

Asthme et rhinite d'origine professionnelle

Sommaire

Avant-Propos.....	3
Asthme professionnel.....	4
Définitions	5
Epidémiologie.....	8
Etiologie.....	16
Mécanismes pathogéniques	21
Diagnostic.....	26
Prévention et traitement	32
Conséquences socio-économiques et médicales.....	34
Expositions sélectionnées	38
Rhinite professionnelle.....	48
Données épidémiologiques.....	49
Diagnostic, prévention et évolution.....	53
Synthèse	57
Recommandations	62
Annexes	68

Avant-Propos

La CANAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Professions Indépendantes) a souhaité interroger l'INSERM sur un premier repérage des axes de prévention des pathologies respiratoires d'origine professionnelle au sein des populations couvertes par le régime des professions indépendantes (artisans, commerçants, professions libérales).

Pour répondre à cette demande, l'INSERM a réalisé un bilan bibliographique sur ces pathologies. Compte tenu de l'étendue du sujet, l'analyse de la bibliographie s'est limitée à l'asthme et à la rhinite d'origine professionnelle. Ces deux pathologies ont été particulièrement documentées pour les professions largement représentées des régimes des professions indépendantes (artisans boulangers, coiffeurs, peintres, travailleurs du bois...)

Les questions qui ont servi de fil conducteur à l'analyse sont les suivantes :

- Quelles sont la prévalence et l'incidence des principales pathologies respiratoires, et en particulier de l'asthme, en milieu professionnel ?
- Quels sont les facteurs de risque environnementaux et individuels associés à ces pathologies ?
- Quels sont les niveaux de risque pour différents secteurs professionnels ?
- Quels sont les mécanismes biologiques et physiopathologiques impliqués dans les pathologies respiratoires de type allergique ?
- Quelles sont les prises en charge thérapeutiques possibles et les conséquences fonctionnelles de l'évolution de la maladie au cours du temps ?
- Quels sont les axes de prévention primaire, secondaire et tertiaire ?

Ce document s'appuie sur les données en date du dernier trimestre 1999.

L'analyse scientifique a été réalisée par

Abraham B. BOHADANA et Dan B. TECULESCU, INSERM U 420 « Epidémiologie, santé, travail », Faculté de Médecine, Vandœuvre-lès-Nancy

La coordination scientifique et éditoriale du document a été assurée par

Emmanuelle CHOLLET-PRZEDNOWED, attaché scientifique, centre d'expertise collective de l'INSERM

Jeanne ETIEMBLE, directeur du centre d'expertise collective de l'INSERM

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, FABBRIO 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, FABBRIO 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.

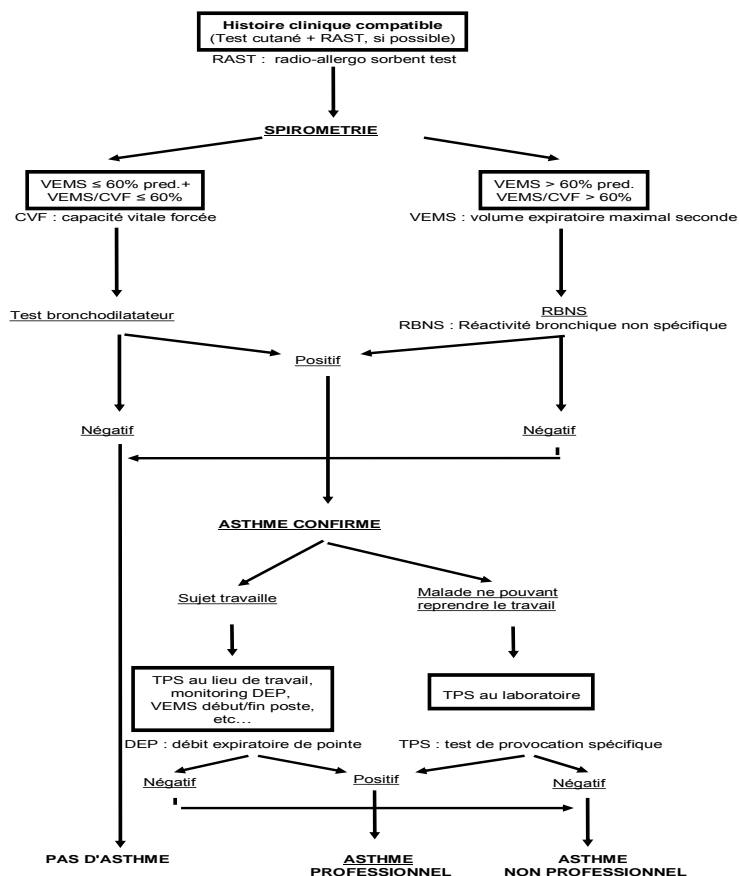


Figure 1 : Etapes du diagnostic d'asthme professionnel

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 utilisés, la réduction du nombre d'animaux, la qualité du détritit 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 putrescenciae</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 protéiques 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 boulangers. 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, cocobolla, <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 Allergy 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, RIGAUULT 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

Rhinite professionnelle

Données épidémiologiques

Le nez est la porte d'entrée de l'arbre respiratoire et constitue sa première barrière de défense (Brisman et coll., 1998). Il est, de ce fait, impliqué dans la quasi-totalité des pathologies respiratoires, professionnelles ou non. Certaines données (étiopathogénie, prévention) concernant les rhinites professionnelles (RP) recoupent celles qui sont décrites pour l'asthme professionnel.

Prévalence et incidence

Les rhinites allergiques professionnelles sont fréquentes. Dans la statistique de Baur et coll. (1998) en Allemagne, elles représentent 40 % des cas d'allergie à la farine. En 1995, parmi 1 510 cas d'allergie professionnelle confirmée, 350 étaient des rhinites sans asthme associé (Baur et coll., 1998). Certains auteurs pensent que les RP sont plus fréquentes que les asthmes (Umeki, 1994), alors que d'autres trouvent des prévalences voisines (Delgado et coll., 1997). Johnsen et coll. (1997) rapportent une prévalence de 5,3 % d'asthmes et 3,0 % de rhinites dans l'industrie des enzymes.

Les études transversales sous-estiment systématiquement la prévalence réelle (comme celle des asthmes professionnels d'ailleurs) par le phénomène d'auto-sélection : la plupart des sujets atteints quittent l'entreprise, réalisant que leurs symptômes sont dus à l'exposition professionnelle (Drexler et coll., 1999). Evidemment, ce phénomène dépend également de l'état du marché de l'emploi.

Les données concernant l'incidence ne sont pas nombreuses. Baur et coll. (1998) citent une incidence de 51/million d'exposés pour l'Allemagne. En général, les symptômes apparaissent vite (plus vite que pour l'asthme), parfois dès la première année d'exposition (Reijula et coll., 1996). Souvent apparaît d'abord une rhinite, qui évolue ensuite vers un asthme (Umeki, 1994 ; Piirilä et coll., 1997 ; de Benedictis et Bush, 1999).

Etiologie et facteurs de risque

Plus de 250 substances ont été suspectées d'être responsables de RP (Baur, 1998). Leur liste n'est pas différente de celle des asthmes. Il est donc difficile de passer en revue tous les allergènes susceptibles de générer une RP. On peut toutefois préciser que les particules contenant l'allergène sont en général plus grandes que celles déclenchant l'asthme, et sont par conséquent retenues au niveau de la muqueuse nasale. Dans l'analyse réalisée par Hytönen et coll. (1997) des cas enregistrés en Finlande entre 1986 et 1991, le risque de rhinite le plus élevé était celui des fourreurs (risque relatif = 30) suivi par celui des boulangers. Pour ces derniers, des recherches ont permis l'isolement de pas moins de quarante allergènes (Blands et coll., 1976). Parmi les allergènes d'apparition récente, qui ont affecté des boulangers ayant un long passé d'exercice de leur métier sans symptômes, on compte l'amylase-enzyme d'origine aspergillaire ajoutée à la farine pour améliorer les qualités du pain (Nieuwenhuijsen et coll., 1999). D'autres enzymes protéolytiques affectent les ouvriers de l'industrie des détergents (Moscatto et coll., 1997 ; Muir et coll., 1997). Toujours dans l'industrie alimentaire, on rencontre fréquemment des cas de RP parmi les ouvriers préparant des épices (Schwartz et coll., 1997). Dans le secteur de la santé, nombreuses sont les sensibilisations au latex (Liss et coll., 1997 ; Pisati et coll., 1998). L'explication avancée est

d'ordre technologique : l'augmentation de la demande oblige les fabricants à travailler avec des lots de lait de latex de plus en plus « jeune », alors que classiquement la matière première était stockée un certain temps avant d'être utilisée.

Des problèmes compliqués se posent si une sensibilisation à un allergène « banal » coexiste avec l'allergie professionnelle. Ainsi, une analyse approfondie d'un groupe d'ouvriers exposés aux poussières de bois a montré que la RP était associée à une élévation des immunoglobulines et des éosinophiles sanguins, à la notion d'asthme chez la mère et à la sensibilisation aux pollens (Fernandez-Rivas et coll., 1997 ; Magna et coll., 1998).

L'association des rhinites avec les asthmes professionnels est fréquente. Dans la statistique de Malo et coll. (1994), 92 % des sujets ayant un asthme professionnel ont une rhinite et 72 % une conjonctivite associées. Dans un groupe d'ouvriers exposés aux enzymes, l'asthme apparaît chez 5,3 %, la rhinite chez 3 %, l'urticaire étant plus rare, 0,6 % (Johnsen et coll., 1997). Chez les boulangers, les symptômes respiratoires sont souvent associés à la sensibilité cutanée (Houba et coll., 1996).

