, LICHTMAN AH, POBER JS. Cellular and molecular immunology. Saunders Co., 1995
- BENTLEY AM, MAESTRELLI P, FABBRI LM, MENZ G, STORZ C et coll. Activated T lymphocytes and eosinophils in the bronchial mucosa in isocyanate induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992, **89** : 821-829
- BIAGINI RE, BERNSTEIN IL, GALLAGHER JS, MOORMAN WJ, BROOKS S, GANN PH. The diversity of reagenic immune responses to platinum and palladium metallic salts. *J Allergy Clin Immunol* 1985, **76** : 794-802
- BROOKS S, WEISS MA, BERNSTEIN IL. Reactive airways dysfunction syndrome : persistent asthma syndrome after high-level irritant exposure. *Chest* 1985, **88** : 376-384
- CARTIER A, GRAMMER L, MALO JL, LAGIER F, GHEZZO H, HARRIS K, PATTERSON R. Specific serum antibodies against isocyanates : association with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989, **84** : 507-514
- CHAN-YEUNG M. Mechanism of occupational asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). *Am J Ind Med* 1994, **25** : 13-18
- FINOTTO S, FABBRI LM, RADO V, MAPP CE, MASTRELLI P. Increase in numbers of CD8 positive lymphocytes and eosinophils in peripheral blood of subjects with late asthmatic reactions induced by toluene diisocyanate. *Br J Ind Med* 1991, **48** : 116-121

- FREW AJ, CHAN H, CHAN-YEUNG M. Immunologic studies in the mechanisms of occupational asthma caused by western red cedar. *J Allergy Clin Immunol* 1993, **92** : 466-478
- FREW AJ, CHAN H, LAM S, CHAN-YEUNG M. Bronchial inflammation in bronchial asthma due to western red cedar. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **151** : 340-344
- HAMID Q, AZZAWI M, YING S, MOQBEL R, WARDLAW AJ, CORRIGAN CJ et coll. Expression of mRNA for interleukin-5 in mucosal bronchial biopsies from asthma. *J Clin Invest* 1991, **87** : 1541-1546
- HERZOG CH, VILLIGER B, BRAUN P. Nickel-specific T cells clone in asthma : preferential use of V-beta 14 in T cell receptor beta chain. *Eur Respir Rev* 1991, **4** : 425S
- HOGG JC. Bronchial mucosal permeability and its relationship to airways hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1981, **67** : 421-425
- HOLGATE ST. Cells cytokines and inflammation in asthma. Postgraduate syllabus and asthma consultant's course. New York AAAAI 1995 : 1-40
- MACCIA CA, BERNSTEIN IL, EMMETT BA, BROOKS SM. In vitro demonstration of specific IgE in phtalic anhydride hypersensitivity. *Am Rev Respir Dis* 1976, **113** : 701-704
- MAPP CE, SAETTA M, MAESTRELLI P, DI STEFANO A, CHITANO P et coll. Mechanisms and pathology of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994, **7** : 544-554
- PARK HS, NAHM DH. Identification of IgE-binding components in occupational asthma caused by corn dust. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997, **79** : 75-79
- RASANEN L, KUUSISTO P, PENTTILA M, NIEMIEN M, SAVOLAINEN J, LEHTO M. Comparison of immunologic tests in the diagnosis of occupational asthma and rhinitis. *Allergy* 1994, **49** : 342- 347
- REDLICH CA, KAROL MH, GRAHAM C, HOMER RJ, HOLM CT et coll. Airway isocyanate-adducts in asthma induced by exposure to hexamethylene diisocyanate. *Scand J Work Environ Health* 1997, **23** : 277-231
- SCHWARTZ DA, THORNE PS, JAGIELO PJ, WHITE GE, BLEUER SA, FREES KL. Endotoxin responsiveness and grain-induced inflammation in the lower respiratory tract. *Am J Physiol* 1994, **267** : L609-L617
- WENZEL SE. Asthma is an inflammatory disease. *Sem Respir Med* 1994, **15** : 106-116

Diagnostic

Alors que le diagnostic des maladies professionnelles « classiques », comme les pneumoconioses, repose essentiellement sur l'histoire d'exposition et la présence d'anomalies radiologiques, le diagnostic de l'asthme professionnel se fait en deux temps : il faut diagnostiquer l'asthme, puis mettre en évidence une relation causale avec l'exposition (Maestrelli et coll., 1997).

Histoire et examen clinique

L'anamnèse est la première étape dans l'évaluation individuelle. L'histoire classique est celle d'un travailleur dont les symptômes apparaissent au travail et s'améliorent pendant les périodes de congé (week-ends, jours fériés). Néanmoins, ce profil n'est pas constant et les symptômes peuvent être présents en dehors du lieu de travail, déclenchés par l'exposition à des irritants comme l'air froid, les fumées et l'exercice. Dans beaucoup de cas, les symptômes peuvent être plus sévères à la maison, réveillant le sujet la nuit, et les week-ends peuvent ne pas être suffisamment longs pour permettre une récupération complète.

L'asthme associé à une rhino-conjonctivite et, occasionnellement, à un rash cutané (urticaire), chez un individu exposé à des substances chimiques de haut poids moléculaire est très vraisemblablement d'origine professionnelle. Les symptômes peuvent apparaître seulement quelques semaines ou quelques années après une exposition dont la durée tend à être plus courte en cas d'exposition à des substances chimiques de bas poids moléculaire.

L'interrogatoire est plus utile pour exclure que pour confirmer le diagnostic d'asthme professionnel. Chez des asthmatiques, la valeur prédictive d'une histoire négative était de 83 % et la valeur prédictive positive d'une histoire suggestive de seulement 63 % (Malo et coll., 1991). Le système des questionnaires fermés, administrés par des infirmières ou des techniciens pour des suivis épidémiologiques, n'est pas satisfaisant.

En dehors de la circonstance, peu probable, où un médecin ou un infirmier est présent au moment où le travailleur développe une crise d'asthme sur le lieu de travail, l'examen clinique n'est pas toujours utile pour le diagnostic. En effet, le plus souvent, il est normal au moment de la consultation.

Bilan immunologique

La présence d'une réactivité cutanée de type immédiat ou une augmentation des taux d'IgE ou IgG spécifiques est le reflet d'une exposition ou d'une sensibilisation, mais non pas synonyme d'asthme professionnel. Inversement, un test cutané négatif aux substances chimiques de haut poids moléculaire (céréales, psyllium) n'exclut pas entièrement le diagnostic d'AP, mais le rend peu probable. Par leur sûreté, spécificité et sensibilité - supérieures à celles des techniques sérologiques d'immunoabsorption - les tests cutanés par la technique du *prick test* (intradermoréaction) sont considérés comme la méthode idéale pour détecter la sensibilité à des substances de haut poids moléculaire (Burge, 1982).

L'évaluation des substances de bas poids moléculaire est plus délicate. Les tests cutanés sont presque toujours inutiles. Les dosages d'IgE et IgG spécifiques n'écartent ni ne confirment le diagnostic. Une étude suggère, néanmoins, que la présence d'IgE spécifiques contre les isocyanates est très spécifique, bien que peu sensible, pour le diagnostic de l'asthme aux isocyanates (Anonymous, 1988).

Spirométrie et monitoring du débit expiratoire de pointe

La majorité des travailleurs présente une spirométrie normale lors d'une consultation. Cependant, la mise en évidence d'un syndrome obstructif à caractère réversible est une étape importante dans la démarche visant à caractériser la présence d'asthme.

La mesure du volume expiratoire maximum seconde (VEMS) en début et fin de poste n'est pas suffisamment sensible ni spécifique (Tee et coll., 1998).

Burge et coll. (1979) ont proposé le monitoring du débit expiratoire de pointe (DEP) au travail et en dehors du travail pour évaluer l'AP : différents profils de réaction ont été décrits (Burge, 1982). Celui caractérisé par la décroissance progressive du DEP pendant le travail et son amélioration pendant les périodes de congé est très utile. La sensibilité et la spécificité de ce test ont été évaluées par différents auteurs : des valeurs comprises entre 81 % et 89 % pour la sensibilité, et entre 84 % et 89 % pour la spécificité ont été rapportées (Côté et coll., 1990 ; Perrin et coll., 1992).

Les études visant à déterminer le nombre minimum de mesures qui doivent être faites sans réduction de sensibilité et de spécificité montrent qu'une mesure 4 fois par jour est aussi bonne qu'une mesure toutes les deux heures (Malo et coll., 1993). La période minimale de monitoring est de 2 semaines au travail et d'au moins 1 semaine à 10 jours en dehors du travail. L'utilisation de médicaments n'est pas interdite, mais le sujet doit, autant que possible, prendre les mêmes quantités pendant le monitoring. Les agents bêta-2 mimétiques doivent être utilisés à la demande, et toujours après la mesure du DEP. Les principales limitations de la mesure du DEP sont les suivantes :

- le DEP est dépendant de l'effort et demande donc la collaboration du sujet, ce qui n'est pas toujours aisé à obtenir ; l'utilisation de nouveaux appareils de mesure de DEP avec microprocesseurs incorporés permet d'assurer au mieux la fiabilité des résultats ;
- un tracé positif indique une relation entre asthme et travail, mais n'indique pas que l'agent au travail en est le responsable.

