

ASTHME PROFESSIONNEL

Conférence de résidanat
Pr TOURAB Djamel

Mise à jour : octobre 2019

I. GENERALITES

1. Définition

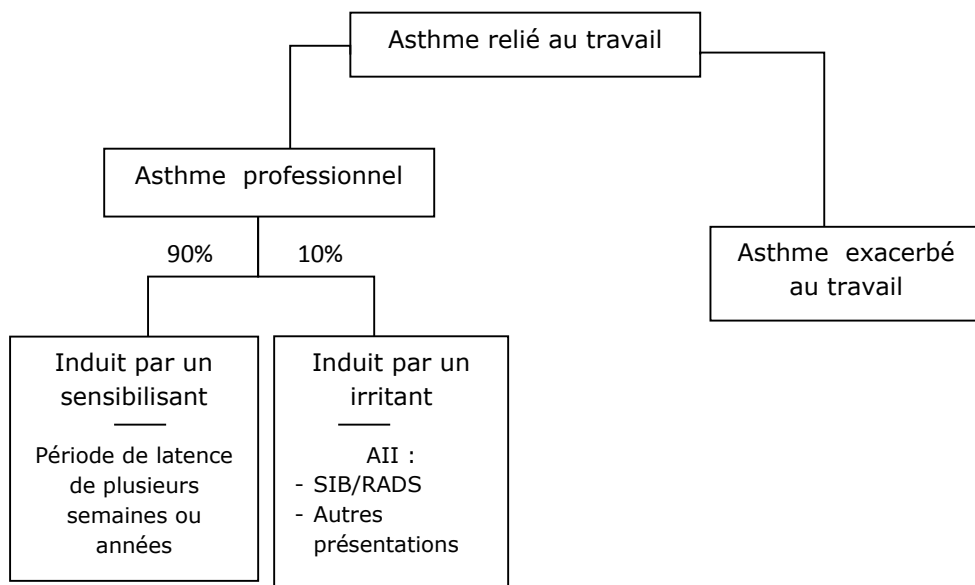
L'asthme professionnel est caractérisé par une inflammation des voies aériennes, s'accompagnant d'une obstruction variable des bronches et d'une hyperréactivité bronchique non spécifique, induite par l'exposition à un agent présent dans le milieu professionnel [2,4,7,9].

2. Classification

Depuis 1995, on admet qu'il existe deux types d'asthme professionnel [3] :

- l'asthme professionnel avec période de latence
 - l'asthme professionnel sans période de latence.
-
- **L'asthme professionnel avec période de latence** est la forme la plus fréquente. Elle comporte une période de latence nécessaire à l'acquisition de la sensibilisation et de l'asthme. Cette forme peut être causée par des agents professionnels dits de haut poids moléculaire (protéines) et de faible poids moléculaire (certains produits chimiques).
 - **L'asthme professionnel sans période de latence** est une autre forme d'asthme professionnel, engendrée par une exposition massive à un agent ayant des propriétés irritantes. C'est ce que l'on désigne par «**Syndrome d'Irritation Bronchique**» (**SIB**) ou «**Reactive Airways Dysfunction Syndrome**» (**RADS**) pour les anglo-saxons. Cependant, l'appellation «**Irritant Induced Asthma**» (**IIA**) est actuellement proposée pour tenir compte de toutes les présentations de ce type d'AP.
 - Certains auteurs classent comme **asthme professionnel, l'asthme préexistant** aggravé par des substances de l'environnement professionnel, qu'il s'agisse de stimulus allergéniques ou d'irritants.

Ces variétés d'asthme sont résumées dans le schéma ci-dessous emprunté à Lemièrre (EMC-Pneumologie 2016) :



3. Fréquence

Les études de prévalence d'asthme dans la population générale montrent qu'environ 5 à 17.5% de tous les cas d'asthme pourraient avoir une étiologie professionnelle [2,4,9].