L'expert amené à se prononcer sur la cause d'une rhinite liée au travail est obligé de distinguer les formes purement allergiques des rhinites irritatives, non-spécifiques (Grandstrand et coll., 1998). Le problème est compliqué par l'existence de formes « mixtes », où l'exposition aux substances irritantes « ouvre la voie » à la pénétration des allergènes. Par exemple, on a démontré que l'exposition à l'ozone augmente la réactivité nasale, signe indirect de perméabilisation de la muqueuse (Jörres et coll., 1993). Dans l'étude de Ng et Tan (1994), une exposition professionnelle aux fumées apparaît comme facteur déterminant des rhinites dans la population générale.

Les facteurs associés, qui souvent deviennent des facteurs de confusion, sont le sexe, l'atopie et la consommation tabagique. Hollander et coll. (1997) et Kruize et coll. (1997) trouvent une prévalence supérieure pour les hommes par rapport aux femmes. Toutefois, ces résultats doivent être corrigés pour l'âge, puisque Hytönen et coll. (1997) soulignent une différence intéressante entre les sexes : chez les hommes, les cas apparaissent rapidement, avec un pic entre 25 et 29 ans ; chez les femmes, une augmentation lente aboutit à un pic dans la tranche d'âge de 40 à 44 ans. Tous les auteurs sont d'accord pour signaler une plus forte prévalence des RP chez les fumeurs (Venables et coll., 1988 ; Kruize et coll., 1997 ; Fuortes et coll., 1997 ; Uitti et coll., 1997), sans qu'une explication satisfaisante ait été donnée à ce jour. Il existe un même consensus pour l'atopie, à la différence que la notion d'apparition de manifestations cliniques d'allergie chez les sujets atopiques est une donnée classique (Kruize et coll., 1997). Quand l'allergène professionnel est particulièrement agressif (cas des enzymes industrielles), les sujets non-atopiques sont également touchés (Vanhanen et coll., 1997).

BIBLIOGRAPHIE

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

BAUR X. Arbeitsmedizinische Aspekte der nasalen Erkrankungen. *Laryngo-Rhino-Otol* 1998, **77** : 191-195

BLANDS Y, DIAMANT B, KALLOS P, KALLOS-DEFFNER L, LOWENSTEIN H. Flour allergy in bakers. I. Identification of allergenic fractions in flour and comparison of diagnostic methods. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1976, **52** : 392

BRISMAN J, TOREN K, LILLIENBERG L, KARLSSON G, AHLSTEDT, S. Nasal symptoms and indices of nasal inflammation in flour-dust-exposed bakers. *Int Arch Occup Environ Health* 1998, **71** : 525-532

- DE BENEDICTIS FM, BUSH A. Rhinosinusitis and asthma. Epiphenomenon or causal association ? *Chest* 1999, **115** : 550-556
- DELGADO J, ORTA C, NAVARRO AM, CONDE J, MARTINEZ A et coll. Occupational allergy in greenhouse workers : sensitization to *Tetranychus urticae*. *Clin Exp Allergy* 1997, **27** : 640-645
- DREXLER H, SCHALLER KH, NIELSEN J, WEBER A, WEIHRAUCH M et coll. Efficacy of measures of hygiene in workers sensitised to acid anhydrides and the influence of selection bias on the results. *Occup Environ Med* 1999, **56** : 202-205
- FERNANDEZ-RIVAS M, PEREZ-CARRAL C, SENENT CJ. Occupational asthma and rhinitis caused by ash (*Fraxinus excelsior*) wood dust. *Allergy* 1997, **52** : 196-199
- FUORTES LJ, WEIH L, POMREHN P, THORNE PS, JONES M et coll. Prospective epidemiologic evaluation of laboratory animal allergy among university employees. *Am J Ind Med* 1997, **32** : 665-669
- GRANSTRAND P, NYLANDER-FRENCH L, HOLMSTRÖM M. Biomarkers of nasal inflammation in wood-surface coating industry workers. *Am J Ind Med* 1998, **33** : 392-399
- HOLLANDER A, HEEDERIK D, DOEKES G. Respiratory allergy to rats : exposure-response relationships in laboratory animal workers. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **155** : 562-567
- HOUBA R, HEEDERIK DJJ, DOEKES G, VAN RUN PEM. Exposure-sensitization relationship for α -amylase allergens in the baking industry. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, **154** : 130-136
- HYTÖNEN M, KANERVA L, MALMBERG H, MARTIKAINEN R, MUTANEN P, TOIKKANEN J. The risk of occupational rhinitis. *Int Arch Occup Environ Health* 1997, **69** : 487-490
- JOHNSEN CR, SORENSEN TB, LARSEN AI, SECHER AB, ANDREASEN E et coll. Allergy risk in an enzyme producing plant : a retrospective follow up study. *Occup Environ Med* 1997, **54** : 671-675
- JÖRRES R, NOVAK D, MAGNUSSEN H. Effect of short-term exposure to ozone on lung function and airway responsiveness to inhaled allergens. *Eur Respir J* 1993, **6** : 412S
- KRUIZE H, POST W, HEEDERICK D, MARTENS B, HOLLANDER A, VAND DER BEEK E. Respiratory allergy in laboratory animal workers : a retrospective cohort study using pre-employment screening data. *Occup Environ Med* 1997, **54** : 830-835
- LISS GM, SUSSMAN GL, DEAL K, BROWN S, CIVIDINO M et coll. Latex allergy : epidemiological study of 1351 hospital workers. *Occup Environ Med* 1997, **54** : 335-342
- MAGNA A, FOURRE-JULLIAN C, JULLIAN H, BADIÉ M, LANTEAUME A et coll. Rhinitis alone or rhinitis plus asthma : what makes the difference ? *Eur Respir J* 1998, **12** : 1073-1078
- MALO JL, LEMIÈRE C, DESJARDINS A, CARTIER A. Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. *Eur Respir J* 1994, **10** : 1513-1515
- MOSCATO G, OMODEO P, DELLABIANCA A, COLLI MC, PUGLIESE F et coll. Occupational asthma and rhinitis caused by 1,2-benzisothiazolin-3-one in a chemical worker. Case Report. *Occup Med* 1997, **47** : 249-251
- MUIR DCF, VERRALL AB, JULIAN JA, MILLMAN JM, BEAUDIN MA, DOLOVICH J. Occupational sensitization to lactase. *Am J Ind Med* 1997, **31** : 570-571
- NG MP, TAN WC. Epidemiology of allergic rhinitis and its associated risk factors in Singapore. *Int J Epidemiol* 1994, **23** : 553-558
- NIEUWENHUIJSEN MJ, HEEDERIK D, DOEKES G, VENABLES KM, NEWMAN-TAYLOR AJ. Exposure-response relations of α -amylase sensitisation in British bakeries and flour mills. *Occup Environ Med* 1999, **56** : 197-201
- PIIRILÄ P, ESTLANDER T, HYTÖNEN M, KESKINEN H, TUPASELA O, TUPPURAINEN M. Rhinitis caused by ninhydrin develops into occupational asthma. *Eur Respir J* 1997, **10** : 1918-1921
- PISATI G, BARUFFINI A, BERNABEO, F, FALAGIANI P. Environmental and clinical study of latex allergy in a textile factory. *J Allergy Clin Immunol* 1998, **101** : 327-329

REIJULA K, HAAHTELA T, KLAUKKA T, RANTANEN J. Incidence of occupational asthma and persistent asthma in young adults has increased in Finland. *Chest* 1996, **110** : 58-61

SCHWARTZ HJ, JONES RT, ROJAS AR, SQUILLACE DL, YUNGINGER JW. Occupational allergic rhinoconjunctivitis and asthma due to fennel seed. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997, **78** : 37-40

UITTI J, NORDMAN H, HALMEPURO L, SAVOLAINEN J. Respiratory symptoms, pulmonary function and allergy to fur animals among fur farmers and fur garment workers. *Scand J Work Environ Health* 1997, **23** : 428-434

UMEKI S. Allergic cycle : relationships between asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *J Asthma* 1994, **31** : 19-26

VANHANEN M, TUOMI T, NORDMAN H, TUPASELA O, HOLMBERG PC et coll. Sensitization to industrial enzymes in enzyme research and production. *Scand J Work Environ Health* 1997, **23** : 385-391

VENABLES K, UPTON J, TEE R, LONGBOTTOM J, NEWMAN-TAYLOR A. Smoking, atopy and laboratory animal allergy. *Br J Ind Med* 1988, **45** : 667-671

Diagnostic, prévention et évolution

Comme pour les rhinites non-professionnelles, le diagnostic des RP comprend anamnèse, examen clinique, fibroscopie des voies aériennes supérieures, mesures de la résistance nasale, mesures de la clairance mucociliaire et lavage nasal. La symptomatologie associe obstruction nasale, rhinorée, prurit nasal et éternuements (Rosenberg et Gervais, 1986). Chaque fois que des problèmes d'expertise ou de reconnaissance du caractère professionnel de la rhinite se posent, un rôle important revient au test de provocation nasale (Delest et coll., 1992). Ce test peut se présenter sous de multiples formes, tant pour l'exposition que pour l'évaluation du résultat. Comme pour l'asthme professionnel, l'exposition à l'allergène peut être réalisée au laboratoire : le test est mieux contrôlé, on dispose de plus de moyens pour suivre les résultats, on peut administrer un traitement à la fin. Toutefois, une partie des experts préfèrent réaliser le test sur le terrain même avec des moyens d'évaluation simples, car plus « réalistes », et très variés :

- aspect de la muqueuse ;
- mesure du volume des sécrétions nasales ;
- suivi de l'éosinophilie des sécrétions ;
- mesure du débit expiratoire nasal de pointe (*nasal peak expiratory flow*), avec un *peak-flow* mètre modifié.