Hyperréactivité bronchique non-spécifique

Bien qu'elle soit typique de l'asthme, l'hyperréactivité bronchique (HRB) est présente dans d'autres conditions (rhinite, bronchopneumopathie chronique obstructive - BPCO) de telle sorte que sa présence n'est pas strictement synonyme d'AP. Cependant, son absence quelques minutes après la fin du poste chez un travailleur symptomatique élimine virtuellement le diagnostic. Il faut noter que même en présence d'AP, la réactivité bronchique peut être normale chez un individu éloigné du travail depuis plusieurs jours (des semaines ou des mois ; parfois un week-end suffit). Le retour au travail ou la réalisation d'un test d'inhalation spécifique peut suffire pour augmenter la réactivité à des niveaux asthmatiques.

Si l'intensité de l'HRB peut diminuer avec la cessation de l'exposition chez certains sujets, elle reste parfois inchangée, même plusieurs années après. Ceci suggère que l'inflammation n'est pas le seul facteur déterminant l'HRB. Le retour à la normale de la réactivité bronchique dépend de la durée de l'exposition, du niveau de l'obstruction et du degré d'HRB à l'époque du diagnostic d'asthme professionnel. Malo et coll. (1988) ont montré que le plateau d'amélioration de l'obstruction s'observe un an après la cessation de l'exposition, alors que celui de l'HRB est plus tardif.

Les mesures itératives de réactivité bronchique sont utiles pour déterminer la relation entre l'exposition et les symptômes d'asthme. En général, la réactivité augmente pendant l'exposition et diminue après qu'elle ait cessé. Cependant, pour démontrer ce dernier effet, il faut tester le sujet à un intervalle de temps suffisamment long (10-14 jours) après la cessation de l'exposition. Une étude danoise, réalisée chez des sujets dont le diagnostic d'AP avait été fait à l'aide de tests de réactivité spécifique, a montré que la mesure itérative d'HRB n'était pas sensible pour le diagnostic d'AP (Ulrik et coll., 1994). Toutefois, la proportion élevée de sujets avec HRB après exposition professionnelle suggère que les tests de réactivité non spécifique sont utiles pour identifier des malades dont les symptômes respiratoires ont une relation causale avec l'exposition professionnelle.

Le monitoring de la réactivité bronchique non-spécifique combiné à celui du DEP est souvent utilisé dans l'évaluation de l'AP. Néanmoins, cette combinaison n'améliore ni la sensibilité ni la spécificité du DEP. Lorsque les changements de réactivité sont parallèles à ceux du DEP, le diagnostic d'AP est très probable. S'il y a discordance, il est prudent de réaliser des tests de réactivité bronchique spécifique au laboratoire.

Une bonne corrélation existe entre le degré d'HRB et la symptomatologie clinique : un sujet avec HRB présente volontiers des symptômes lors d'une exposition à des substances irritantes en milieu professionnel. Enfin, la mesure de la réactivité bronchique est utile avant et après le test de réactivité bronchique spécifique.

Réactivité bronchique spécifique

La méthodologie et le rôle des tests de réactivité bronchique spécifique dans le diagnostic d'AP ont été revus en détail récemment (Vandenplas et Malo, 1997). Bien qu'ils soient toujours considérés comme « l'étalon or » pour le diagnostic d'AP, leur réalisation est limitée à des centres spécialisés : ils doivent toujours être conduits sous l'étroite surveillance d'un médecin spécialiste.

Une période dite de contrôle est nécessaire avec monitoring du volume expiratoire maximum seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF) pour s'assurer de la stabilité du calibre bronchique. Si l'asthme est sévère, la période d'observation doit se poursuivre pendant 8 heures le premier jour ; si l'asthme est moins sévère, on procède à l'exposition à un irritant dit de contrôle (poudre de lactose, diluant de peinture, résine). Le VEMS est mesuré en conditions basales, puis toutes les 10 mn pendant 1 heure, toutes les 30 mn pendant 1 heure et toutes les heures pendant 8 heures. Si la variabilité de ce paramètre est trop grande, l'examen est ajourné et le traitement intensifié. A la fin de la période de contrôle, un test de réactivité bronchique à la métacholine est pratiqué, qui aide à établir la dose initiale de l'agent à tester le lendemain : plus la PC20 (PC20 = dose de métacholine capable de provoquer une chute de 20 % du VEMS) est basse, plus la dose initiale sera basse, elle aussi.

En ce qui concerne une éventuelle suspension des traitements en cours, les bronchodilatateurs bêta-2 adrénergiques et le bromure d'ipatropium doivent être arrêtés

8 heures et la théophylline 48 ou 72 heures avant le test : ils peuvent cependant être poursuivis en cas de variabilité spirométrique trop importante. Les stéroïdes inhalés, le cromoglycate de sodium et le nédocromil sodium doivent être maintenus : ils seront pris seulement le soir de chaque jour de test, à la même dose totale, pour éviter une exacerbation de l'asthme dû à l'arrêt du traitement.

Le type de test de réactivité bronchique spécifique varie selon la nature du produit testé. Il peut s'agir d'une poudre (farine de blé - sujet exposé à une poussière fine) ou d'agents non-poudreux (aérosol de di-isocyanate). La spirométrie basale journalière doit être reproductible ($\pm 10\%$ du jour contrôle). La durée totale de l'exposition varie selon le type d'agent. Pour les substances chimiques de haut poids moléculaire, l'exposition est augmentée progressivement jusqu'à 2 heures (spirométrie immédiatement et 10 mn après chaque exposition). Pour les substances chimiques de bas poids moléculaire du type des isocyanates, en général associées à une réponse tardive isolée, l'exposition doit être plus graduelle et espacée sur plusieurs jours (15 s, 45 s et 2 mn le premier jour, 30 mn le deuxième jour, 2 heures le troisième jour).

Plusieurs types de réactions peuvent être observées au cours du test de réactivité bronchique spécifique :

- réaction immédiate : maximale 10 à 30 mn après l'exposition, récupération complète après 1 à 2 heures. Bien que généralement réversible après inhalation d'un bêta-2 agoniste, elle est la plus dangereuse, pouvant être sévère et imprévisible surtout lorsque la réactivité cutanée à l'agent testé n'est pas disponible ;
- réaction tardive : développement lent et progressif, soit 1 à 2 heures (« *early-late* ») ou 4 à 8 heures (« *late* ») après l'exposition. Elle peut s'accompagner de fièvre et d'un malaise général (considérer une alvéolite extrinsèque). Contrairement à la croyance générale, elle répond bien aux bêta-2-adrénergiques inhalés, malgré une réponse de plus courte durée chez certains sujets ;
- réaction double : combinaison des réactions immédiates et tardives ;
- réactions atypiques, le plus souvent associées aux substances chimiques de bas poids moléculaire :
 - a) type progressif : début quelques minutes après la fin de l'exposition et jusqu'à 7 à 8 heures ;
 - b) ondes carrées : pas de récupération entre les composantes immédiates et tardives de la réaction ;
 - c) réaction immédiate prolongée : récupération lente.

Un test négatif chez un travailleur éloigné du travail depuis plusieurs mois n'écarte pas le diagnostic d'asthme professionnel (« désensibilisation »). Le sujet doit retourner au travail avec un monitoring du DEP et de la réactivité bronchique non-spécifique pendant quelques semaines.

Les différentes étapes du diagnostic d'asthme professionnel sont schématisées dans la figure 1. D'abord, il faut obtenir une histoire clinique et professionnelle détaillée. Si nécessaire, il faut contacter l'employeur pour obtenir des documents concernant l'exposition à des substances susceptibles d'être impliquées. Ensuite, il faut suivre les procédures indiquées pour confirmer ou exclure la présence d'asthme. En cas d'obstruction bronchique marquée, la réalisation d'un test bronchodilatateur s'impose. En l'absence d'obstruction, il faut programmer une mesure de réactivité bronchique à la métacholine. Si l'asthme est confirmé, l'investigation doit être poursuivie pour essayer de démontrer la relation causale avec l'exposition et identifier l'agent responsable en vue d'éliminer l'exposition.

