

Université Catholique de Louvain
Faculté de Médecine
Ecole de Santé Publique
Centre de Médecine et Hygiène du Travail



DÉPISTAGE DE L'ASTHME PROFESSIONNEL EN MÉDECINE DU TRAVAIL : FAISABILITÉ ET UTILITÉ DES TESTS OBJECTIFS

Dr Blanco Martín Anaïs
Dr Mostosi Christian

Mémoire réalisé en vue de l'obtention du
Master Complémentaire en Médecine du Travail

Promoteur : Prof. Vandenplas, Olivier

Année académique 2010-2011

Remerciements

Nous voulons témoigner notre reconnaissance au CeSI Prévention et Protection pour nous avoir permis de mener notre recherche auprès de ses affiliés et également aux travailleurs participants sans lesquels ce travail n'aurait pas été possible.

Nous tenons à remercier le Professeur Olivier Vandenplas pour la confiance qu'il nous a témoignée, son professionnalisme et les connaissances qu'il a partagées avec nous lors de l'élaboration de notre étude ainsi que le Dr Philippe Van Brussel, pour nous avoir offert la possibilité de collaborer avec l'équipe de recherche du Professeur Vandenplas.

Nous remercions Madame Vinciane D'Alpaos (assistante en recherche) pour son aide précieuse lors de la collecte de données, la recherche bibliographique et pour son aimable disponibilité.

Notre reconnaissance va aussi à Mr Jean-Pierre Delwiche et Mr Denis Bouillot qui nous ont formés à la pratique de la spirométrie au sein du laboratoire de Fonction Respiratoire du Centre Hospitalier Universitaire de Mont-Godinne.

Nous tenons également à remercier le Dr Jacques Jamart et Mr Christian Deneffe (Unité de Support Scientifique des Cliniques Universitaires UCL de Mont-Godinne) pour leur aide dans l'analyse des données de cette étude.

Ce travail a été financé par le Fonds Scientifique du CeSI dans le cadre d'une collaboration scientifique avec le service de pneumologie des Cliniques Universitaires UCL de Mont-Godinne.

TABLE DE MATIÈRES

Résumé	5
I. Introduction & Objectifs	
1. L'asthme lié au travail : définitions	7
2. Importance du dépistage de l'AP	11
2.1. Épidémiologie	11
2.2. Impact socio-économique	12
2.3. Pronostic	13
3. Méthodes diagnostiques pour le dépistage de l'AP	14
4. Efficacité du dépistage de l'AP	23
5. Objectifs de l'étude	28
II. Matériel et Méthodes	
1. Population	29
2. Tests de provocation au poste de travail	31
3. Analyse statistique	32
III. Résultats	
1. Faisabilité	34
2. Mesures spirométriques au poste de travail	36
2.1 Caractéristiques des sujets	36
2.2 Résultats des tests	40
IV. Discussion	44
V. Conclusions	48
VI. Bibliographie	49

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAT	Asthme aggravé au travail
ANAT	Asthme non aggravé au travail
AP	Asthme professionnel
APA	AP allergique
API	AP induit par irritation
CVF	Capacité vitale forcée
DEM _{25-75%}	Débit expiratoire maximal entre 25% et 75% de la capacité vitale forcée
DEP	Débit expiratoire de pointe
eNO	Oxyde d'azote expiré
FPM	Faible poids moléculaire
HPM	Haut poids moléculaire
HBNS	Hyperréactivité bronchique non spécifique
RADS	Syndrome d'irritation aiguë des bronches
SAT	Symptômes asthmatiques au travail
TPS	Test de provocation spécifique
VEMS	Volume expiratoire maximal en une seconde
VEMS/CVF	Rapport de Tiffeneau
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

RÉSUMÉ

Objectifs : L'objectif de cette étude est d'évaluer la faisabilité et l'utilité d'une stratégie de dépistage de l'asthme professionnel basée sur des mesures répétées et supervisées de la spirométrie au poste de travail chez des sujets rapportant des symptômes asthmatiques exacerbés au travail.