Le test de provocation nasale est très sensible et spécifique pour les macromolécules (Ghaem et coll., 1986), dont la sensibilisation est IgE-dépendante (Rosenberg et Gervais, 1986). Yokota et coll. (1998) ont démontré que les phénomènes oculaires et nasaux sont médiés par des anticorps de la classe IgE et que la rhinoconjonctivite professionnelle est associée aux cytokines produites par les lymphocytes CD4+. A défaut de disposer de moyens sophistiqués, on peut simplement quantifier l'aggravation des symptômes : prurit apprécié par le sujet, nombre d'éternuements, obstruction nasale évaluée subjectivement. Delest et coll. (1992) ont réalisé une excellente synthèse des travaux portant sur les tests de provocation nasale dans les rhinites professionnelles, groupant les résultats d'après les allergènes utilisés (allergènes macromoléculaires, allergènes de faible poids moléculaire, allergènes dont la fraction allergénique est inconnue).

La pathogénie des RP n'est pas essentiellement différente de celle des asthmes, car il s'agit d'une muqueuse respiratoire semblable. Brisman et coll. (1998) ont montré qu'une exposition aux poussières de farine à des concentrations inférieures aux CMA (concentrations maximales admises) induit une inflammation superficielle suivie d'une infiltration à éosinophiles, de l'apparition de marqueurs comme l'ECP (*eosinophilic cationic protein*), les myéloperoxydases (libérées par les neutrophiles), l'acide hyaluronique (provenant de fibroblastes activés), la tryptase (libérée par des mastocytes)... L'association fréquente d'asthme, de rhinite et d'urticaire, avec apparition au premier plan tantôt de l'une, tantôt de l'autre de ces affections, a amené Umeki (1994) à parler de « cycle allergique » pour les malades concernés. Rautiainen et coll. (1997), dans une étude approfondie de la sensibilisation aux allergènes d'origine animale chez des fermiers atteints de rhinite allergique, montrent que deux types d'extraits allergéniques peuvent susciter des phénomènes différents : le taux élevé d'anticorps dirigés contre les antigènes épithéliaux bovins reflète l'allergie clinique, alors que le taux plus faible d'anticorps produits contre les antigènes urinaires semblent refléter l'exposition aux bovins.

Pour les antigènes d'origine chimique, on peut rencontrer parfois des phénomènes de « seuils » : ainsi, Yokota et coll. (1997) ont pu montrer qu'une limite de 15 mg/m³ doit être respectée afin d'éviter la sensibilisation à l'anhydride méthyltetrahydrophthalique.

Une hyperréactivité nasale et bronchique aux médiateurs a été décrite (Braman et coll., 1987) chez les malades avec rhinite allergique. Cette réactivité augmente de manière significative après exposition à l'allergène, ce qui permet un diagnostic étiologique (Ulrik et coll., 1994). L'altération de l'odorat, souvent constatée dans les rhinites (professionnelles ou pas), est probablement due à l'infiltration des éosinophiles.

Prévention, prise en charge thérapeutique, conséquences socio-économiques

Un problème de grande importance est celui d'une quantification précise de l'exposition individuelle. En effet, il n'est plus satisfaisant d'affirmer que dans tel bureau, tel atelier ou « à proximité de tel poste de travail » la concentration d'allergène est de x par litre ou m³. Des capteurs individuels sont disponibles pour identifier la présence de l'allergène, prendre des mesures de protection adéquates et offrir des éléments vérifiables en cas de litige et expertise (Houba et coll., 1996 ; Gordon et coll., 1997).

On recommande les mêmes mesures de prévention que pour l'asthme professionnel : port d'un masque, passages fréquents d'aspirateurs dotés de filtres spéciaux... D'autres mesures de prévention doivent être prises en intervenant au niveau de la technologie responsable : respect des concentrations prévues par la législation, installation de hottes aspirantes, réalisation de systèmes d'aspiration vers le bas... Dans l'industrie des enzymes protéolytiques, par exemple, la granulation du produit (initialement utilisé en poudre) a radicalement amélioré la symptomatologie.

Le traitement est celui de toute rhinite allergique : aérosols vasoconstricteurs, corticoïdes en application locale, anti-allergiques de type cromoglycate, nédocromil... Holmström et coll. (1997) soulignent les bons résultats du lavage nasal.

Les RP ne sont pas directement invalidantes (par rapport à d'autres maladies professionnelles respiratoires), mais on peut considérer que la symptomatologie provoque un certain handicap personnel et social. Les traitements emploient moins d'antihistaminiques que celui de l'asthme, avec moins de risques de somnolence diurne.

Il n'existe pas d'estimations spécifiques aux RP pour ce qui est des implications financières. Aux Etats-Unis, le Centre Batelle de Recherche en Santé Publique estime le nombre de journées de travail perdues à cause des rhinites allergiques à 3 millions/an, et le coût global du traitement à 2,7 milliards de dollars.

Evolution vers l'asthme

Pour Rosenberg et Gervais (1986), l'apparition d'une rhinite professionnelle est un véritable signal d'alarme. Une association entre symptômes nasaux et asthme avait été signalée dès l'Antiquité par Galen. Toutefois, c'est relativement tard que le monde médical a accepté l'idée que la continuité de la muqueuse respiratoire entre le nez et les bronches implique des réponses similaires aux agressions du milieu (Grossmann, 1997). Dans une étude longitudinale britannique (Anderson et coll., 1986), les enfants présentant une rhinite allergique ont 7 fois plus de risque de développer un asthme par la suite. Pour ce qui est du milieu professionnel, Hytönen et coll. (1997) montrent dans leur étude sur le risque de

rhinite professionnelle en Finlande, que l'âge moyen d'apparition des rhinites professionnelles chez les hommes est plus bas que celui d'apparition des asthmes professionnels.

En ce qui concerne le taux d'évolution des rhinites vers l'asthme professionnel, seules de très rares informations sur ce sujet sont disponibles. En effet, la plus grande partie des sujets affectés quittent l'entreprise (phénomène d'auto-sélection); pour ceux qui restent, les conditions de travail seront modifiées par des mesures de protection individuelles ou collectives, par des changements de postes, par des changements de technologie... Deux cas de rhinite professionnelle suivie d'asthme professionnel ont pu être retrouvés, publiés respectivement par des auteurs italiens (Paggiaro et coll., 1985) et finlandais (Piiirilä et coll., 1997).

Il existe des informations pour les rhinites non-professionnelles. Par exemple, pour Smith (1971) et pour Broder et coll. (1974), 3 % à 20 % des sujets avec rhinite allergique développent un asthme. Pour Umeki (1994), la rhinite était apparue avant l'asthme chez 55 % des malades présentant rhinite et asthme au moment de l'étude. L'intervalle moyen avant l'apparition de l'asthme était de 10,5 ans. Un argument indirect est que le traitement de la rhinite (par exemple avec des corticoïdes inhalés) améliore l'asthme (de Benedictis et Bush, 1999).

Les raisons pour lesquelles certains individus ayant une rhinite évoluent vers l'asthme ne sont pas connues. Une contribution importante a été apportée par l'équipe de Braman et coll. (1987) qui ont montré que l'hyperréactivité bronchique peut représenter un marqueur pour l'installation ultérieure d'un asthme chez les malades avec rhinite allergique.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSON HR, BLAND JM, PATEL S, PECKHAM C. The natural history of asthma in childhood. *J Epidemiol Community Health* 1986, **40** : 121-129

BRAMAN SS, BARROWS AA, DECOTIIS BA, SETTIPANE GA, CORRAO WM. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest* 1987, **91** : 671-674

BRODER I, HIGGINS MW, MATHEWS KP, KELLER JB. Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community, Tecumseh, Michigan. *J Allergy Clin Immunol* 1974, **54** : 100-110

BRISMAN J, TOREN K, LILLIENBERG L, KARLSSON G, AHLSTEDT, S. Nasal symptoms and indices of nasal inflammation in flour-dust-exposed bakers. *Int Arch Occup Environ Health* 1998, **71** : 525-532

DE BENEDICTIS FM, BUSH A. Rhinosinusitis and asthma. Epiphenomenon or causal association? *Chest* 1999, **115** : 550-556

DELEST A, GARNIER R, ROSENBERG N, REYGAGNE A, CHOUDAT D et coll. Utilisation du test de provocation nasale pour le diagnostic étiologique des rhinites professionnelles. *Arch Mal Prof* 1992, **53** : 339-348

GHAEM A, DESSANGES JF, LOCKHART A, MARTINEAUD JP. Exploration par rhinomanométrie des malades atteints d'allergie respiratoire. *Bull Eur Physiopathol Resp* 1986, **22** : 443-449

GORDON S, KIERNAN LA, NIEUWENHUIJSEN MJ, COOK AD, TEE RD, NEWMAN-TAYLOR AJ. Measurements of exposure to mouse urinary proteins in an epidemiological study. *Occup Environ Med* 1997, **54** : 135-140

GROSSMANN. One airway-One disease. *Chest* 1997, **11** : 11S-16S

HOLMSTRÖM M, ROSÉN G, WÄHLANDER L. Effect of nasal lavage on nasal symptoms and physiology in wood industry workers. *Rhinology* 1997, **35** : 108-112