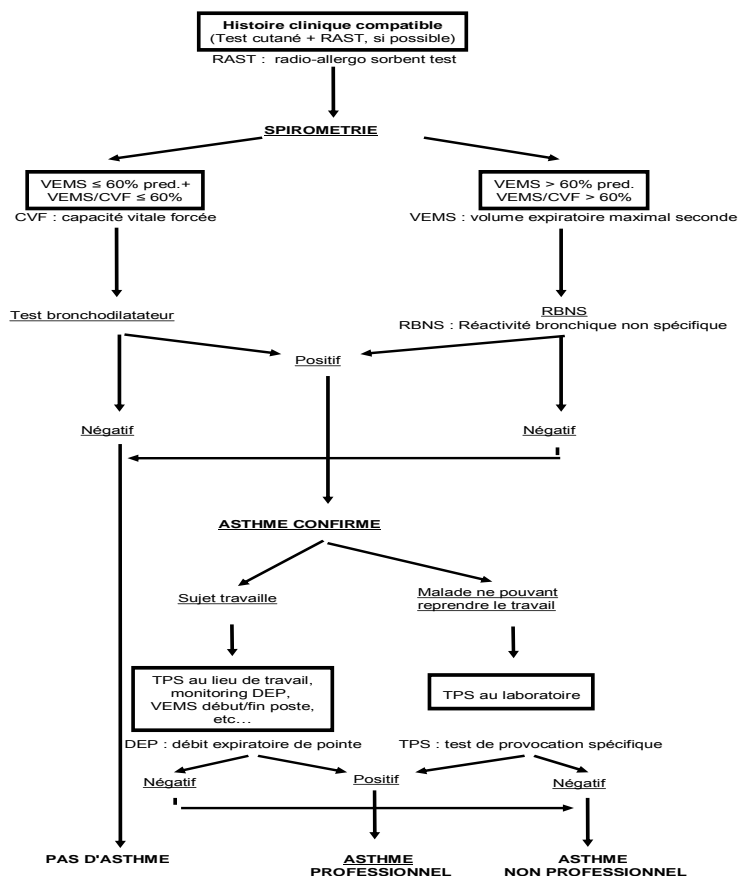


Figure 1 : Etapes du diagnostic d'asthme professionnel

BIBLIOGRAPHIE

- ANONYMOUS. Proceedings of the task force on guidelines for standardizing old and new technologies used for the diagnosis and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1988, **82** : 488-499
- BURGE PS, O'BRIEN IM, HARRIS MG. Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to isocyanates. *Thorax* 1979, **34** : 317-323
- BURGE PS. Single and serial measurements of lung function in the diagnosis of occupational asthma. *Eur J Respir Dis*, 1982, **63** : 47-59
- CÔTÉ J, KENNEDY S, CHAN-YEUNG M. Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990, **85** : 592-698
- MAESTRELLI P, SAETTA M, MAPP C, FABBRI L. Diagnostic basis of occupational asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997, **7** : 316-317
- MALO JL, CARTIER A, GHEZZO H, LAFRANCE M, MCCANTS M, LEHRER SB. Patterns of improvement in spirometry, bronchial hyper-responsiveness, and specific IgE antibody levels after cessation of exposure in occupational asthma caused by snow crab processing. *Am Rev Respir Dis* 1988, **138** : 807-812
- MALO JL, GHEZZO H, L'ARCHEVEQUE J, LAGIER F, PERRIN B, CARTIER A. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma ? *Am Rev Respir Dis* 1991, **143** : 528-532
- MALO JL, CÔTÉ J, CARTIER A, BOULET LP, L'ARCHEVEQUE J, CHAN-YEUNG M. How many times per day should peak expiratory flow rates be assessed when investigating occupational asthma. *Thorax* 1993, **48** : 1211-1217

PERRIN B, LAGIER F, L'ARCHEVEQUE J, CARTIER A, BOULET LP et coll. Occupational asthma : validity of monitoring of peak expiratory flow rates and non-allergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenge. *Eur Respir J* 1992, **5** : 40-48

TEE R, CULLINAN P, WELCH J, SHERWOOD BURGE P, NEWMAN-TAYLOR AJ. Specific IgE to isocyanates : a useful diagnostic role in occupation asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998, **101** : 709-715

ULRIK CS, BACKER V, SKOV PG. Usefulness of repeated measurements of bronchial hyperresponsiveness for the diagnosis of occupational asthma. *J Asthma* 1994, **31** : 35-42

VANDENPLAS O, MALO JL. Inhalational challenges with agents causing occupational asthma. *Eur Respir J* 1997, **10** : 2612-2629

Prévention et traitement

La prévention primaire de l'asthme professionnel (AP) consiste à contrôler les causes d'asthme, surtout celles qui sont liées à l'environnement. En pratique, il s'agit de tenter d'éliminer complètement l'exposition à des substances susceptibles d'induire l'asthme ou, à défaut, de la réduire à des niveaux inférieurs au seuil de nocivité. La prévention primaire vise également à mettre en évidence les facteurs de prédisposition individuelle, d'origine héréditaire ou non. Schématiquement, les mesures de prévention primaire ont pour objectif d'éviter la formation de particules, d'éviter leur libération et la formation de nuages de poussière, d'enlever les particules en suspension dans les espaces de travail fermés et d'isoler les travailleurs des nuages de poussière dans les espaces de travail (Watson, 1986).

Les stratégies employées varient selon la technologie utilisée dans le cycle de production, la nature de la substance nuisible et le type de réaction impliquée, allergique ou non. Pour chaque type d'activité, des mesures spécifiques doivent être appliquées (Fabri, 1997). Par exemple, concernant les animaux de laboratoire, il faut envisager l'amélioration du positionnement et du type de cages utilisé, la réduction du nombre d'animaux, la qualité du détritris et l'usage de matériel absorbant. Dans le cadre de la manipulation du latex, les mesures générales doivent s'accompagner de l'utilisation de matériel protecteur non allergisant. Enfin, dans le cadre de l'industrie pharmaceutique, l'usage de capsules a beaucoup contribué à réduire la dispersion de poussières fines d'enzymes.

Certains secteurs d'activités présentent des difficultés particulières. Dans l'agriculture, la formation de poussière résulte de la création de particules - due à la croissance microbienne, l'abrasion entre fragments de fourrage et de litières, au broyage, écrasement, et hachage de fourrage - et de leur libération dans l'atmosphère par des perturbations susceptibles de produire des nuages de poussière (Woellner et coll., 1997). Le contrôle de poussières dans les fermes nécessite des changements dans leur architecture ainsi que des changements dans le comportement des fermiers et des employés, par la voie de l'éducation. Malheureusement, plusieurs facteurs limitent l'amélioration du contrôle de poussière :

- la grande diversité de substances libérées en plusieurs points au cours du processus de production ;
- la densité trop élevée du nuage de poussière qui contient une grande proportion de particules respirables ;
- le manque de personnel qualifié en hygiène industrielle ;
- le manque d'argent pour investissement en mesures de sécurité ;
- le manque de législation.

Enfin, si une technologie est disponible pour le contrôle des poussières dans certains secteurs (sujets travaillant à la manipulation de grains, par exemple), elle peut ne pas l'être dans d'autres (unités de bétail closes, par exemple).

Quel que soit le secteur d'activité, le rôle de la protection individuelle ne saurait être exagéré. Pour des sujets exposés à des allergènes, l'usage de vêtements appropriés, de gants et de masques doit être de règle. Il en est de même pour certaines opérations où la prévalence d'asthme professionnel est très élevée, comme la peinture par spray ou le réchauffement de certains types d'isocyanates comme le méthylène diphényl di-isocyanate (Slovak et Hill, 1987 ; Malo et Cartier, 1996).

L'exclusion de sujets atopiques du contact avec des produits de haut poids moléculaire ne doit pas être appliquée à la population générale. Pour les sujets exposés à des animaux de laboratoire, le risque de développer des symptômes n'est pas suffisamment élevé pour justifier l'exclusion des sujets atopiques (Mapp et coll., 1987). Par contre, l'encouragement à cesser de fumer semble raisonnable dans les industries où le tabagisme a été identifié comme facteur de risque significatif.

La prévention secondaire consiste en la détection précoce de l'AP. Elle s'impose chaque fois que, malgré les mesures de prévention primaire, un sujet exposé à des substances de haut poids moléculaire développe une sensibilisation ou une hyperréactivité bronchique avec ou sans symptômes d'asthme associés. Pour des sujets exposés à des produits de bas poids moléculaire, l'utilisation associée du questionnaire et du test de réactivité bronchique est recommandée comme moyen de détecter des sujets au stade débutant de l'AP (Ameille et coll., 1997). En pratique, la prévention secondaire vise le transfert du travailleur à des postes ne présentant aucun risque.

La prévention tertiaire vise la prévention de l'asthme permanent. Elle consiste à écarter immédiatement du travail le sujet exposé chez qui le diagnostic d'AP est formel. Si ceci se fait tôt, le sujet peut évoluer vers un état asymptomatique même si, pour certains types d'exposition, les symptômes persistent longtemps après l'éviction. Si cette dernière n'est pas possible, des efforts doivent être entrepris pour diminuer l'exposition.

Le traitement médical de l'asthme professionnel est souvent nécessaire dans la prise en charge de l'asthme aigu, mais ne doit pas se substituer aux mesures de prévention, surtout au contrôle de l'environnement. Si l'exposition ne peut pas être éliminée, des efforts thérapeutiques doivent être entrepris pour éviter ou minimiser la réponse asthmatique tardive. Le cromoglycate de sodium et les corticostéroïdes inhalés peuvent être utiles dans ce contexte, sauf dans l'asthme lié aux isocyanates (Mapp et coll., 1987). De plus, les bronchodilatateurs inhalés peuvent aider dans le contrôle de symptômes liés au bronchospasme.