II. PHYSIOPATHOLOGIE

Bien que le rôle des phénomènes immunologiques y soit prépondérant, les asthmes professionnels peuvent relever de différents mécanismes.

1. Asthmes de mécanisme allergique

Ils surviennent après une durée d'exposition pouvant varier de quelques semaines à plusieurs années. IgE dépendants ou indépendants, ils affectent une minorité de sujets exposés et, après sensibilisation, récidivent lors de toute exposition à l'agent causal, même à faible concentration. Les asthmes IgE dépendants résultent le plus souvent d'une sensibilisation à des molécules de haut poids moléculaire (protéines ou polysaccharides d'origine animale ou végétale) ou à certains agents chimiques de faible poids moléculaire (isocyanates, anhydrides d'acide ou sels de platine) et affectent principalement des sujets atopiques.

Dans ce type d'asthme, des modifications histologiques ont été mises en évidence à partir de biopsies bronchiques qui montrent un infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes T et d'éosinophiles [6].

Selon le schéma physiopathologique admis actuellement, après stimulation par les cellules dendritiques ou cellules présentatrices d'antigènes (CPA) sensibilisées, les lymphocytes Th2 sécrètent des cytokines principalement l'interleukine 4 (IL-4), IL-5, IL13, en partie responsables de l'initiation et la pérennisation de la réaction inflammatoire. Cette réponse inflammatoire implique divers processus : production d'IgE par les lymphocytes B, stimulation des mastocytes, recrutement des éosinophiles, remodelage de la paroi bronchique etc...[6].

Cependant, pour la majorité des agents chimiques de faible poids moléculaire, un mécanisme IgE dépendant n'a pu être démontré. D'autres mécanismes tels que l'hypersensibilité à médiation cellulaire, l'activation du complément ou encore l'histaminolibération non spécifique ont été évoqués.

2. Asthmes de mécanisme irritatif ou toxique

Mettant en jeu des mécanismes inflammatoires, ce type d'asthme a été décrit initialement par S.M.Brooks, sous l'appellation de Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS) survenant au décours immédiat d'une exposition aiguë massive et accidentelle à un agent irritant bronchique. On admet aujourd'hui l'existence de diverses formes d'asthme induit par les irritants (voir partie VI).

Les irritants provoquent un dommage des cellules épithéliales et une réponse inflammatoire persistante. On note d'abord une desquamation de l'épithélium bronchique avec métaplasie épidermoïde puis un épaissement de type réticuloconjonctif de la paroi bronchique [5].

III. DIAGNOSTIC DE L'ASTHME PROFESSIONNEL AVEC PERIODE DE LATENCE

Le diagnostic repose sur une procédure progressive.

1. Dans une première étape, il s'agira de confirmer le diagnostic d'asthme et de préciser sa sévérité (intermittent, persistant, modéré ou sévère). On procédera à :

▪ L'identification clinique :

L'asthme est facile à identifier lorsque l'expression clinique comporte des crises de dyspnée bronchique sibilante.

Cependant, dans certains cas, il peut se traduire par des phénomènes bronchitiques trainants à type de toux et d'expectoration.

Au tableau clinique peuvent s'associer une rhinite, une conjonctivite et des manifestations cutanées.

▪ La mise en évidence d'un syndrome obstructif variable réversible spontanément ou sous l'effet d'un traitement (bronchodilatateurs, corticoïdes).

▪ La mise en évidence d'une hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS) par un test à la métacholine et la recherche de la DP20 VEMS (dose qui entraîne une réduction de 20% du VEMS). Toutefois, si l'existence de la maladie asthmatique peut être objectivée par la mesure de l'HRBNS, la présence d'une HRBNS ne constitue pas un marqueur spécifique de l'asthme.

2. Démonstration de l'origine professionnelle

2.1. Questionnaire

Il s'agit de rechercher une histoire clinique compatible et de montrer une relation objective entre le travail et la symptomatologie.