- HOUBA R, HEEDERIK DJJ, DOEKES G, VAN RUN PEM. Exposure-sensitization relationship for α -amylase allergens in the baking industry. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, **154** : 130-136
- HYTÖNEN M, KANERVA L, MALMBERG H, MARTIKAINEN R, MUTANEN P, TOIKKANEN J. The risk of occupational rhinitis. *Int Arch Occup Environ Health* 1997, **69** : 487-490
- PAGGIARO PL, ROSSI O, LASTRUCCI L, PARDI F, PEZZINI A, BASCHIERI L. TDI-induced oculorhinitis and bronchial asthma. *J Occup Med* 1985, **27** : 51-52
- PIIRILÄ P, ESTLANDER T, HYTÖNEN M, KESKINEN H, TUPASELA O, TUPPURAINEN M. Rhinitis caused by ninhydrin develops into occupational asthma. *Eur Respir J* 1997, **10** : 1918-1921
- RAUTIAINEN M, VIRTANEN T, RUOPPI P, NUUTINEN J, MÄNTYJÄRVI R. Humoral responses to bovine dust in dairy farmers with allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997, **529** : 169-172
- ROSENBERG N, GERVAIS P. Rhinites allergiques professionnelles. *Arch Mal Prof* 1986, **47** : 21-25
- SMITH JM. A five-year prospective survey of rural children with asthma and hay fever. *J Allergy* 1971, **47** : 23-30
- ULRIK CS, BAKER V, SKOV PG. Usefulness of repeated measurements of bronchial hyperresponsiveness for the diagnosis of occupational asthma. *J Asthma* 1994, **31** : 35-42
- UMEKI S. Allergic cycle : relationships between asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *J Asthma* 1994, **31** : 19-26
- YOKOTA K, JOHYAMA Y, YAMAGUCHI K, FUJIKI Y, TAKESHITA T, MORIMOTO K. Specific antibodies against methyltetrahydrophthalic anhydride and risk factors for sensitization in occupationally exposed subjects. *Scand J Work Environ Health* 1997, **23** : 214-220
- YOKOTA K, YAMAGUCHI K, TAKESHITA T, MORIMOTO K. The association between serum levels of Th cytokines and rhinoconjunctivitis caused by methyltetrahydrophthalic anhydride. *Allergy* 1998, **53** : 803-807

Synthèse

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique affectant les voies respiratoires. Elle se caractérise par une obstruction réversible, spontanément ou par traitement, du flux respiratoire. Les symptômes rencontrés au cours des crises d'asthme sont une respiration sifflante, une toux, une oppression respiratoire et un souffle court. L'activité professionnelle et le lieu de travail constituent une source importante d'exposition potentielle à des substances capables de déclencher une crise d'asthme. Le développement industriel a augmenté le nombre de ces substances de telle sorte que l'asthme professionnel est en passe de devenir la maladie respiratoire d'origine professionnelle la plus importante dépassant l'abestose et la silicose dans les pays industrialisés.

Qu'est ce que l'asthme professionnel ?

La définition de l'asthme professionnel la plus complète, et la plus récente, associe la notion d'induction d'un asthme *de novo* à celle de détérioration (d'exacerbation) d'un asthme préexistant. Ainsi, la ou les substance(s) capable(s) de déclencher la crise d'asthme ne sont pas obligatoirement rencontrée(s) exclusivement sur le lieu de travail, et l'asthme peut avoir été diagnostiqué avant l'entrée en fonction de l'individu. La (ou les) substance(s) incriminée(s) peu(ven)t faire intervenir un mécanisme immunologique (substance sensibilisante) ou non (substance irritante).

Les connaissances disponibles suggèrent donc que les individus développent un asthme en raison d'une part d'une prédisposition génétique et d'autre part d'une exposition à des polluants environnementaux appropriés à des moments immunologiques favorables. Si l'exposition concerne des substances rencontrées dans le milieu de travail on parle alors d'asthme professionnel.

Quelle est la proportion d'individus affectés par un asthme professionnel ?

La prévalence (c'est-à-dire le nombre d'individus affectés) de l'asthme professionnel est souvent sous-estimée, en raison de la tendance des sujets les plus exposés et/ou symptomatiques à quitter leur emploi ou à changer de poste (*healthy worker effect*).

On estime que la prévalence de l'asthme en population générale est comprise entre 5 % et 10 % (prévalence cumulée). Sur la totalité des cas d'asthme recensés chez l'adulte, 2 % à 15 % seraient d'origine professionnelle. Ces chiffres, obtenus lors d'études épidémiologiques effectuées aux Etats-Unis et au Japon, sont toutefois difficilement généralisables à toutes les populations. Il existe en effet, des variations dans la proportion de sujets exposés, dans le type d'industrie, dans les niveaux d'exposition, dans la définition de l'asthme utilisée ainsi que dans les méthodes diagnostiques.

Au début des années 1990, la prévalence d'asthme en population adulte mesurée dans trois villes françaises était de 7,4 à 9,3 % pour la prévalence cumulée et comprise entre 2,7 % et 4,0 % pour la prévalence actuelle (crise d'asthme pendant l'année en cours). On estimait par ailleurs à 9 % ou 10 % la proportion d'asthmes de l'adulte d'origine professionnelle.

En termes d'incidence, les données, peu nombreuses, proviennent essentiellement de systèmes de surveillance mis en place dans différents pays européens (le système finlandais, le plus ancien, datant de 1923) et nord-américains. En France, la Société française de médecine du travail et l'Association Asthme évaluaient, en 1993, l'incidence annuelle de l'asthme professionnel à 175 cas par million de travailleurs, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas rapportés par an. Depuis 1996, l'Observatoire national des asthmes professionnels (ONAP), mis en place par la Société de pneumologie de langue française et la Société française de médecine du travail, collecte des données de façon permanente, à partir de quatre sources : les médecins du travail, les consultations de pathologies professionnelles, les pneumologues et allergologues, et la Caisse d'assurance maladie d'Ile de France. Une nouvelle fiche de déclaration d'asthme professionnel permet désormais d'identifier les patients en fonction de leur caisse d'affiliation à la sécurité sociale : régime général, régime agricole, fonctionnaire, artisan-travailleur indépendant, autres. En 1996, 394 nouveaux cas d'asthme professionnel ont été recensés par l'ONAP, pour une incidence annuelle d'environ 17 cas par million.

Quelles sont les professions les plus concernées ?

Aujourd'hui au moins 140 professions sont d'ores et déjà concernées. La liste des agents incriminés (plus de 350) est en perpétuelle croissance. Les produits sont de haut poids moléculaire (comme les allergènes animaux ou végétaux), de bas poids moléculaire (comme les allergènes chimiques), ou sont des substances hautement irritantes (sous forme de fumées, vapeurs ou gaz).

En France, les substances les plus souvent mises en cause sont la farine et les isocyanates, à l'origine, respectivement, de 18,7 % et 11,8 % des cas d'asthmes recensés par l'ONAP durant la période 1996-1997 ; les professions les plus exposées sont, quant à elles, les boulangers et les peintres carrossiers automobiles.

Secteurs d'activité concernés par l'asthme professionnel en France

Secteur d'activité	Substances biologiques ou chimiques incriminées	Prévalences relevées d'asthme professionnel dans le secteur (%)
Boulangerie	Farines (blé, seigle, soja) Amylase fongique	9* à 24
Carrosserie automobile (peinture par pulvérisation)	Hexaméthylène diisocyanate	5**
Coiffure	Allergènes végétaux (séricine, henné) Gomme végétale (karaya)	10***
Travail du bois (menuiserie, charpenterie, scierie)	Poussières de bois : cèdre rouge (acide plicatique), cèdre du Liban, iroko, ébène...	3,4 à 10,4****

* : données françaises ; ** : tous isocyanates confondus ; *** : données finlandaises ; **** : sujets exposés au cèdre rouge (acide plicatique)

L'asthme du boulanger affecte une proportion importante de travailleurs dans le domaine de la boulangerie et de la meunerie. Une étude rapportait une prévalence de 9 % en région parisienne. La fréquence de sensibilisation respiratoire varie de 7 à 15 % pour l'asthme et de 10 à 30 % pour les rhinites. La sensibilisation est liée d'une part à l'atopie et d'autre part à l'intensité et à la durée de l'exposition. Le degré d'exposition est fonction des produits manufacturés, de l'équipement et des procédures utilisées. L'asthme peut apparaître isolément mais il s'ajoute le plus souvent à une rhinite préexistante.

L'asthme aux isocyanates se développe chez environ 5 % des sujets exposés. Les isocyanates, précurseurs des polyuréthanes sont très largement utilisés dans divers secteurs de l'industrie et de l'artisanat sous forme de matières plastiques, élastomères, matériaux alvéolaires, revêtements ou adhésifs. L'atopie ne semble pas être un facteur favorisant. Dans 70 % des cas, l'asthme avec hyperactivité bronchique persiste même après l'éviction de l'agent responsable.

L'asthme et la rhinite aux poussières de bois sont observés chez les charpentiers, ébénistes menuisiers, employés des scieries, polisseurs, ponceurs... En Amérique du Nord, la proportion de sujets atteints d'asthme par manipulation du cèdre rouge (acide plicatique) varie de 3 à 5 %. En dehors des composants du bois, les colles, vernis, moisissures, substances pour le traitement du bois peuvent être impliquées dans le développement de l'asthme.