BIBLIOGRAPHIE

AMEILLE J, PAIRON JC, BAYEUX MC, BRONCHARD P, CHOUDAT D et coll. Consequences of occupational asthma on employment and financial status : a follow up study. *Eur Respir J* 1997, **10** : 55-58

FABRI G. The prevention of occupational asthma in industries. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997, **7** : 377-379

MALO JL, CARTIER A. Occupational asthma. In : Occupational and Environmental Respiratory Diseases. HARBER PH, SCHENKER MB, BALMES JR, eds. Mosby-Year Book, Inc. 1996 : 420-432

MAPP C, BOSCHETTO P, DAL VECHIO L, CRESCIOLI S, DE MARZO N et coll. Protective effects of antiasthma drugs in late asthmatic reactions and increased airway responsiveness induced by toluene diisocyanate in sensitized subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987, **136** : 1403-1407

SLOVAK AJM, HILL RN. Does atopy have any predictive value for laboratory animal allergy ? A comparison of different concepts of atopy. *Br J Ind Med* 1987, **44** : 129-132

WATSON DR. Prevention of dust exposure. *Am J Ind Med* 1986, **10** : 229-243

WOELLNER RC, HALL S, GREAVES I, SCHOENWETTER WF. Epidemics of asthma in a wood products plant using methylene diphenyl diisocyanate. *Am J Ind Med* 1997, **3** : 56-63

Conséquences socio-économiques et médicales

Le devenir des sujets avec asthme professionnel (AP) est souvent sombre et les conséquences socio-économiques dramatiques (tableau VI).

Tableau VI : Devenir et statut socio-économique des sujets souffrant d'asthme professionnel

Statut emploi	Devenir	Perte de revenus	Aggravation de l'asthme
Reste	Garde le même poste	Possible	+++
	Idem avec protection	Possible	++ à +++
	Change de poste	Possible	0 à +++ selon l'agent
Quitte	Nouvel employeur (exposition 0)	Moyenne 50 %	0 à +++ selon l'agent
	Chômage	Pas de revenus	0 à +++ selon l'agent

Conséquences socio-économiques

Une fois le diagnostic confirmé, le manque de possibilités de reconversion (par exemple dans les entreprises trop petites) et/ou la sévérité des symptômes contraignent certains malades à quitter le travail : selon le type d'entreprise, la proportion de sujets concernés pourrait aller jusqu'à 30 % ou 40 % (Ameille et coll., 1997 ; Moscato et coll., 1999).

Pour un sujet avec AP, un contexte socio-économique difficile et le manque de qualification sont des facteurs limitant les possibilités de retrouver du travail. Il en résulte que seule une fraction modeste est réembauchée avec, en général, une perte salariale nette de 50 % en moyenne (Gannon et coll., 1993 ; Ameille et coll., 1997 ; Moscato et coll., 1999). Du fait que l'AP les rend souvent sensibles à des stimuli non-spécifiques (air froid, par exemple), le sujet reconverti peut continuer à présenter des symptômes en dehors de toute exposition. Bien évidemment, pour les chômeurs, la question de la poursuite de l'exposition ne se pose pas. Par contre, leur situation socio-économique est nettement dégradée car ils ne perçoivent pas de salaire et n'ont pas d'indemnité de compensation garantie par la loi.

Le souci de l'emploi et, peut-être, une symptomatologie moins sévère font que certains asthmatiques optent pour rester dans l'entreprise. Leur situation, certes moins dramatique que celle des chômeurs, est loin d'être idéale. Ils encourent des pénalités économiques réelles liées à des arrêts de maladie plus fréquents, au manque de promotion et à l'accès limité aux heures supplémentaires. Néanmoins, pour eux, le problème majeur reste la menace pour leur santé. En effet, une fraction non négligeable - pouvant aller jusqu'à 60 % - des sujets restant dans l'entreprise continue à être plus ou moins exposée aux substances à l'origine de leur asthme (Ameille et coll., 1997 ; Moscato et coll., 1999), alors que la suppression de l'exposition à l'agent offenseur est une mesure de première ligne dans la prise en charge de l'AP (Venables et coll., 1989). Si l'exposition est interrompue, l'évolution peut être favorable bien que, pour certains types d'exposition (l'acide plicatique, les isocyanates), le taux de récupération complète après éviction soit inférieur à 50 % (Chan-Yeung et coll., 1982 ; Mapp et coll., 1988). Dans certains cas, l'évolution peut même devenir franchement défavorable, avec aggravation des symptômes et du degré d'hyperréactivité bronchique (Chan-Yeung et coll., 1982).

Peu d'études ont été réalisées pour examiner les facteurs pouvant affecter le statut de l'emploi dans l'asthme professionnel. Outre la sévérité des symptômes, dont le rôle reste controversé (Ameille et coll., 1997 ; Moscato et coll., 1999), le bas niveau d'éducation, l'âge et une demande de compensation seraient significativement liés au risque de perte de l'emploi (Ameille et coll., 1997).

L'impact socio-économique de l'asthme professionnel est fortement influencé par la législation de chaque pays. Au Québec (Malo et coll., 1993 ; Dewitte et coll., 1994), un programme a été mis en route qui prévoit un re-entraînement des malades en vue d'une reconversion professionnelle, tout en leur assurant une indemnité de remplacement. Dans d'autres pays, comme la France (Ameille et coll., 1997) ou l'Italie (Moscato et coll., 1999), les sujets avec asthme professionnel ont des difficultés à obtenir des bénéfices car une compensation rapide et garantie n'existe pas.

La survenue d'un asthme au cours de l'activité professionnelle pose chez les salariés le problème de l'aptitude médicale et de l'aptitude professionnelle (Choudat, 1997). La première est du ressort du médecin du travail qui doit évaluer l'existence d'une exposition professionnelle particulière afin d'établir ou non une restriction médicale d'aptitude pour le sujet. L'aptitude avec restrictions ou même un éventuel reclassement professionnel ne seront proposés qu'en cas d'exposition difficile ou impossible à éliminer. L'aptitude professionnelle est, quant à elle, du domaine de l'employeur qui peut mettre en cause l'aptitude du travailleur et proposer même son licenciement en cas d'absences répétées.

En France, la reconnaissance de l'AP repose sur la notion de présomption d'origine ou l'expertise. Si les mesures collectives de prévention primaire se révèlent insuffisantes, le sujet peut bénéficier d'un reclassement dans l'entreprise. Ce n'est qu'en cas d'impossibilité de celui-ci que l'inaptitude médicale est prononcée, ce qui mène au processus de compensation. Enfin, l'apparition d'un AP s'accompagne souvent d'une obligation à changer non seulement de poste de travail mais aussi de profession (Autelitano-Boohs et coll., 1996).

Pronostic médical

Après le diagnostic d'AP, l'éviction de l'agent impliqué peut résulter en une amélioration sensible voire une disparition des symptômes (Park et Nahm, 1997). Cependant, de nombreuses études ont ébranlé l'idée que cette évolution favorable était une règle générale. La persistance de symptômes respiratoires et/ou d'hyperréactivité bronchique non-spécifique a été retrouvée après cessation d'exposition à plusieurs substances comme les isocyanates (Paggiaro et coll., 1984 ; Mapp et coll., 1988), les poussières de bois (Chan-Yeung et coll., 1982), la colophane (Burge, 1982) et le fumet de crabe (Hudson et coll., 1984). En France, Pauli et coll. (1996) ont attiré l'attention sur le fait que 70 % des asthmes professionnels restent symptomatiques après éviction du risque.

La persistance des manifestations asthmatiques après cessation d'exposition peut s'expliquer par plusieurs facteurs (Perfetti et coll., 1998) : exposition au même agent en dehors du travail, inflammation des voies aériennes d'origine virale responsable d'hyperréactivité bronchique, prédisposition génétique au développement et à la perpétuation de l'asthme et sensibilisation *de novo* à des allergènes ordinaires. Toutefois, concernant ce dernier facteur, Perfetti et coll. (1998) ont examiné 100 sujets avec asthme professionnel à un intervalle de temps moyen d'environ 6 ans et n'ont trouvé aucune évidence d'augmentation ou d'apparition d'une nouvelle sensibilisation médiée par des IgE.

Détérioration et incapacité

Au cours de l'évolution de l'AP, le médecin peut être confronté à la question de l'évaluation de la détérioration fonctionnelle à des fins de compensation. Celle-ci doit être réalisée deux ans après l'éviction du produit incriminé, lorsque l'amélioration est maximale. La détérioration est définie comme une anomalie fonctionnelle qui résulte d'une condition médicale. Des normes pour l'évaluation de la détérioration ont été publiées, basées sur le degré d'anomalie des paramètres cliniques et fonctionnels (*American thoracic society*, 1993). Outre les tests fonctionnels respiratoires, il est recommandé de mesurer l'hyperréactivité bronchique, le degré de réversibilité de l'obstruction, le type et la quantité de médicaments nécessaires pour un contrôle efficace des symptômes et leur effet sur la qualité de vie du sujet.

L'effet total de détérioration constitue l'incapacité. Son évaluation implique la considération des limitations dans la capacité à réaliser les activités de tous les jours du fait de problèmes respiratoires, y compris la nécessité de restriction au travail. L'évaluation de la détérioration et de l'incapacité permanentes doit être réalisée deux ans après la reconnaissance et la prise en charge de l'asthmatique, lorsque l'amélioration de l'asthme atteint un plateau.