Typiquement, les symptômes sont rythmés par les périodes d'exposition professionnelle. La survenue des symptômes peut être donc d'emblée évocatrice lorsque ceux-ci apparaissent pendant le travail, en soirée ou la nuit suivant la journée de travail et que l'on note une amélioration pendant les congés.

Quatre questions sont alors fondamentales :

- La crise d'asthme survient-elle sur les lieux de travail, en soirée ou la nuit après la journée de travail ?
- L'état respiratoire s'améliore-t-il durant les fins de semaines ?
- L'état respiratoire s'améliore-t-il lors des congés prolongés ?
- L'état respiratoire s'aggrave-t-il à la reprise du travail après une période d'éviction ou après un congé prolongé ?

Mais dans de nombreux cas, la chronologie exposition-symptomatologie peut être atypique : symptômes n'apparaissant qu'après quelques jours d'exposition répétée, perte de la rythmicité et pérennisation des symptômes durant les congés.

2.2. Enquête environnementale professionnelle

L'étude du poste de travail (actuel, antérieur et avoisinant) est fondamentale. Il est nécessaire d'obtenir la liste et la composition de tous les produits manipulés, leurs conditions réelles de mise en œuvre ainsi que les mesures préventives appliquées. Parfois, des prélèvements atmosphériques qualitatifs et quantitatifs sont nécessaires.

2.3. Tests immunologiques et dosage des IgE spécifiques.

La recherche d'une sensibilisation immunologique médiée par les IgE peut être utile au diagnostic d'asthme professionnel :

- Tests cutanés réalisés grâce à des extraits standardisés (Prick tests) ;
- Mise en évidence d'IgE spécifiques (RAST, ELISA ...).

On pourra y associer des tests cutanés aux pneumallergènes usuels afin de rechercher un terrain atopique.

Cependant ces investigations comportent des limites :

- D'une part, ces tests ne permettent d'explorer que les asthmes IgE dépendants et la liste des produits pour lesquels un dosage des IgE spécifiques est possible en routine, est limitée ;
- D'autre part, leur positivité peut ne traduire qu'une sensibilisation purement immunologique.

2.4. Monitoring du DEP et du VEMS en période d'activité

Monitoring du DEP

L'enregistrement des débits expiratoires de pointe (DEP) au travail et en dehors du travail est souvent présenté comme étant une méthode simple et peu onéreuse pour

investiguer l'AP. Cette méthode présente en pratique de multiples inconvénients et limitations : difficulté d'obtenir la collaboration des patients, manœuvres expiratoires non reproductibles, falsification des résultats, interprétation des résultats difficile car non standardisée.

Monitoring du VEMS

Les mesures répétées du VEMS tout au long d'une journée au poste de travail sous supervision permet d'éviter certains inconvénients de l'enregistrement des DEP effectué par les patients eux-mêmes.

On pourra effectuer une spirométrie de référence avant la prise de poste puis 4 à 5 épreuves étalées sur la durée du poste, l'objectif de ces mesures étant d'objectiver un syndrome obstructif variable.

Ces « tests de provocation au poste de travail » semblent plus proches de l'exposition réelle des travailleurs que ne le sont les tests de provocation bronchique spécifique.

Cependant, tout comme l'enregistrement des DEP, cette méthode ne permet pas d'identifier l'agent spécifiquement responsable de l'AP.

2.5. Tests de provocation bronchique spécifique (TPS)

Les TPS représentent l'investigation la plus importante pour confirmer le diagnostic et pour déterminer l'agent responsable. Ils permettent d'objectiver, chez un individu donné, la relation de causalité entre l'exposition à un agent professionnel et l'apparition d'une réaction asthmatique, donc de déterminer avec précision l'agent responsable de l'AP.

S'ils ne sont pas indispensables lorsque l'histoire clinique est évidente et qu'il s'agit d'une substance connue pour entraîner un asthme professionnel, leur indication s'impose en cas d'utilisation de nouvelles substances, en cas d'exposition à plusieurs substances asthmogènes et lorsque les autres investigations ne sont pas disponibles.