L'asthme des coiffeurs, dont la prévalence semble en augmentation, peut être due à de nombreuses substances (persulfate, séricine, poudre de lycopode, henné, laques, produits de mise en plis...). L'asthme s'établit en moyenne cinq ans après le début de l'exposition et débute généralement par une rhinite et des affections cutanées.

L'asthme à la colophane affecte principalement (4 à 20 %) des travailleurs exposés aux vapeurs de colophane par une action irritante des acides résiniques et de leur produits de décomposition.

Quels sont les mécanismes impliqués dans le développement d'un asthme professionnel ?

Suivant la nature de l'agent causal, le mécanisme pathogénique mis en jeu est de type immunologique (IgE-dépendant ou -indépendant) ou non-immunologique.

Mécanismes impliqués dans l'asthme suivant la nature de la substance

Mécanisme	Principales substances incriminées
Immunologique, IgE dépendant	Haut poids moléculaire : protéines animales et végétales, poussières de bois... Bas poids moléculaire : acide plicatique, anhydrides acides...
Immunologique, IgE-indépendant	Bas poids moléculaires : isocyanates, nickel...
Non immunologique	Irritantes : gaz, fumées...

Dans l'ensemble, ces processus aboutissent à une inflammation des voies aériennes : lésion de l'épithélium bronchique et infiltration de cellules inflammatoires sont caractéristiques de l'asthme.

Quels sont les principaux facteurs de risque individuels ?

Deux principaux facteurs de risque individuels pourraient rendre compte de l'inégalité des sujets face au développement d'un asthme professionnel : l'atopie et le tabagisme.

L'atopie est la capacité d'un individu à développer une sensibilité IgE-dépendante après exposition à un allergène commun : cette réactogénicité se traduit par la positivité d'un test cutané ou la présence d'IgE spécifiques. Il existe une relation entre l'atopie et la sensibilisation aux allergènes de haut poids moléculaire de mécanisme IgE-dépendant (par

exemple les farines). En revanche, l'atopie ne constitue pas un facteur favorisant dans le cas des asthmes déclenchés par des substances de faible poids moléculaire (isocyanates, acide plicatique). Par ailleurs, sa présence chez un individu ne possède qu'une faible valeur prédictive vis-à-vis du développement ultérieur d'un asthme, limitant ainsi son utilisation dans une stratégie de dépistage en milieu à haut risque.

Bien que son rôle ne soit pas clairement établi, le tabagisme peut être considéré comme un facteur de risque pour la sensibilisation à des agents agissant par un mécanisme IgE-dépendant (par exemple les allergènes animaux ou les sels de platine). La prédisposition au développement d'un asthme serait liée, d'une part à l'augmentation de la synthèse des immunoglobulines E chez les fumeurs, et d'autre part, à l'accroissement de la perméabilité de la muqueuse bronchique aux allergènes potentiels. L'asthme aux autres substances de faible poids moléculaire (acide plicatique, isocyanates) semble s'affranchir de cet effet sensibilisateur du tabagisme.

Un certain nombre de prédispositions génétiques à l'asthme ont été proposées dans la littérature : la présence des allèles HLA-DBQ1, HLA-B15 ou -DR4 et HLA-DR3 serait associée à un risque accru de développer un asthme aux isocyanates, aux animaux de laboratoire et aux anhydrides d'acides, respectivement. Ni l'âge ni le sexe ne sont des facteurs de risque.

Comment diagnostiquer l'asthme professionnel ?

Le diagnostic d'asthme professionnel comprend la reconnaissance de l'asthme, puis la mise en évidence d'une relation causale avec une exposition professionnelle. D'abord, il faut obtenir du patient une histoire clinique et professionnelle détaillée. Toutefois, l'interrogatoire est plus utile pour exclure que pour confirmer le diagnostic d'asthme professionnel. Chez le salarié si nécessaire, l'employeur sera contacté pour obtenir des documents concernant l'exposition à des substances susceptibles d'être impliquées. Pour le bilan immunologique, les tests cutanés par intradermoréaction sont considérés comme la méthode idéale pour détecter la sensibilité aux substances de haut poids moléculaire. Un test cutané négatif rend peu probable le diagnostic d'asthme professionnel.

Plusieurs procédures visent à confirmer ou exclure la présence d'asthme : spirométrie et monitoring du débit expiratoire de pointe, évaluation de l'hyperréactivité bronchique non spécifique. La présence d'une hyperréactivité bronchique n'est pas strictement synonyme d'asthme professionnel mais son absence après la fin du poste de travail chez un travailleur symptomatique élimine virtuellement le diagnostic. 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 à travers le test de réactivité bronchique spécifique pour essayer de démontrer la relation causale avec l'exposition professionnelle et identifier l'agent responsable, en vue de son éviction. Ces tests doivent être réalisés dans des centres spécialisés sous la surveillance d'un médecin spécialiste.

Quels sont les conséquences socio-économiques et le pronostic médical de l'asthme professionnel ?

Le devenir des sujets avec asthme professionnel et les conséquences sur leur statut socio-économique sont souvent sombres : diminution des revenus liée au reclassement ou plus

encore à la perte de l'emploi, d'autant qu'en France aucune indemnité de compensation n'est garantie par la loi. Même pour les sujets choisissant de rester à leur poste, la perte financière peut être importante (arrêts de maladie plus fréquents, manque de promotion...). De plus, cette pénalisation économique s'accompagne d'une réelle menace pour la santé liée à la perpétuation de l'exposition à l'allergène. De nombreuses études ont mis en doute l'idée que l'arrêt de l'exposition à l'agent à l'origine de l'asthme entraînait de façon sûre une amélioration du statut respiratoire. Ainsi, une étude française établissait récemment à 70 % la proportion d'asthmes professionnels restant symptomatiques après éviction du risque (exposition aux isocyanates).

Au cours de l'évolution de l'asthme professionnel, l'évaluation de la détérioration fonctionnelle à des fins de compensation s'effectue deux ans après l'éviction du produit incriminé selon des normes publiées.

Comment les rhinites se situent-elles par rapport à l'asthme professionnel ?

Les rhinites professionnelles sont des affections fréquentes, par sensibilisation à des allergènes surtout macromoléculaires, rencontrés principalement dans l'industrie alimentaire, chez le personnel au contact d'animaux de laboratoire ou dans l'industrie de la fourrure et des enzymes. La liste des substances susceptibles de provoquer des rhinites n'est pas différente de celle de l'asthme. Les particules contenant l'allergène, en général plus grandes que celles déclenchant l'asthme, sont retenues au niveau de la muqueuse nasale. D'après certaines études plus de 90 % des sujets ayant un asthme professionnel ont une rhinite. Une plus forte prévalence de la rhinite est observée chez les fumeurs.

Le diagnostic est relativement facile. Le test de provocation nasale est très sensible et spécifique pour les macromolécules dont la sensibilisation est IgE dépendante. L'importance majeure des rhinites allergiques professionnelles est leur rôle de « signal d'alarme » : si des mesures de prévention ne sont pas prises, le risque d'apparition d'asthme professionnel est grand, or l'asthme pose des problèmes plus sérieux de déclaration et d'expertise.

Recommandations

L'asthme professionnel est la plus fréquente des maladies respiratoires professionnelles dans les pays industrialisés. De nombreux allergènes et substances toxiques ou irritantes peuvent en être à l'origine. En France, la farine, les isocyanates, les aldéhydes, le latex, les animaux et les poussières de bois sont les agents les plus impliqués dans l'étiologie de l'asthme professionnel. La fréquence globale de l'asthme professionnel est inconnue. Les études d'incidence sont peu nombreuses, alors qu'elles sont fondamentales, d'autant que la prévalence est difficile à évaluer du fait de la durée très variable des symptômes. En France, le système de surveillance existant actuellement est l'ONAP.

Recommandations générales

Différentes actions visant à réduire la morbidité par asthme professionnel peuvent être proposées, à chacun des niveaux de prévention existant.

Prévention primaire, ou prévention précoce

La prévention primaire comprend tous les actes destinés à réduire le risque d'apparition de nouveaux cas, donc à diminuer l'incidence d'une maladie (nombre de nouveaux cas sur une période donnée) dans une population.

Dans le cas de l'asthme professionnel, cela consiste à éviter, ou tout au moins à limiter à des valeurs inférieures au seuil de nocivité, l'exposition des populations professionnelles aux allergènes. Cette limitation pourrait s'adresser en priorité aux individus présentant des facteurs de risque individuels ; toutefois, à l'heure actuelle, très peu de données sont disponibles sur les facteurs de susceptibilité individuelle, à l'exception singulière de l'atopie dans le développement d'un asthme aux agents de haut poids moléculaire.

EFFECTUER UNE RECHERCHE D'AFFECTION ALLERGIQUE LORS DE L'ENTREE DANS LA PROFESSION

Il faut éviter d'exposer aux métiers connus pour provoquer des asthmes professionnels (boulangerie, par exemple) les sujets déjà porteurs d'une affection allergique (rhinite, conjonctivite, eczéma atopique...), ayant des antécédents personnels d'asthme ou de lourds antécédents familiaux d'allergie (asthme des deux parents, par exemple). Cette recherche d'affection allergique pourrait être effectuée au moment de l'examen d'embauche pour les travailleurs salariés et proposée aux travailleurs indépendants lors de l'entrée dans la profession, par interrogatoire et par mesure de l'hyperréactivité bronchique chaque fois que possible. Il serait souhaitable d'informer les élèves, au niveau des lycées techniques et des écoles d'apprentissage, des risques présentés par certaines professions.