BIBLIOGRAPHIE

AMEILLE J, PAIRON JC, BAYEUX MC, BRONCHARD P, CHOUDAT D et coll. Consequences of occupational asthma on employment and financial status : a follow up study. *Eur Respir J* 1997, **10** : 55-58

American Thoracic Society. Ad Hoc Committee of Impairment/Disability Evaluation in Subjects with asthma. Guidelines for the evaluation of impairment/disability in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993, **147** : 1056-1061

AUTELITANO-BOOHS AM, KOPFERSCHMITT-KUBLER MC, BLAULMEISER-KAPPS M, PAULI G. Les conséquences de l'asthme professionnel et de sa déclaration. *Arch Mal Prof* 1996, **57** : 94-100

BURGE PS. Occupational asthma in electronic workers caused by colophony fumes : follow-up of affected workers. *Thorax* 1982, **37** : 348-353

CHAN YEUNG M, LAM S, KOERNER S. Clinical features and natural history of occupational asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). *Am J Med* 1982, **72** : 411-415

CHOUDAT D. Conséquences socio-professionnelles de l'asthme professionnel. *Alsamed* 1997, **2** : 45

DEWITTE JD, CHAN-YEUNG M, MALO JL. Medicolegal and compensation aspects of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994, **7** : 969-980

GANNON PFG, WEIR DC, ROBERTSON AS, BURGE PS. Health, employment and financial outcomes in workers with occupational asthma. *Br Ind J Med* 1993, **50** : 491-496

HUDSON P, CARTIER A, PINEAU L, LAFRANCE N, SAINT-AUBIN JJ et coll. Follow-up of occupational asthma due to various agents. *J Allergy Clin Immunol* 1984, **73** : 174

HUDSON P, CARTIER A, PINEAU L, LAFRANCE N, SAINT-AUBIN JJ et coll. Follow-up of occupational asthma caused by crab and various agents. *J Allergy Clin Immunol* 1985, **76** : 682-688

MALO JL, DEWITTE JD, CARTIER A, GHEZZO H, L'ARCHEVEQUE J, BOULET LP et coll. Le système québécois d'indemnisation pour l'asthme professionnel : description efficacité, coûts. *Rev Mal Respir* 1993, **10** : 313-323

MAPP CE, CORONA PC, DE MARZO N, FABBRI L. Persistent asthma due to isocyanates. A follow-up study of subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate (TDI). *Am Rev Respir Dis* 1988, **137** : 1326-1329

MOSCATO G, DELLABIANCA A, PERFETTI L, BRAMÉ B, GALDI E et coll. Occupational asthma. A longitudinal study on the clinical and socioeconomic outcome after diagnosis. *Chest* 1999, **115** : 249-256

PAGGIARO PL, MOI AM, ROSSI O, FERRANTE B, PAVDI F et coll. Follow-up study of patients with respiratory disease due to toluene diisocyanate. *Clin Allergy* 1984, **14** : 463-469

PARK HS, NAHM DH. Prognostic factors for toluene diisocyanate-induced occupational asthma after removal from exposure. *Clin Exper Allergy* 1997, **27** : 1145-1150

PAULI G, KOPFERSCHMITT-KUBLER MC, GASSMAN V, AUTELITANO AM, BLAUMEISER M. Asthme professionnel : pronostic médico-social. *Rev Pneumol Clinique* 1996, **52** : 104

PERFETTI L, HEBERT J, LAPALME Y, GHEZZO H, GAUTRIN D, MALO JL. Changes in IgE-mediated allergy to ubiquitous inhalants after removal from or diminution of exposure to the agent causing occupational asthma. *Clin Exper Allergy* 1998, **28** : 66-73

VENABLES KM, DAVISON AG, NEWMAN-TAYLOR AJ. Consequences of occupational asthma. *Respir Med* 1989, **83** : 437-440

Expositions sélectionnées

L'inventaire des substances pouvant entraîner un asthme professionnel est particulièrement vaste. Cependant, certaines professions sont plus affectées que d'autres par cette pathologie.

Asthme du boulanger

L'asthme du boulanger (AB) est bien connu (O'Hallaren, 1992 ; Castet, 1993). Malgré l'amélioration des mesures de prévention, il affecte une proportion importante de travailleurs dans le secteur de la boulangerie et de la meunerie (jusqu'à 24 % dans la revue de Becklake en 1993). La prévalence de l'AB varie de 5 % à 13 % dans les différents pays européens. En France, une fréquence intermédiaire, aux alentours de 9 %, a été rapportée dans une étude transversale menée en région parisienne (Rosenberg et coll., 1991).

Physiopathologie

Trois types d'agents sont impliqués dans l'AB : la farine elle-même, les contaminants et les substances ajoutées au cours du processus de fabrication du pain (tableau VII). L'importance relative de ces agents varie en fonction de la source de la farine, des conditions de stockage et de l'intensité de l'exposition.

Tableau VII : Agents impliqués dans l'asthme du boulanger

Types d'agents	Agents
Farines	Blé, seigle, orge, son, maïs, avoine, sarrasin, malt, fève, soja, sorgho
Enzymes	Alpha amylase, <i>Aspergillus orizae</i> , <i>Aspergillus niger</i> , glucoamylase, acyl-CoA oxydase
Levures	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Moisissures	<i>Alternaria</i> , <i>Aspergillus glaucus</i> , <i>Penicillium glaucum</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Aureobasidium pullulans</i>
Acariens	<i>Dermatophagoïdes pteronyssinus</i> , <i>Dermatophagoïdes farinae</i> , <i>Tyrophagus putrescentiae</i> , <i>Glycophagus destructor</i> , <i>Acarus siro</i> , <i>Tyroglyphus farinae</i> , <i>Lepisma</i>
Arthropodes non-acariens	Blatte, <i>Ephestia kühnellia</i> , <i>Tenebroides mauritanias</i> , <i>Tribolium castaneum</i> , <i>Calandra oryzae</i> , <i>Calandra granariae</i> , <i>Sititroga cerealella</i>
Parasites	<i>Sitophilus granarius</i>

Le mécanisme impliqué dans l'asthme du boulanger est l'hypersensibilité immédiate médiée par des IgE. La fréquence de sensibilisation respiratoire varie de 7 % à 15 % pour les asthmes et de 10 % à 30 % pour les rhinites. En ce qui concerne la farine, quatre fractions protéiniques majeures existent, susceptibles d'induire une sensibilisation isolée ou combinée : l'albumine, la globuline, la gliadine et la gluténine (Sandiford et coll., 1997). Les allergènes les plus importants ne sont pas tous connus, mais des études réalisées sur des échantillons de farine de blé ont permis d'en identifier certains : il s'agit de protéines du groupe des inhibiteurs de

l'alpha-amylase et de la trypsine (Amano et coll., 1998) ainsi que des peroxydases (Sanchez-Monge et coll., 1997). Pour ce qui est des améliorants, l'allergène le plus important est l'alpha-amylase fongique (*A. oryzae*), alors que pour les contaminants on signale entre autres des allergènes générés par des acariens de stockage (*L. destructor*), le charançon du blé (*S. granarius*), les papillons (*Ephestia*) et les cafards (*B. germanica*). Un phénomène de sélection peut être en jeu, avec des sujets allergiques et/ou asthmatiques s'orientant vers d'autres professions.

La sensibilisation respiratoire des boulangers est liée d'une part à l'atopie et d'autre part à l'intensité et la durée de l'exposition. Cette dernière est variable, pouvant aller de quelques mois à 35 ans (moyenne 10-15 ans). Le rôle du tabac est controversé, alors que la durée du temps de travail tend à augmenter l'incidence. Une étude récente (Burstyn et coll., 1998) a montré que le degré d'exposition varie en fonction des produits manufacturés et de l'équipement et procédures utilisées. Ainsi, la fabrication de pâte feuilletée, l'utilisation de saupoudrage et d'équipement pour couper la pâte sont associés à une exposition augmentée aux allergènes du blé et de l'amylase fongique, contrairement à la fabrication de pâtisserie ou des crêpes et à l'utilisation d'un *oil-divider* et de la plaque à gâteau.

L'asthme du boulanger peut apparaître isolément, mais il s'ajoute, le plus souvent, à une rhinite préexistante, associée ou non à une conjonctivite. Au début, les crises sont rythmées par l'exposition au travail, s'améliorant ou disparaissant pendant les périodes de congé. Si l'exposition persiste, le tableau peut s'aggraver, avec l'installation d'une dyspnée progressive qui peut devenir corticodépendante.

Diagnostic et prévention

Le diagnostic commence par l'anamnèse : l'histoire de dyspnée avec sifflements thoraciques chez un boulanger ayant des antécédents de rhinite et d'atopie est très évocatrice d'asthme du boulanger. Les tests cutanés et les dosages immunologiques aident à confirmer la sensibilisation aux différentes substances impliquées. La rythmicité des symptômes et des variations des tests fonctionnels (monitorage du DEP, par exemple) confirme le diagnostic. Les tests de provocation spécifique en milieu hospitalier sont réservés aux cas litigieux. En ce qui concerne le dépistage, le questionnaire administré sur le lieu de travail s'est révélé peu fiable, avec une sous-estimation significative des symptômes d'asthme (Gordon et coll., 1997).