On peut les pratiquer de deux façons :

Test réaliste [8]:

L'exposition est effectuée, au niveau du laboratoire hospitalier, de façon réaliste (telle que proposée initialement par J. Pepys en 1975), c'est-à-dire en reproduisant le plus fidèlement possible l'exposition professionnelle. Cela nécessite au préalable une étude approfondie du poste de travail afin d'obtenir une information précise sur les substances incriminées.

TPS avec exposition contrôlée :

Cette méthode, plus complexe, ne peut être effectuée que par des équipes spécialisées. D'une manière générale, l'exposition à la substance incriminée, contrôlée avec une certaine précision (quantités mesurables, stables et faibles du produit sensibilisant), est réalisée de manière progressive et modulée en fonction de la sévérité des symptômes asthmatiques, du degré d'HRBNS et du degré de sensibilisation immunologique.

Plusieurs techniques ont été expérimentées [5] :

- Recours à des extraits commerciaux lorsque l'allergène en cause est une protéine animale ou végétale ;
- Systèmes d'inhalation en circuit fermé avec masque facial ;

- Mise en place de systèmes complexes pour générer des concentrations contrôlées et stables : par exemple chambres étanches ventilées par un débit d'air régulé avec enregistrement des concentrations instantanées en fonction du temps.

Positivité d'un TPS

La positivité d'un TPS peut être appréciée par différentes techniques (VEMS, courbe débit-volume, résistances des voies aériennes), immédiatement après l'exposition, toutes les 15 mn pendant la première heure, puis toutes les heures (6 à 8 h).

On considère généralement qu'un TPS est positif lorsque l'exposition à un agent professionnel entraîne une diminution du VEMS de plus de 20 % par rapport à la valeur pré-exposition.

Risques liés aux TPS

Les TPS doivent être réalisés en milieu hospitalier car ils sont potentiellement dangereux. Des accidents ont été signalés :

- Crises d'asthme sévères ;
- Réactions anaphylactiques sévères ;
- Réactions retardées sévères ;
- Exacerbations de l'asthme ;
- Induction ou aggravation de la sensibilisation à l'agent professionnel testé.

Contre-indications des TPS

Parmi les contre-indications des TPS, on admet les états pathologiques suivants :

- Trouble ventilatoire obstructif sévère (VEMS inférieur à 60 % de la valeur prédite) ;
- Asthme instable (variations du VEMS supérieures à 12 % au cours du test «contrôle») ;
- HRBNS sévère ;
- Pathologies majeures associées notamment cardiaques.

2.6. Marqueurs non invasifs de l'inflammation

Deux nouvelles investigations ont été proposées dans l'évaluation de l'asthme professionnel. Il s'agit de l'étude de l'éosinophilie dans l'expectoration et de la mesure du NO exhalé.

Etude de l'éosinophilie dans l'expectoration :

L'asthme professionnel serait associé à une augmentation du pourcentage d'éosinophiles dans l'expectoration durant les périodes d'exposition au travail qui régresse après retrait de l'exposition.

Une augmentation de 3% d'éosinophiles après exposition à l'agent incriminé est suggestive d'un asthme professionnel [5].

NO exhalé :

L'intérêt du dosage du NO exhalé a fait l'objet de plusieurs études qui ont montré une augmentation du NO expiré chez des sujets présentant un asthme professionnel symptomatique.

Cependant, d'après Lemièrre, les données actuelles ne montrent pas un bénéfice convainquant de l'utilisation du NO exhalé dans l'investigation de l'asthme professionnel [5].