Toutefois, l'exclusion de sujets atopiques du contact avec des produits de haut poids moléculaire ne doit pas être systématique : en effet, le risque pour un sujet atopique

travaillant avec des animaux de laboratoire, par exemple, de développer des symptômes n'est pas suffisamment élevé pour justifier son éviction.

Par contre, l'encouragement à cesser de fumer semble raisonnable dans les professions où le tabagisme a été identifié comme un facteur de risque significatif pour la sensibilisation à différents allergènes.

INFORMER LES POPULATIONS PROFESSIONNELLES SUR LES MESURES DE PREVENTION INDIVIDUELLE

Quel que soit le secteur d'activité, la protection individuelle contre l'exposition aux allergènes (port d'un masque, de gants et de vêtements appropriés, passages fréquents d'aspirateurs dotés de filtres spéciaux) a un rôle très important.

Dans certaines circonstances, des mesures d'hygiène individuelle doivent s'appliquer (vêtements de travail spécifiques, douches en fin de journée), de même que l'usage d'appareils de protection respiratoire (masques filtrants anti-aérosols - poussières, fibres, aérosols liquides, masques filtrants contre les gaz et vapeurs).

L'information des populations professionnelles sur les mesures de prévention individuelle pourrait bénéficier de la création d'un site consacré à ces différentes mesures sur Internet.

UTILISER DES CAPTEURS INDIVIDUELS POUR MESURER L'EXPOSITION

Un problème de grande importance est celui d'une quantification précise de l'exposition individuelle. Pour identifier la présence de l'allergène, pour prendre des mesures de protection adéquates, pour offrir des éléments vérifiables en cas de litige et d'expertise, l'utilisation de capteurs individuels disponibles sur le marché devient nécessaire. Le monitoring personnel d'exposition à certains allergènes comme l'amylase fongique (boulangerie) est possible à l'heure actuelle. Cette stratégie semble utile pour les activités à haut risque dans une perspective de prévention.

INFORMER LES POPULATIONS PROFESSIONNELLES DES MESURES REGLEMENTAIRES CONCERNANT L'EXPOSITION

Tous les travailleurs, exposés à des allergènes ou substances irritantes doivent bénéficier des mesures prévues par la réglementation en matière d'aération et d'assainissement des locaux de travail. Pour les locaux à pollution non-spécifique (c'est-à-dire due à la présence humaine), deux types de ventilation sont permis : la ventilation naturelle (volume du local suffisant : 15 m³ pour les bureaux ; 24 m³ pour les locaux avec travail physique) et la ventilation mécanique (débit minimum d'air variant de 25 m³/h à 60 m³/h, selon le type de local). Pour les locaux à pollution spécifique, la réglementation prévoit des mesures à adopter pour le recyclage de l'air ainsi que des valeurs limites d'exposition, ces dernières étant considérées comme des objectifs minimaux. Deux types de valeurs existent : la valeur limite d'exposition à court terme (VLE), mesurée sur une durée maximale de 15 minutes, et la valeur limite de moyenne d'exposition (VME), mesurée sur la durée d'un poste de travail de 8 heures. En général, la VME pour les poussières totales doit rester en dessous de 10 mg/m³ et, pour les poussières plus fines, en dessous de 5 mg/m³ (Décret du 7 décembre 1984 ; art R. 232-5-5 du Code du travail. La circulaire du 9 mai 1984 précise que « les valeurs

mentionnées à cet article concernent les poussières sans effets spécifiques, c'est-à-dire les poussières qui ne sont pas en mesure de produire seules sur les poumons ou sur tout autre organe ou système du corps humain d'autre effet qu'un effet de surcharge »).

Une liste des valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France est publiée régulièrement par l'INRS.

Prévention secondaire, ou prévention de l'évolution vers la chronicité

La prévention secondaire comprend tous les actes destinés à limiter la progression de la maladie, donc à diminuer sa prévalence (ensemble des cas sur une période donnée) dans une population : c'est le cas du dépistage et de l'intervention qu'il déclenche.

Dans le cas de l'asthme professionnel, cela consiste en sa détection précoce. 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 détection des sujets au stade débutant de l'asthme professionnel. En pratique, la prévention secondaire vise le transfert du travailleur à des postes ne présentant aucun risque.

VEILLER A L'ETABLISSEMENT D'UN DIAGNOSTIC D'ASTHME PAR L'UTILISATION DE TESTS PERFORMANTS

Par leurs 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. Cependant, les tests cutanés sont pratiquement inutiles pour évaluer la sensibilité aux substances de bas poids moléculaire.

Le monitoring du débit expiratoire de pointe (DEP) au travail et en dehors du travail permet d'évaluer l'AP : différents profils de réaction ont été décrits. 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 cette méthode sont bonnes. Le nombre minimum de mesures est de 4 fois par jour. La période minimale de monitoring est de 2 semaines au travail et d'au moins 1 semaine à 10 jours en dehors du travail.

La réalisation des tests de réactivité bronchique spécifique pour le diagnostic d'AP, est réservée aux centres spécialisés : elle doit toujours être conduite sous l'étroite surveillance d'un médecin spécialiste. Ce type de tests varie selon la nature du produit suspecté. 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). 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. L'absence d'hyperréactivité bronchique (HRB) quelques minutes après la fin du poste de travail chez un sujet symptomatique élimine virtuellement le diagnostic.

Les différentes étapes du diagnostic d'asthme professionnel sont les suivantes : obtenir une histoire clinique et professionnelle détaillée ; obtenir des informations concernant

l'exposition à des substances susceptibles d'être impliquées ; suivre les procédures pour confirmer ou exclure la présence d'asthme ; faire réaliser un test bronchodilatateur en cas d'obstruction bronchique ; programmer une mesure de réactivité bronchique à la métacholine en l'absence d'obstruction. 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.

ASSURER UN SUIVI REGULIER DES SUJETS EXPOSES

Le suivi régulier permet d'agir rapidement dès les premiers symptômes pouvant évoquer un asthme ou une évolution vers l'asthme (rhinite, toux persistante rythmée par le travail...).

Le transfert du sujet vers un poste non exposé peut être proposé, mais n'est pas toujours réalisable. Ainsi, le reclassement professionnel est faisable dans les boulangeries industrielles mais presque impossible dans les petites boulangeries. En l'absence d'éviction du risque, certains travailleurs développent un asthme caractérisé.

Prévention tertiaire, visant à la réinsertion

La prévention tertiaire a pour objet de diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou des récidives dans une population.

Elle vise ici la prévention de l'asthme permanent, en écartant du travail le sujet exposé chez qui le diagnostic d'asthme professionnel est formel. Si cela se fait tôt, le sujet peut évoluer vers un état asymptomatique même si, pour certains types d'expositions, 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 en termes de 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. De plus, les bronchodilatateurs inhalés peuvent aider dans le contrôle de symptômes liés au bronchospasme.

Recommandations spécifiques

Pour les populations professionnelles les plus exposées, certaines propositions spécifiques d'action de prévention primaire peuvent être effectuées.

PREVENTION TECHNIQUE DE L'ASTHME DU BOULANGER

Malgré l'amélioration des mesures de prévention, l'asthme du boulanger affecte une proportion importante de travailleurs dans le secteur de la boulangerie et de la meunerie. En

France, une fréquence de 9 %, a été rapportée dans une étude transversale menée en région parisienne.

Trois types d'agents sont impliqués : la farine elle-même, les contaminants (acariens de stockage, charançons du blé, papillons, cafards et autres moisissures) et les substances ajoutées au cours du processus de fabrication du pain (amylase fongique, en particulier). 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.

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 degré d'exposition est fonction des produits manufacturés et de l'équipement et procédures utilisés. Ainsi, la fabrication de pâte feuilletée, l'utilisation de saupoudrage et d'équipement pour couper la pâte sont associées 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 séparateur d'huile « *oil-divider* » et la plaque à gâteau.

La prévention technique de l'asthme du boulanger vise à réduire l'empoussièrement lié au contact de farine, par le stockage de la farine en chambre étanche, avec une arrivée directe dans le pétrin, une ventilation efficace, l'utilisation de hotte aspirante, le port éventuel d'un masque... Le nettoyage régulier des locaux aide à limiter la croissance de moisissures.

PREVENTION TECHNIQUE DE L'ASTHME DES PEINTRES CARROSSIERS

Dans l'ensemble, les isocyanates constituent la cause la plus fréquente d'asthme professionnel induit par des substances chimiques de bas poids moléculaire dans les pays industrialisés. Un asthme aux isocyanates se développerait chez près de 5 % des sujets exposés.

Hautement réactifs, les isocyanates sont largement utilisés comme précurseurs des polyuréthanes, 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. Les di-isocyanates les plus étudiés sont le toluène di-isocyanate (TDI), le méthylène diphenyl di-isocyanate (MDI) et l'hexaméthylène di-isocyanate (HDI), ce dernier étant particulièrement utilisé dans les peintures par pulvérisation. 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).

Les bonnes mesures de prévention de l'asthme aux isocyanates consistent dans un premier temps à améliorer les conditions de ventilation et de protection individuelle, en favorisant par exemple la mise en place de cabines de peintures. Une information précise des populations professionnelles sur les risques des isocyanates doit également être encouragée, de même que la substitution de ces substances par des composés moins volatils.

Dans le cas des peintres carrossiers, la protection doit se faire contre l'inhalation à la fois d'aérosols d'isocyanates et de solvants, d'où l'usage de masques à cartouches combinées anti-aérosols/anti-gaz. L'efficacité de ces masques n'étant pas démontrée à 100 %, certains auteurs pensent que le port de masques ou de cagoules isolants à adduction d'air est préférable.