La prévention médicale consiste à déconseiller les jeunes atopiques (avec rhinite, eczéma atopique ou asthme) à devenir boulanger. La prévention technique vise à réduire l'empoussièrement lié à l'utilisation de farine à travers le stockage de la farine en chambre étanche, avec arrivée directe dans le pétrin, une ventilation efficace, l'utilisation de hotte aspirante, port de masque éventuel... Le nettoyage régulier des locaux aide à limiter la croissance de moisissures. Le monitoring personnel d'exposition à certains allergènes comme l'amylase fongique est possible à l'heure actuelle (Houba et coll., 1997). Cette stratégie semble utile pour identifier les sources d'allergènes ainsi que les activités à haut risque, procédure utile dans une perspective de prévention. Enfin, le reclassement professionnel est faisable dans les boulangeries industrielles mais presque impossible à réaliser dans les petites boulangeries.

Asthme aux isocyanates

Le terme d'isocyanates désigne des substances chimiques ayant des groupes NCO libres : il comprend les mono-isocyanates, les di-isocyanates, les poly-isocyanates et les pré-polymères. Dans l'ensemble, ces substances constituent la cause la plus fréquente d'asthme professionnel induit par des substances chimiques de bas poids moléculaire dans les pays industrialisés. Hautement réactives, elles sont largement employées comme précurseurs des polyuréthanes, utilisés dans divers secteurs de l'industrie et de l'artisanat sous forme de matières plastiques, élastomères, matériaux alvéolaires (mousses souples et rigides), matériaux de revêtement (peintures et vernis) ou adhésifs.

Physiopathologie

Les di-isocyanates les plus étudiés sont le toluène di-isocyanate (TDI), le méthylène diphényl di-isocyanate (MDI) et l'hexaméthylène di-isocyanate (HDI). Le TDI et le HDI sont liquides tandis que le MDI est, à l'état pur, un solide cristallisé qui ne devient volatil qu'après chauffage au-delà de 60° C. En France, les valeurs limites d'exposition aux isocyanates sont de 0,020 ppm pour la VLE (valeur limite d'exposition, mesurée sur 5 minutes) et 0,010 ppm pour la VME (valeur limite de moyenne d'exposition, estimée sur la durée d'un poste de travail de 8 heures) (INRS, 1988).

Un certain degré de réactions croisées peut exister entre ces différents produits. La pathologie respiratoire liée à l'exposition aux isocyanates a conduit à l'utilisation d'oligomères de haut poids moléculaire, comme le 1,3-bis cyclohexane pré-polymère (BIC), supposés moins toxiques.

L'asthme aux isocyanates - dont la première description date d'il y a plus de 40 ans (Fuchs et Valade, 1951) - se développe après une période de latence variable pouvant aller de quelques semaines à plusieurs années (Mapp et coll., 1985). L'exposition à des concentrations basses d'isocyanates chez un sujet sensibilisé peut mener à une réaction immédiate, tardive ou double (Bernstein, 1982). Exceptionnellement, l'asthme peut survenir après une exposition intense (Leroyer et coll., 1998).

Outre l'asthme, l'exposition aux isocyanates, en particulier au TDI, peut induire une pneumopathie d'hypersensibilité (Fink et Schlueter, 1978), une diminution de fonction pulmonaire sans symptomatologie manifeste (Diem et coll., 1982) ou encore une hyperréactivité bronchique non-spécifique persistante (Hjorstberg et coll., 1987). Plus rarement, l'asthme peut coexister avec une alvéolite (Buick et Todd, 1997).

Les mécanismes de l'asthme aux isocyanates sont mal connus, une théorie unitaire étant peu probable (Pauli et Kopferschmitt-Kubler, 1991). La présence d'une période de latence, la sensibilité marquée des personnes affectées et le développement de cette sensibilité chez un nombre réduit de sujets évoquent un mécanisme médié par les IgE (Chan-Yeung et Lam, 1986). Cependant, le fait qu'on retrouve des anticorps IgE spécifiques dirigés contre des composés isocyanates-albumine humaine dans seulement 15 % des cas d'asthme au TDI (Butcher et coll., 1971), que des différences existent entre la réponse aux isocyanates et la réponse médiée par les IgE typiques, ainsi que la nature hautement réactive du TDI et le manque d'informations sur les complexes conjugués, plaident contre cette hypothèse.

Dans ce contexte, l'existence d'un mécanisme médié immunologiquement mais indépendant de la synthèse d'anticorps IgE a été évoquée (Finotto et coll., 1991 ; Frew et coll., 1993). Le développement d'une séquestration pulmonaire de sous-populations de cellules T antigène-spécifiques et l'expansion clonale de celle-ci après une nouvelle exposition ont suggéré (Bernstein et coll., 1997), de même que des mécanismes pharmacologiques et irritatifs (Deschamps et coll., 1998). Concernant ces derniers, il est intéressant de signaler l'existence

de cas d'asthme aux isocyanates survenant après une exposition intense menant d'abord à un syndrome de RADS (*reactive airways dysfunction syndrome*) (Bernstein, 1982).

L'asthme aux isocyanates se développe chez environ 5 % des sujets exposés. L'atopie ne semble pas être un facteur favorisant. L'existence d'une prédisposition génétique est controversée. Une fois installé, l'asthme avec hyperréactivité bronchique a tendance à persister même après éviction de l'agent responsable. Des cas de décès après une crise d'asthme au travail ont été décrits (Carino et coll., 1997). Le profil d'exposition semble être un facteur clé dans la sensibilisation.

Diagnostic et prévention

Comme pour d'autres étiologies, le diagnostic d'asthme aux isocyanates repose sur l'anamnèse et la mise en évidence, par des moyens objectifs, de la présence d'asthme. Les tests cutanés ne sont pas très utiles, contrairement à la mesure itérative du débit de pointe au travail et en dehors du travail. Les tests d'hyperréactivité bronchique non-spécifique sont positifs dans un nombre élevé (90 %) de sujets avec asthme aux isocyanates (Kopferschmitt-Kubler et coll., 1991). Les tests de réactivité bronchique spécifique en milieu hospitalier mettent en évidence des réactions positives immédiates isolées, bi-phasiques ou retardées. Une étude récente montre que la présence d'IgE spécifiques dirigées contre des composés isocyanates-protéines, mesurées dans des échantillons sanguins collectés moins de 30 jours après la dernière exposition, est un index très spécifique (mais peu sensible) d'asthme aux isocyanates (Tee et coll., 1998). Enfin, la détection des adduits d'isocyanates comme outil de diagnostic et de prévention est en cours d'investigation (Redlich et coll., 1997).

Après éviction de l'agent offenseur, les symptômes disparaissent dans 30 % des cas. En général, le degré d'hyperréactivité bronchique s'améliore, mais l'évolution est très défavorable si l'exposition persiste. Les mesures de prévention consistent à remplacer les isocyanates par des composés moins volatils et à améliorer les conditions de ventilation et de protection individuelle.

Asthme aux poussières de bois

L'exposition aux poussières de bois peut être à l'origine d'affections cutanées (urticaire de contact, dermatite de contact), de maladies respiratoires malignes (cancer de l'ethmoïde) et non malignes. Parmi ces dernières, l'asthme et la rhinite professionnels sont les plus importantes. Environ vingt espèces de bois (tableau VIII) manipulées par des charpentiers, ébénistes, menuisiers, employés de scierie, polisseurs, ponceurs, et travailleurs du bâtiment, entre autres, sont impliquées (Enarson et Chan-Yeung, 1990).

Tableau VIII : Espèces d'arbres associées avec l'asthme professionnel

Catégorie	Espèce
Arbres tropicaux	<i>African zebra</i> , kejaat, <i>Tanganyika aningie</i> , érable africain, noyer d'Amérique centrale, abiruana, acajou, iroko, cocabolla, <i>Pau marfim</i>
Arbres de climats tempérés	Chêne, cèdre du Liban, séquoia, cèdre rouge, cèdre blanc

La plupart des études sur l'asthme aux bois concernent des rapports de cas cliniques. L'exception est le cèdre rouge (*Thuja plicata*), arbre très important en Amérique du Nord,

étudié de façon exhaustive (Milne et Gandevia, 1969 ; Chan-Yeung et coll., 1973). D'après Becklake (1993), la proportion de sujets atteints d'asthme professionnel à l'acide plicatique dans les populations de travailleurs du bois varie de 3,4 % à 10,4 %.

Physiopathologie

La fréquence d'individus affectés varie selon le type de bois (environ 5 % des exposés au cèdre rouge). Plusieurs agents sont potentiellement responsables : les composants du bois eux-mêmes, les colles, les vernis, les isocyanates, les moisissures (*Neurospora sp*) ainsi que les substances utilisées pour le traitement du bois.

Pour ce qui est de l'asthme au cèdre rouge, l'agent impliqué est l'acide plicatique (Chan-Yeung et coll., 1973), une substance de bas poids moléculaire (400 daltons) qui représente 90 % de sa fraction non-volatile. Le mécanisme n'est pas très clair, des anticorps IgE spécifiques ayant été retrouvés chez seulement 30 % des sujets pour lesquels un diagnostic formel a été établi.