IV. EVOLUTION ET PRONOSTIC

L'arrêt de l'exposition précoce est assorti de bonnes chances de guérison complète avec disparition des symptômes et normalisation de la fonction respiratoire et/ou de l'HRBNS. Cependant, d'après plusieurs études, plus de 50 % des patients soustraits à leur environnement professionnel conservent des symptômes respiratoires et une HRBNS. Un long intervalle entre le début des symptômes et l'éviction du risque, l'existence d'un syndrome obstructif sévère ou d'une importante HRBNS sont les facteurs déterminants d'une évolution péjorative de la maladie.

En cas de poursuite de l'exposition, on assiste le plus souvent à une aggravation progressive de la maladie.

V. ETIOLOGIES

Il a été répertorié plus de 300 substances incriminées dans les asthmes professionnels. Il s'agit :

- De protéines de haut poids moléculaire d'origine animale ou végétale (farines de céréales, latex naturel, enzymes...) lesquelles induisent la synthèse d'IgE spécifiques et répondent à un mécanisme allergique classique de type I ;
- De substances chimiques de faible poids moléculaire (isocyanates, acrylates, métaux, ...) qui sont des allergènes incomplets (haptènes) et dont les mécanismes d'action sont incertains.

Le tableau N°1 donne les allergènes fréquemment mis en cause dans la survenue d'asthmes professionnels.

Tableau 1 : Causes fréquentes d'asthme professionnel et professions reliées

Agents de haut poids moléculaire (protéines)	
Agent	Profession
Farine	Boulangers, pâtisseries
Antigènes d'animaux	Techniciens animaliers, etc.
Enzymes	Industries des détergents, pharmaciens, boulangers
Gommes	Industries des tapis, industries pharmaceutiques
Latex	Professionnels de la santé
Fruits de mer	Industries des conserveries, industries alimentaires

Agents de faible poids moléculaire (produits chimiques)	
Agent	Profession
Isocyanates	Peintres, industries de l'isolation, industries de produits plastiques
Bois	Menuisiers, ébénistes
Anhydrides	Industries plastiques
Amines	Production et utilisation de Laques, vernis
Chloramine T	Nettoyage
Colorants	Textiles
Persulfates	Coiffeurs
Formaldéhyde, glutaraldéhyde	Personnel hospitalier
Acrylates	Production et utilisation d'adhésifs
Médicaments	Industries pharmaceutiques, personnel hospitalier
Métaux	Soudeurs

En France, l'observatoire national des AP (ONAP) qui recueille depuis 1996 des informations sur les cas incidents d'asthmes professionnels, a permis d'identifier les métiers et les allergènes en cause. En 2003, J. Ameille révèle les six métiers responsables de plus de la moitié des cas d'AP (tableau N°2).

Tableau 2 : Six métiers fréquemment en cause dans les étiologies d'asthmes professionnels en France. D'après J. AMEILLE 2003 [1].

Métiers	Fréquence	Allergènes
Boulangers, Pâtisseries	20%	Farine ; enzymes (α -amylase, cellulose)
Métiers de la santé	10%	Latex ; formaldéhyde, glutaraldéhyde; ammoniums quaternaires ; oxyde d'éthylène; chloramine T
Coiffeurs	8%	Persulfates alcalins ; teintures capillaires ; produits de permanentes ; henné
Peintres	8%	Isocyanates
Travailleurs du bois	5%	Espèces de bois ; adjuvants
Personnels de nettoyage	5%	Acariens ; latex ; ammoniums quaternaires

VI. SYNDROME D'IRRITATION BRONCHIQUE

Définition

Décrit initialement en 1985 par le Dr Stuart M. Brooks, le SIB ou RADS peut être défini «comme un type d'AP sans période de latence, ni sensibilisation immunologique, survenant à la suite d'une exposition unique et massive à des substances aux propriétés irritantes causant une atteinte sévère des voies respiratoires».

Dans certains cas, la survenue de ces événements inhalatoires n'est pas aussi soudaine et peut être consécutive à des expositions répétées à de plus faibles doses d'agents irritants. C'est pour cette raison que le terme d' «asthme induit par les irritants» (AII) a été introduit pour inclure les différentes circonstances étiologiques [5].