PREVENTION TECHNIQUE DE L'ASTHME AUX POUSSIÈRES DE BOIS

Environ vingt espèces de bois manipulées par des charpentiers, ébénistes, menuisiers, employés de scierie, polisseurs, ponceurs et travailleurs du bâtiment peuvent être impliquées dans l'asthme aux bois. La fréquence d'individus affectés varie selon le type de bois (environ 5 % des exposés au cèdre rouge). Plusieurs agents sont potentiellement responsables d'asthme professionnel chez les travailleurs du bois : les composants du bois eux-mêmes, mais aussi les colles, les vernis, les isocyanates, les moisissures (*Neurospora sp*) ainsi que les substances utilisées pour le traitement du bois. Très répandu en Amérique du Nord, le cèdre rouge (et sa fraction active l'acide plicatique) a fait l'objet de nombreuses études spécifiques. 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 technique 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. Pour limiter cette exposition, les techniques de protection individuelle doivent être optimisées. Les mesures générales ne doivent pas être oubliées : utilisation de machines conformes à la réglementation, systèmes d'aspiration et de ventilation efficaces.

PREVENTION TECHNIQUE DE L'ASTHME DU COIFFEUR

Les coiffeurs sont exposés à de nombreuses substances chimiques susceptibles d'induire l'asthme professionnel : sels de persulfate (agents de décoloration), séricine, poudre de lycopode, henné rouge et henné noir. Laques et 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.

La prévention de l'asthme du coiffeur passe par l'aération correcte des locaux et l'utilisation de produits sous forme de gel, crème ou shampooing, moins susceptibles d'entraîner une pollution du lieu de travail.

Annexes

Tableaux des maladies respiratoires d'origine professionnelle (Régime général de la Sécurité Sociale) concernant des risques pouvant se traduire par l'asthme professionnel

Tableaux établis d'après le document INRS, ED486, édition mise à jour septembre 1996

Tableau N°10 bis

Affections respiratoires provoquées par l'acide chromique, les chromates et bichromates alcalins

Date de création : 28 janvier 1982

Dernière mise à jour : 17 septembre 1989

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Rhinite, asthme ou dyspnée asthmatiforme confirmé par test ou par épreuves fonctionnelles, récidivant après nouvelle exposition.	7 jours	Chromage électrolytique des métaux. Fabrication, manipulation, emploi de chromates et bichromates alcalins.

Tableau N°15 bis

Affections de mécanisme allergique provoquées par les amines aromatiques, leurs sels, leurs dérivés notamment hydroxylés, halogénés, nitrés, nitrosés, sulfonés et les produits qui en contiennent à l'état libre

Date de création : 10 novembre 1995

Dernière mise à jour : -

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Asthme ou dyspnée asthmatiforme confirmé par tests ou par épreuves fonctionnelles respiratoires, récidivant après nouvelle exposition.	7 jours	Utilisation des amines aromatiques, de leurs sels, de leurs dérivés et des produits qui en contiennent à l'état libre, tels que matières colorantes, agents de conservation (caoutchouc, élastomères, plastomères), catalyseurs de polymérisation, graisses et huiles minérales.

Tableau N°34

Affections provoquées par les phosphates, pyrophosphates et thiophosphates d'alcoyle, d'aryle ou d'alcoylaryle et autres organophosphorés ainsi que par les phosphoramides et carbamates hétérocycliques anticholinestérasiques

Date de création : 21 octobre 1951

Dernière mise à jour : 17 septembre 1989

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
B. Troubles respiratoires : dyspnée asthmatiforme, œdème broncho-alvéolaire.	3 jours	Toute préparation ou manipulation des phosphates, pyrophosphates et thiophosphates d'alcoyle, d'aryle ou d'alcoylaryle et autres organophosphorés anti-cholinestérasiques ainsi que des phosphoramides et carbamates hétérocycliques anti-cholinestérasiques.

Tableau N°37 bis

Affections respiratoires causées par les oxydes et les sels de nickel

Date de création : 28 janvier 1982

Dernière mise à jour : 17 septembre 1989

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Rhinite, asthme ou dyspnée asthmatiforme confirmé par tests ou par épreuves fonctionnelles, récidivant après nouvelle exposition.	7 jours	Nickelage électrolytique des métaux.

Tableau N°41

Maladies engendrées par les pénicillines et leurs sels et les céphalosporines

Date de création : 11 octobre 1960

Dernière mise à jour : 17 septembre 1989

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Rhinite, asthme ou dyspnée asthmatiforme confirmé par test ou par épreuves fonctionnelles, récidivant après nouvelle exposition.	7 jours	Travaux comportant la préparation ou l'emploi des pénicillines, de leurs sels ou des céphalosporines, notamment : - Travaux de conditionnement ; - Application des traitements.

Tableau N°43**Affections provoquées par l'aldéhyde formique et ses polymères**

Date de création : 20 avril 1963

Dernière mise à jour : 17 septembre 1989

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Rhinite, asthme ou dyspnée asthmatiforme confirmé par test ou par épreuves fonctionnelles, récidivant après nouvelle exposition.	7 jours	Préparation, emploi et manipulation de l'aldéhyde formique, de ses solutions (formol) et de ses polymères, notamment : - Fabrication de substances chimiques, à partir de l'aldéhyde formique ; - Fabrication de matières plastiques à base de formol ; - Travaux de collage exécutés avec des matières plastiques renfermant un excès de formol ; - Opérations de désinfection ; - Apprêtage des peaux ou des tissus.

Tableau N°47**Affections professionnelles provoquées par les bois**

Date de création : 18 février 1967

Dernière mise à jour : 28 janvier 1982

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A. - Dermites eczématiformes ou érythémateuses : conjonctivites ; rhinites ; asthme ou dyspnée asthmatiforme confirmé par tests ou par épreuves fonctionnelles, récidivant après nouvelle exposition.	7 jours	Manipulation, traitement et usinage des bois et tous travaux exposant aux poussières de bois.
- Syndrome respiratoire avec dyspnée, toux, expectoration, récidivant après nouvelle exposition au risque, dont l'étiologie professionnelle est confirmée par la présence dans le sérum d'anticorps précipitants permettant d'identifier l'agent pathogène correspondant au produit responsable.	30 jours	
- Fibrose pulmonaire avec signes radiologiques et troubles respiratoires confirmés par l'exploration fonctionnelle lorsqu'il y a des signes immunologiques significatifs.	1 an	

Tableau N°49**Affections provoquées par les amines aliphatiques et alicycliques**

Date de création : 9 novembre 1972

Dernière mise à jour : 28 janvier 1982

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies

Asthme ou dyspnée asthmatiforme provoqué par les amines aliphatiques, confirmé par tests ou par épreuves fonctionnelles, récidivant après nouvelle exposition.

7 jours

Préparation, emploi et manipulation des amines aliphatiques et alicycliques ou de produits en contenant à l'état libre.

Tableau N°62**Affections professionnelles provoquées par les isocyanates organiques**

Date de création : 2 mars 1973		Dernière mise à jour : 6 février 1983
Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Syndrome bronchique récidivant	7 jours	Travaux exposant à l'inhalation ou à la manipulation d'isocyanates organiques, notamment :
Asthme ou dyspnée asthmatiforme, confirmé par tests ou par épreuves fonctionnelles, récidivant après nouvelle exposition.	7 jours	<ul style="list-style-type: none"> - Fabrication et application de vernis et laques de polyuréthanes, fabrication de fibres synthétiques ; - Préparation des mousses polyuréthanes et application de ces mousses à l'état liquide ; - Fabrication et utilisation des colles à base de polyuréthanes ; - Fabrication et manipulation de peintures contenant des isocyanates organiques.

Tableau N°63**Affections provoquées par les enzymes**

Date de création : 2 mars 1973		Dernière mise à jour : 17 septembre 1989
Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Rhinite, asthme ou dyspnée asthmatiforme confirmé par test ou par épreuves fonctionnelles, récidivant après nouvelle exposition.	7 jours	<p>Préparation, manipulation, emploi des enzymes et des produits en renfermant, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extraction et purification des enzymes d'origine animale (trypsine), végétale (broméline, papaïne, ficine), bactérienne et fongique (préparés à partir des bacillus subtilis, aspergillus, oryzae) ; - Fabrication et conditionnement de détergents renfermant des enzymes.