Le tableau clinique est bien connu pour l'asthme au cèdre rouge. Après une exposition initiale de 6 semaines à 3 ans, le sujet présente une toux avec oppression et des sibilances thoraciques. Dans 50 % des cas, ce tableau est précédé d'une rhinite. Au début, les symptômes surviennent après le travail, réveillant le sujet la nuit. Plus tard, la toux, les sibilances et la dyspnée surviennent pendant le jour alors que les symptômes nocturnes s'aggravent. Enfin, à un stade plus avancé, les symptômes sont pratiquement constants. En général, les sujets sont non-atopiques et non-fumeurs.

Diagnostic et prévention

Le diagnostic repose sur une combinaison d'anamnèse, d'histoire d'exposition, de présence de symptômes et de perturbations fonctionnelles respiratoires. Les tests cutanés et immunologiques ne sont pas très utiles pour le diagnostic d'asthme au cèdre rouge. Par contre, la mesure itérative du débit de pointe au travail et en dehors du travail est une première approche raisonnable : elle a montré une bonne sensibilité et spécificité par rapport aux tests d'inhalation spécifique pris comme référence pour confirmer le diagnostic. Les tests de réactivité bronchique spécifique restent la méthode de choix. Ils se font en milieu hospitalier et se caractérisent par une réponse de type tardive (isolée ou bi-phasique) chez 90 % des sujets, ce qui impose une surveillance clinique étroite du sujet.

L'évolution de l'asthme au cèdre rouge n'est pas favorable : la majorité des sujets ne récupère pas, même plusieurs années après avoir quitté le travail.

La prévention primaire de l'asthme aux bois repose sur la réduction de l'exposition car, au moins pour certains types de bois (cèdre rouge), une relation dose-dépendante semble exister. Les facteurs prédisposants ne sont pas entièrement connus. Cependant, l'existence d'une rhinite ou, *a fortiori*, d'un asthme, doit décourager un sujet de se consacrer aux métiers du bois. Si un sujet devient sensibilisé à un type de bois, ou s'il développe des symptômes alors qu'il travaille dans une ambiance où l'exposition est inférieure aux limites autorisées, il vaut mieux l'écarter du travail ou, si cela n'est pas possible, essayer d'améliorer au maximum sa protection personnelle. Les mesures générales ne doivent pas être oubliées : utilisation de machines conformes à la réglementation, systèmes d'aspiration et de ventilation efficaces.

Asthme des coiffeurs

Les coiffeurs sont exposés à de nombreuses substances chimiques susceptibles d'induire l'asthme professionnel. Les sels de persulfate - un puissant oxydant utilisé comme agent de blanchissement - peuvent être à l'origine d'affections aussi variées que la dermatite de contact, la rhinite et l'asthme (Sidi et coll., 1966). D'autres substances impliquées incluent la séricine (Sidi et coll., 1986), la poudre de lycopode, le henné rouge et le henné noir, ce dernier pouvant être cause d'asthme chez des non-coiffeurs (Scibilia et coll., 1997). Enfin, les laques et les solutions utilisées pour des mise en plis (thioglycolate d'ammonium) sont connues pour leur capacité à irriter les voies aériennes et à aggraver les symptômes d'hyperréactivité bronchique ou d'asthme.

Les données épidémiologiques sur l'asthme du coiffeur sont peu abondantes. Leino et coll. (1997) ont trouvé une augmentation de la prévalence d'asthme chez des coiffeuses finlandaises en l'espace de 15 ans, passant de 5,6 % en 1980 à 10,1 % en 1995. Une autre étude du même groupe a montré que les coiffeuses présentaient un risque augmenté de symptômes respiratoires par rapport à des vendeuses (Leino et coll., 1998).

Physiopathologie

Il est probable que différents mécanismes sont impliqués dans l'asthme du coiffeur. Dans le cas de la séricine, de la poudre de lycopode et du henné, un mécanisme du type IgE-dépendant semble impliqué. Pour ce qui est des persulfates, l'évidence est moins directe. Dans une étude, 1 seul parmi 4 sujets avec asthme du coiffeur avait un test cutané positif aux persulfates (Blainey et coll., 1986). La présence d'IgE spécifiques n'a jamais été démontrée. Dans une étude effectuée sur des coiffeuses allemandes, le statut atopique du sujet n'était pas un facteur favorisant dans le développement de l'asthme induit par les persulfates (Schwaiblmair et coll., 1997).

Du point de vue clinique, l'asthme typique du coiffeur est rythmé par le travail. Il n'est pas rare que le tableau débute par une rhinite et que des affections cutanées (eczéma des mains) soient associées. En général, le sujet est une femme jeune, ayant travaillé en moyenne 15 ans (Schwaiblmair et coll., 1997). L'intervalle entre le début de l'exposition et l'apparition de symptômes est variable : dans une étude réalisée auprès de coiffeuses allemandes, il était d'environ 5 ans (Schwaiblmair et coll., 1997). Dans cette même étude, les sels de persulfate étaient considérés comme responsables des symptômes par 68 % des personnes interrogées, les solutions pour mise en plis par 59 %, les colorants par 44 % et les sprays par 41 %.

Diagnostic

Il est fondé sur l'histoire clinique et la mise en évidence de l'asthme par l'intermédiaire d'une recherche de terrain atopique (tests cutanés pour la séricine et le henné), le bilan fonctionnel respiratoire et la mesure de l'hyperréactivité bronchique non spécifique. Pour ces derniers, des taux de positivité de 60 % ont été rapportés (Schwaiblmair et coll., 1997). Les tests de réactivité bronchique spécifique peuvent être utiles pour le diagnostic d'asthme au henné et aux sels de persulfate, bien que pour ce dernier, le taux de tests positifs soit relativement bas, aux alentours de 20 % (Schwaiblmair et coll., 1997). Les réactions sont généralement de type immédiat, mais des réactions tardives ont été documentées.

Asthme à la colophane

La colophane, connue aussi comme rosine, est un résidu jaunâtre produit par la distillation d'oléorésine obtenue de plantes appartenant à l'espèce *pinaceae*. La composition précise de la colophane n'est pas connue : c'est un mélange non homogène d'environ 90 % d'acides de résine et 10 % de substances neutres. Les acides résiniques incluent les acides abiétique, déhydroabiétique et néoabiétique ainsi que certains isomères comme les acides d- et iso-d-pimarique.

La colophane est utilisée dans divers produits : agents dépilatoires, chaussures, bandes adhésives médicales, résine pour instruments à cordes, flux de soude, huile de coupe, papier de téléfax, vernis, adhésifs, peintures, colles... La soude, largement utilisée en électronique, contient une petite quantité de colophane. Le Telux utilisé chez des sujets à risque d'asthme par colophane peut également induire de l'asthme.

Dans la fabrication de pièces électroniques, les soudeurs sont exposés aux vapeurs de colophane chauffée à la température du fer de soude (350-400° C). L'asthme à la colophane affecte 4 % à 20 % des travailleurs exposés et semble être dû à l'action irritante, non-spécifique, des acides résiniques et de leurs produits de décomposition (Alberts et Brooks, 1992). Des cas d'asthme ont été décrits chez des arracheurs de plumes : des tests d'hypersensibilité ont montré que la colophane utilisée dans le processus d'arrachement de plumes et non les plumes elles-mêmes était responsable de l'asthme. Outre l'asthme, des cas d'alvéolite allergique ont été décrits.

Physiopathologie

Le mécanisme d'asthme à la colophane n'est pas entièrement connu, mais des réactions immunologiques de type immédiat ne semblent pas être en jeu : les tests cutanés sont toujours négatifs et des IgE spécifiques n'ont jamais été mises en évidence. Le risque est accru chez le fumeur (Burge, 1982). Le réchauffement de la colophane provoque sa décomposition en aldéhydes et carboxylates, ce qui a mené à penser que l'asthme à la colophane était induit par les produits de décomposition de la colophane. L'idée qui prévaut actuellement est que les acides résiniques sont les produits responsables.

Diagnostic et prévention

Le diagnostic est basé sur l'histoire d'exposition et la mise en évidence de la relation entre travail et obstruction bronchique. Ceci peut se faire par la mesure itérative du débit de pointe au travail et en dehors du travail mais aussi et surtout par les tests d'inhalation spécifiques. L'évolution clinique est celle d'un asthme qui s'améliore en dehors du travail mais sans récupération complète. Elle est plutôt favorable si le sujet quitte le travail et n'est plus exposé. Chez le sujet avec asthme à la colophane, des crises peuvent survenir dans des circonstances anodines comme, par exemple, au contact de pins ou même de simples arbres de Noël, autour desquels de la colophane a été détectée. Par ailleurs, les crises peuvent être aussi déclenchées par des efforts physiques, même modestes.

La prévention de l'asthme à la colophane est basée sur le contrôle des niveaux d'exposition. L'ACGIH (*American conference of governmental industrial hygienists*, 1995-1996) recommande de réduire l'exposition à des niveaux aussi bas que possible. La méthode utilisée actuellement mesure le contenu en aldéhyde des émanations, mais un rapport récent indique que la mesure correcte est celle des acides résiniques (Burge, 1982).