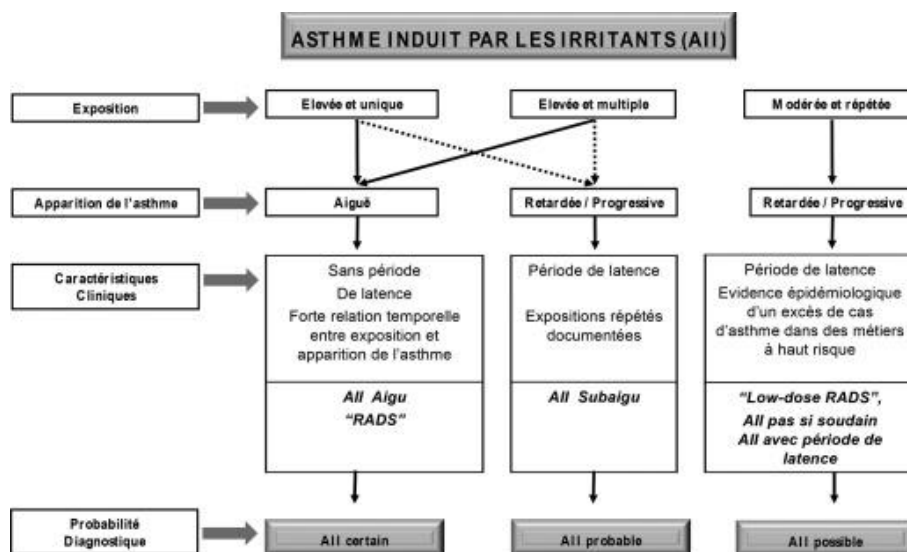
Classification

On admet aujourd'hui trois groupes d'AII :

- AII aigu : consécutif à une exposition intense et unique ;
- AII subaigu : consécutif à une exposition élevée et multiple ;
- Autres AII : consécutifs à une exposition modérée et répétée. Dans ce groupe, on distingue trois formes dont les dénominations suivantes ont été suggérées :
 - AII à faible dose (low dose IIA)
 - AII pas si soudain (not so sudden IIA)
 - AII à faible dose avec période de latence (low dose with latency IIA).

Récemment, l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology Asthma a proposé une classification des asthmes induits par des irritants selon leur probabilité diagnostique :

- AII certain : SIB ou RADS d'apparition aiguë ;
- AII probable : AII subaigu ;
- AII possible : low dose IIA (AII à faible dose), AII not so sudden (AII pas si soudain), low dose with latency IIA (AII à faible dose avec période de latence).



D'après Vandeplass et al. EAACI position paper: Irritant-induced asthma. Allergy 2014
(Avec l'aimable autorisation de l'auteur)

Tableau clinique du SIB

La plupart du temps, le diagnostic de SIB est rétrospectif.

L'apparition des symptômes est brutale chez des sujets sans antécédents respiratoires : brûlures de la gorge et du nez, douleurs rétrosternales, toux, dyspnée et fréquemment sifflements intrathoraciques. Ces symptômes peuvent survenir immédiatement après l'exposition ou mettre quelques heures à apparaître.

Si dans certains cas ces symptômes peuvent s'amender au cours des mois suivants, on note fréquemment l'apparition d'un asthme persistant. L'intensité de l'exposition et le type d'agent semblent jouer un rôle dans la persistance des symptômes.

Il a été proposé huit critères définissant le RADS :

- Absence d'antécédent respiratoire
- Survenue des symptômes après une exposition unique
- Exposition à des gaz, fumées ou vapeurs irritants présents en concentration très élevées
- Symptomatologie survenant dans les 24 heures et persistant plus de 3 mois après l'exposition
- Symptomatologie asthmatiforme avec toux, sibilance et dyspnée
- Hyperréactivité bronchique non spécifique (test à la métacholine positif)
- Trouble ventilatoire obstructif
- Absence d'une autre étiologie broncho-pulmonaire.