Tableau N°66**Affections respiratoires de mécanisme allergique**

Date de création : 19 juin 1977

Dernière mise à jour : 8 mai 1997

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
- A -		
Rhinite, asthme ou dyspnée asthmatiforme confirmé par test ou par épreuves fonctionnelles, récidivant après nouvelle exposition.	7 jours	Elevage et manipulation d'animaux (y compris la préparation et le conditionnement d'arthropodes et de leurs larves). Travail en présence de toute protéine en aérosol. Préparation et manipulation des fourrures et feutres naturels.
Insuffisance respiratoire chronique obstructive secondaire à la maladie asthmatique.	1 an	Emploi de plumes et duvets. Broyage des grains de céréales alimentaires, ensachage et utilisations de farines. Préparation et manipulation des substances d'origine végétale suivantes : ipéca, quinine, henné, ricin, résidus d'extraction des huiles de ricin, pollens et spores, notamment de lycopode. Ouverture des balles, cardage, peignage, filature et tissage de textiles d'origine végétale (notamment coton, jute, sisal, kapok, chanvre, lin). Travaux comportant l'emploi de gommes végétales pulvérisées (arabique, adraganthe, psyllium, karaya notamment). Préparation et manipulation du tabac. Manipulation du café vert et du soja. Manipulation ou emploi des macrolides, notamment spiramycine et oléandomycine. Préparation, emploi, manipulation de produits contenant de la séricine. Travaux exposant aux sulfites, aux bisulfites ou aux persulfates alcalins. Préparation, emploi, manipulation de chloroplatinates et pentoxyde de vanadium, notamment dans la fabrication des catalyseurs. Travaux exposant à l'inhalation d'anhydrides d'acides volatiles, notamment anhydrides maléique, phtalique(s), trimellitique(s), tétrachlorophtalique(s), hexahydrophthalique(s), himique(s). Travaux exposant à la colophane chauffée, notamment lors de la soudure en électronique. Travaux exposant à des émanations de produits de pyrolyse du chlorure de polyvinyle, notamment dans sa soudure thermique. Travaux exposant à l'azodicarbonamide, notamment dans l'industrie des plastiques et du caoutchouc. Préparation et mise en oeuvre de colorants réactifs, notamment à hétérocycles halogénés, acryloylamines ou vinyl-sulfones. Préparation et utilisation de colles au cyanoacrylate. Travaux exposant à des émanations de glutaraldéhyde. Travaux exposant aux résidus d'extraction des huiles, notamment de ricin et d'ambrette. Travaux exposant à des émanations d'oxyde d'éthylène notamment lors de la stérilisation. Fabrication et conditionnement du chloramine T. Manipulation de gypsophile (<i>gypsophila paniculata</i>).

Tableau N°66 (suite)

- B -

<p>Syndrome respiratoire fébrile avec dyspnée, toux, expectoration, récidivant après nouvelle exposition au risque dont l'étiologie est confirmée par la présence dans le sérum d'anticorps précipitants permettant d'identifier l'agent pathogène correspondant au produit responsable.</p>	<p>30 jours</p>	<p>Elevage et manipulation d'animaux, y compris la préparation et le conditionnement d'arthropodes. Préparation et manipulation des fourrures. Affinage des fromages. Broyage des grains de céréales alimentaires, ensachage et utilisation de farines. Opérations de préparation dans les filatures de coton : ouverture des balles, cardage, peignage. Manipulation du café vert.</p>
<p>Fibrose pulmonaire avec signes radiologiques et troubles respiratoires confirmés par l'exploration fonctionnelle lorsqu'il y a des signes immunologiques significatifs.</p>	<p>1 an</p>	<p>Travaux exposant aux poussières de résidus de canne à sucre (bagasse). Travaux exposant à l'inhalation de particules microbiennes ou mycéliennes dans les laboratoires de bactériologie et les locaux à caractère industriel dont l'atmosphère est climatisée ou humidifiée lorsque l'absence de pollution par micro-organismes du système d'humidification n'est pas établie par des contrôles réguliers. Travaux exposant à l'inhalation d'anhydrides d'acides volatiles, notamment anhydrides phtaliques, trimellitiques, tétrachorophtaliques, hexahydroptaliques, himiques.</p>

Tableau N° 70

Affections respiratoires dues aux poussières de carbures métalliques frittés

Date de création : 19 juillet 1980

Dernière mise à jour : -

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
--------------------------	--------------------------	--

Dyspnée asthmatiforme	15 jours	Travaux exposant à l'inhalation de poussières de carbures métalliques frittés tels que :
Rhinite spasmodique	15 jours	- Fabrication des carbures métalliques frittés : mélange des poudres, travail aux presses et aux fours, travaux d'usinage avant frittage et de rectification après frittage.
Syndrome irritatif respiratoire à type de toux et de dyspnée, récidivant après nouvelle exposition au risque	15 jours	- Transformation des carbures métalliques frittés : fabrication d'outils à extrémités en carbures métalliques frittés, de pièces en carbures métalliques frittés.
Syndrome irritatif respiratoire chronique confirmé par des épreuves fonctionnelles respiratoires	1 ans	- Affûtage d'outils ou pièces en carbures métalliques frittés.
Fibrose pulmonaire diffuse, avec signes radiologiques et troubles fonctionnels, confirmée par des épreuves fonctionnelles respiratoires	5 ans	Autres travaux effectués :
Complications infectieuses pulmonaires	5 ans	- Dans les locaux où sont fabriqués ou transformés les carbures métalliques frittés ;
Complications cardiaques : insuffisance ventriculaire droite	5 ans	- Dans les locaux où sont entretenus les outils ou pièces en carbures métalliques frittés.

Tableau N°74

Affections professionnelles provoquées par le furfural et l'alcool furfurylique

Date de création : 26 juin 1984

Dernière mise à jour : -

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Asthme ou dyspnée asthmatiforme confirmé par test ou par épreuve fonctionnelle respiratoire, récidivant après nouvelle exposition.	7 jours	Travaux exposant aux émanations de furfural et d'alcool furfurylique utilisés comme : - Solvants, réactifs ; - Agents de synthèse des pesticides, de médicaments ou de matières plastiques en particulier pour la préparation et l'utilisation de moules en fonderie ; - Accélérateurs de vulcanisation du caoutchouc.

Tableau N° 82

Affections provoquées par le méthacrylate de méthyle

Date de création : 28 juillet 1987

Dernière mise à jour : -

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
--------------------------	--------------------------	--

Rhinite récidivante après nouvelle exposition.	7 jours	Travaux comportant la manipulation ou l'emploi de méthacrylate de méthyle notamment :
Manifestations respiratoires chroniques avec altérations des épreuves fonctionnelles respiratoires, survenant après l'une des affections énumérées ci-dessus.	1 an	<ul style="list-style-type: none">- La fabrication de résines acryliques ;- La fabrication des matériaux acryliques ;- La fabrication et l'emploi d'encre, de colles, de peintures à base de méthacrylate de méthyle ;- La fabrication de prothèses, en particulier en chirurgie orthopédique, dentaire et oculaire ;- En histologie osseuse.

Tableau N° 90**Affections respiratoires consécutives à l'inhalation de poussières textiles végétales**

Date de création : 17 septembre 1989

Dernière mise à jour : -

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
- A -		
Syndrome respiratoire obstructif aigu caractérisé par une oppression thoracique survenant habituellement après une interruption d'exposition au risque d'au moins 36 heures et se manifestant quelques heures après la reprise de l'exposition au risque (byssinose et affections apparentées).	7 jours (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	Travaux exposant à l'inhalation de poussières de coton, lin, chanvre, sisal, dans les ateliers de : - Teillage ; - Ouvraison ; - Battage ; - Cardage ; - Etirage ; - Peignage ; - Bambrochage ; - Filage ; - Bobinage ; - Retordage ; - Ourdissage.
Le caractère obstructif de ce syndrome doit être confirmé par des explorations fonctionnelles respiratoires pratiquées au moment de la reprise de l'exposition au risque et six à huit heures après.		
- B -		
Bronchopneumopathie chronique obstructive consécutive à des épisodes respiratoires obstructifs aigus caractérisés cliniquement comme ci-dessus et répétitifs. Cette bronchopneumopathie doit être confirmée par des explorations fonctionnelles respiratoires avec un volume expiratoire maximal par seconde (V.E.M.S.) abaissé d'au moins 40 % par rapport à la valeur moyenne théorique.	5 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux identiques à ceux visés en A sous réserve qu'ils ne soient pas réalisés dans des ateliers où s'effectue uniquement le filage à bout libre (procédé dit "open end").

Tableau N° 95**Affections professionnelles de mécanisme allergique provoquées par les protéines du latex (ou caoutchouc naturel)**

Date de création : 8 mai 1997

Dernière mise à jour : -

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Rhinite, asthme, conjonctivite aiguë bilatérale, ayant récidivé après nouvelle exposition au risque et confirmés par un test.	7 jours	Préparation, emploi et manipulation du latex naturel et des produits en renfermant, notamment : - production et traitement du latex naturel - fabrication et utilisation d'objets en latex naturel.

Liste des abréviations

AA : Association Asthme

AB : Asthme du Boulanger

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

AP : Asthme Professionnel

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

CANAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des professions indépendantes

CMA : Concentrations Maximales Admises

CRAMIF : Caisse Régionale d'Assurance Maladie d'Ile de France

CVF : Capacité Vitale Forcée

DEP : Débit Expiratoire de Pointe

ECP : Eosinophil Cationic Protein

EDN : Eosinophil Derived Neurotoxin

EPO : Eosinophil Peroxidase

FIOH : Finnish Institute of Occupational Health

HDI : Hexaméthylène Di-Isocyanate

HRB : Hyper Réactivité Bronchique

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

MBP : Major Basic Protein

MDI : Méthylène Diphényl di-Isocyanate

MHC : Major Histocompatibility Complex

NANC : NonAdrenergic, NonCholinergic inhibitory nervous system

ONAP : Observatoire National des Asthmes Professionnels

PAF : Platelet Activating Factor

RADS : Reactive Airways Dysfunction Syndrome

RP : Rhinite Professionnelle

SENSOR : Sentinel Event Notification System for Occupational Risks

SFMT : Société Française de Médecine du Travail

SWORD : Surveillance of Work-related and Occupational Respiratory Disease

TDI : Toluene Di-Isocyanate

VEMS : Volume Expiratoire Maximum Seconde

VIP : Vasoactive Intestinal Peptide

VLE : Valeur Limite d'Exposition

VME : Valeur limite Moyenne d'exposition