BIBLIOGRAPHIE

- ACGIH (Conference of Governmental Industrial Hygienists). 1995-1996 Threshold Limit Values (TLVs) for chemical substances and physical agents and Biological Exposure Indices (BEIs), 1995
- ALBERTS WM, BROOKS SM. Advances in occupational asthma. *Clin Chest Med* 1992, **13** : 281-302
- AMANO M, OGAWA H, KOJIMA K, SUETSUGU S, YOSHIHAMA M et coll. Identification of the major allergens in wheat flour responsible for baker's asthma. *Biochem J* 1998, **330** : 1229-1234
- BECKLAKE MR. Epidemiology : prevalence and determinants. In : Asthma in the workplace. BERNSTEIN, CHAN-YEUNG, MALO, BERNSTEIN, eds. Marcel Decker, New York 1993 : 29-59
- BERNSTEIN IL. Isocyanate-induced pulmonary diseases : a current perspective. *J Allergy Clin Immunol* 1982, **70** : 24-31
- BERNSTEIN JA, MUNSON J, LUMMUS ZL, BALAKRISHNAN K, LEIKAUF G. T-cell receptor VB gene segment expression in diisocyanate-induced occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997, **99** : 245-250
- BLAINEY AD, OLLIER S, CUNDELL D, SMITH RE, DAVIES RJ. Occupational asthma in a hairdressing salon. *Thorax* 1986, **41** : 42-50
- BUICK JB, TODD GRG. Concomitant alveolitis and asthma following exposure to triphenylmethane triisocyanate. *Occup Med* 1997, **47** : 504-506
- BURGE PS. Occupational asthma due to soft soldering fluxes containing colophony (rosin, pine, resin). *Eur J Respir Dis* 1982, **123** : 65-77
- BURSTYN I, TESCHKE K, BARTLETT K, KENNEDY SM. Determinants of wheat antigen and fungal α amylase exposure in bakeries. *Am Ind Hyg Ass J* 1998, **59** : 310-320
- BUTCHER B, KARR R, O'NEIL C. Inhalation challenge and pharmacologic studies of toluene diisocyanate workers. *Clin Allergy* 1971, **13** : 31
- CARINO M, ALIANI M, LICITRA C, SARNO N, IOLI F. Death due to asthma at workplace in a diphenylmethane diisocyanate-sensitized subject. *Respiration* 1997, **64** : 111-113
- CASTET D. Les asthmes du boulanger. *Arch Mal Prof* 1993, **54** : 33-42
- CHAN-YEUNG M, BARTON GM, MACLEAN L, GRZYBOWSKI S. Occupational asthma and rhinitis due to western red cedar (*Thuja plicata*). *Am Rev Respir Dis* 1973, **108** : 1094-1102
- CHAN-YEUNG M, LAM S. Occupational asthma. *Am Rev Respir Dis* 1986, **133** : 686-703
- DESCHAMPS F, PREVOST LAVAUD F. Mechanisms of occupational asthma induced by isocyanates. *Ann Occup Hyg* 1998, **42** : 33-36
- DIEM JE, JONES RN, HENDRICH DJ, GLINDMEYER HW, DHARMARAJAN V et coll. Five-year longitudinal study of workers employed in a new toluene diisocyanate manufacturing plant. *Am Rev Respir Dis* 1982, **126** : 420-428
- ENARSON DA, CHAN-YEUNG M. Characterization of health effects of wood dust exposure. *Am J Ind Med* 1990, **17** : 33-38
- FINK JN, SCHLUETER DP. Bathtub refinisher's lung : an unusual response to toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1978, **118** : 955-959
- FINOTTO S, FABBRI LM, RADO V, MAPP CE, MAESTRELLI P. Increase in numbers of CD8 positive lymphocytes and eosinophils in peripheral blood of subjects with late asthmatic reactions induced by toluene diisocyanate. *Br J Ind Med* 1991, **48** : 116-121
- FREW A, CHAN H, DRYDEN P, SALARI H, LAM S, CHANG-YEUNG M. Immunologic studies of mechanisms occupational asthma caused by western red cedar. *J Allergy Clin Immunol* 1993, **92** : 466-478
- FUCHS S, VALADE P. Étude clinique et expérimentale sur quelques cas d'intoxication par le desmodur T (diisocyanate de toluène 1-2-4 et 1-2-6). *Arch Mal Prof* 1951, **12** : 191

- GORDON SB, CURRAN AD, MURPHY J, SILLITOE C, LEE G et coll. Screening questionnaires for baker's asthma - Are they worth the effort ? *Occup Med* 1997, **47** : 361-366
- HJORTSBERG V, ORBEK P, ARBORELLIUS M. Small airway hyperreactivity among lifelong non-atopic non-smokers exposed to isocyanates. *Br J Ind Med* 1987, **44** : 824-828
- HOUBA R, VON RUN P, HEEDERIK D, SPITHOVEN J. Airborne levels of a amylase allergens in bakeries. *J Allegy Clin Immunol* 1997, **99** : 286-292
- INRS. Cahiers de notes documentaires. n° 133, 4^{ème} trimestre 1988
- KOPFERSCHMITT-KUBLER MC, ROUGHT-ROUGHT S, DIETERMANN A, BESSOT JC, PAULI G. Etude de 27 cas d'asthme aux isocyanates liés aux peintures de carrosserie. *Rev Fr Mal Respir* 1991, **8** : R47
- LEINO T, TAMMILEHTO L, PAAKKULAINEN H, ORJALA H, NORDMAN H. Occurrence of asthma and chronic bronchitis among female hairdressers. A questionnaire study. *J Occup Environ Med* 1997, **39** : 534-539
- LEINO T, TAMMILEHTO L, HYTONEN M, SALA E, PAAKKULAINEN H, KANERVA L. Occupational skin and respiratory diseases among hairdressers. *Scand J Work Environ Health* 1998, **24** : 398-406
- LEROYER C, PERFETTI L, CARTIER A, MALO JL. Can reactive airways dysfunction syndrome (RADS) transform into occupational asthma due to "sensitisation" to isocyanates ? *Thorax* 1998, **53** : 152-153
- MAPP CE, POLATO R, MAESTRELLI P, HENDRICK DJ, FABBRI LM. Time course of the increase in airway responsiveness associated with the late asthmatic reactions to toluene diisocyanate in sensitized subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1985, **75** : 568-572
- MILNE J, GANDEVIA B. Occupational asthma and rhinitis due to western (canadian) red cedar (*Thuja plicata*). *Med J Aust* 1969, **2** : 741-744
- O'HALLAREN MT. Baker's asthma and reactions secondary top soybean and grain dust. *In* : Occupational asthma. BARDANA EJ, MONARTANARO A, O'HOLLAREN MT, eds. Hanley and Belfus Inc. Philadelphia, Pennsylvania, 1992 : 107-116
- PAULI G, KOPFERSCHMITT-KUBLER MC. Isocyanates and asthma. *In* : Progress in Allergy and Clinical Immunology, Proceedings of the 14th Int. Congress Allergology and Clinical Immunology, Kyoto. HOFGREFE and HUBER, eds. 1991 : 152-158
- REDLICH CA, KAROL MH, GRAHAM C, HOMER RJ, HOLM CT et coll. Airway isocyanate-adducts in asthma induced by exposure to hexamethylene diisocyanate. *Scand J Work Environ Health* 1997, **23** : 277-231
- ROSENBERG N, RAMEIX F, DEMANGEAT G, PHILIPPON JJ, RIGAULT MH et coll. Prévalence de l'allergie respiratoire dans la boulangerie-pâtisserie parisienne en 1987. *Arch Mal Prof* 1991, **52** : 33-36
- SANCHEZ-MONGE R, GARCIA-CASADO G, LOPEZ-OTIN C, ARMENTIA A, SALCEDO G. Wheat flour peroxidase is a prominent allergen associated with baker's asthma. *Clin Exper Allergy* 1997, **27** : 1130-1137
- SANDIFORD CP, TATHAM AS, FIDO R, WELCH JA, JONES MG et coll. Identification of the major water/salt insoluble wheat proteins involved in cereal hypersensitivity. *Clin Exper Allergy* 1997, **27** : 1120-1129
- SCHWAIBLMAIR M, VOGELMEIER C, FRUHMANN G. Occupational asthma in hairdressers : results of inhalation tests with bleaching powder. *Int Arch Occup Environ Health* 1997, **70** : 419-423
- SCIBILIA J, GALDI E, BISCALDI G, MOSCATO G. Occupational asthma caused by black henna. *Allergy* 1997, **52** : 231-232
- SIDI E, GERVAIS P, BOURGEOIS-SPINASSE J, GERVAIS A. Les manifestations d'intolérance aux persulfates. *Rev Fr Allergie* 1966, **6** : 150-158
- SIDI E, GERVIAS P, BOURGEOIS-SPINASSE J, GERVAIS A, MORAUULT A, PLANAT P. Histoire d'un asthme professionnel. L'allergie à la séricine chez les coiffeurs. *Rev Fr Allergie* 1986, **7** : 193-202

TEE R, CULLINAN P, WELCH J, SHERWOOD BURGE P, NEWMAN-TAYLOR AJ. Specific IgE to isocyanates : a useful diagnostic role in occupation asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998, **101** : 709-715