Agents responsables

Tout agent qui a des propriétés irritantes, qu'il soit sous forme de vapeur, d'aérosol liquide ou sec, peut engendrer un SIB.

De nombreuses substances ont été incriminées :

- Gaz : chlore (Cl_2), chloramine (NH_2Cl), dioxyde de soufre (SO_2), oxydes nitreux (NO , NO_2 , N_2O_3), ammoniac (NH_3) ;
- Acides : sulfurique (H_2SO_4), chlorhydrique (HCl), fluorhydrique (HF) ;
- Alcalins : ammoniacal (NH_4OH), oxyde de calcium (CaO), hydrazine (N_2H_4) ;
- Biocides : formaldéhyde (CH_2O), oxyde d'éthylène ($\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$), agents de fumigation, insecticides (méthyldithiocarbamate de sodium, dichlorvos) ;
- Dérivés halogénés : bromochlorodifluorométhane (extincteur), trifluorométhane, hexafluorure d'uranium, fluorure de carbonyle ;
- Solvants : perchloroéthylène ;
- Fumées de diesel, de peinture, d'urée, d'incendie.

VII. REPARATION DE L'ASTHME PROFESSIONNEL

En Algérie, 14 tableaux de MP réparent les asthmes professionnels :

N°	Titre du tableau
10(bis)	Affections respiratoires professionnelles provoquées par l'acide chromique, les chromates et les bichromates alcalins
15	Affections professionnelles provoquées par les amines aromatiques et leurs dérivés
36	Affections professionnelles causées par les oxydes et sels de nickel
41	Maladies professionnelles engendrées par les pénicillines et leurs sels et les céphalosporines
43	Affections professionnelles provoquées par l'aldéhyde formique et polymères
47	Affections professionnelles provoquées par les bois
48	Affections professionnelles provoquées par les amines aliphatiques et alicycliques
49	Affections professionnelles provoquées par la phénylhydrazine
50	Affections professionnelles provoquées par les résines époxydiques et leurs constituants
61	Affections professionnelles provoquées par les isocyanates organiques
62	Affections professionnelles provoquées par les enzymes protéolytiques
65	Affections respiratoires de mécanisme allergique
69	Affections respiratoires professionnelles provoquées par les poussières de carbures métalliques frittés
73	Affections professionnelles provoquées par le furfural et l'alcool furfurylique

Bibliographie

1. Ameille J et coll. Reported incidence of occupational asthma in France 1996-99: the ONAP program. Occup Environ Med 2003; 60: 136-41.
2. Ameille J, Descatha A . Outcome of occupational asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005 ; 5 : 125-8.
3. Chan-Yeung M . Assessment of asthma in the workplace. Chest 1995 ; 108 : 1084-117.
4. Kopferschmitt-Kubler MC, Popin E, G. Pauli G · Diagnostic et prise en charge de l'asthme professionnel. Rev Mal Respir , 2008, Vol 25, N° 8 : 999-1012.
5. Lemièrre C, Cartier A. Asthme professionnel avec et sans période de latence. EMC-Pneumologie, avril 2016, vol 3, n°2.
6. Létuvé S, Taillé C. Physiopathologie de la réponse inflammatoire dans l'asthme de l'adulte. EMC-Pneumologie, avril 2013, vol 10, n°2
7. Pauli G, Bessot JC, Vervloet D, Ameille J. Investigations diagnostiques de l'asthme professionnel : nécessité et limites. Rev Mal Respir , 2002, 19 : 289-291.
8. Pepys J, Hutchcroft BJ. Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma. Am Rev Respir Dis 1975, 112 : 829-59.
9. Vandenplas O, Larbanois A, Delwiche JP. Approches diagnostiques de l'asthme professionnel. Rev Mal Respir , 2002, 19 : 289-29