Méthodes : L'étude a été réalisée chez des travailleurs, tous secteurs confondus, qui avaient répondu préalablement à un questionnaire visant à identifier le lien entre les symptômes asthmatiques et le travail. Sur base des réponses, deux groupes de sujets ont été distingués : ceux présentant des symptômes asthmatiques au travail (SAT) et ceux ayant un asthme non aggravé au travail (ANAT). En outre, un groupe contrôle de collègues volontaires asymptomatiques exposés aux mêmes risques que les travailleurs SAT a été étudié. Cinq mesures spirométriques ont été réalisées au poste de travail à l'aide d'un spiromètre portable le premier jour de la semaine, après un congé de deux jours et l'arrêt des traitements antiasthmatiques.

Résultats : Les tests ont été réalisés chez 18 des 39 sujets SAT identifiés et 15 des 48 sujets ANAT, ainsi que chez 17 sujets contrôles asymptomatiques. Des 87 travailleurs identifiés par questionnaire, 25 n'ont pas pu être contactés, 12 n'étaient plus exposés aux risques et dans 12 autres cas l'organisation du travail n'a pas permis la réalisation des mesures. Quatre travailleurs et un seul employeur ont refusé de participer au projet. Il n'y avait pas de différences significatives entre les trois groupes de sujets étudiés en ce qui concerne l'âge, le sexe et les paramètres spirométriques pré-exposition. Des analyses ANOVA et une analyse de régression par équations d'estimation généralisées (GEE) n'ont pas décelé de modifications statistiquement significatives des paramètres spirométriques pendant l'exposition au travail dans aucun des trois groupes. Seulement un travailleur ANAT

a présenté une chute du Volume expiratoire Maximal en une seconde (VEMS) supérieure à 20% de la valeur pré-exposition.

Conclusions : Les mesures spirométriques répétées et supervisées sur les lieux de travail sont une procédure de dépistage bien acceptée qui pourrait être exécutée dans le cadre d'une surveillance médicale au sein des entreprises. Cependant, cette procédure ne devrait être utilisée que chez des travailleurs présentant une suspicion clinique élevée d'asthme lié au travail dans la mesure où le questionnaire portant sur les symptômes respiratoires au travail est très peu spécifique de l'asthme professionnel. Par ailleurs, les mesures de la spirométrie au poste de travail devraient être réalisées par du personnel paramédical spécialement formé afin d'en diminuer le coût. L'étude met en relief la nécessité de développer et valider des index de prédiction de cette affection basés sur les questionnaires.

I. INTRODUCTION & OBJECTIFS

1. L'asthme lié au travail : définitions

L'**asthme** est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires associée à une hyperréactivité bronchique et à des épisodes récurrents de sifflements respiratoires, dyspnée, oppression thoracique ou de toux. Ces épisodes sont fréquemment accompagnés d'une limitation variable du flux aérien, habituellement réversible soit spontanément soit sous l'effet du traitement [1]. Néanmoins, ces caractéristiques ne sont pas spécifiques de l'asthme et la présentation clinique de cette affection peut être très hétérogène.

Les études épidémiologiques suggèrent qu'une proportion significative (9 à 15%) de l'asthme chez l'adulte est liée à l'environnement de travail. Au sein de l'asthme lié au travail, on distingue l'**asthme professionnel** (AP) et **asthme aggravé au travail** (AAT). La Figure 1 reprend cette classification.

L'**AAT** est défini comme un asthme préexistant ou coïncident qui est aggravé par des facteurs liés au travail (irritants, allergènes aéroportés ou stimuli physiques) mais qui n'est pas causé par l'environnement de travail lui-même [2-4].

L'**AP** est un asthme apparaissant *de novo* ou la récurrence d'un asthme induit par sensibilisation immuno-allergique à l'égard de substances présentes sur le lieu de travail (AP allergique ou immunologique) ou par exposition à des irritants inhalés au travail (AP induit par irritation) sous forme de poussières, gaz, vapeurs ou fumées [2, 5, 6].

L'**AP allergique** (APA) est caractérisé par une période de latence entre la première exposition à une substance sur le lieu de travail et le développement des symptômes. Il constitue environ 80 à 90% des cas d'AP [2, 4, 6].

La période de latence, qui peut s'étendre de quelques semaines à plusieurs années, est nécessaire pour que s'installe une sensibilisation d'ordre immunologique liée à la formation

d'anticorps IgE spécifiques, bien que ce mécanisme n'ait pas encore été identifié pour tous les agents étudiés [2]. La sensibilisation se développe en général dans les deux premières années d'exposition dans le cas des agents de faible poids moléculaire (FPM) et quelques-uns de haut poids moléculaire (HPM). On a décrit des périodes beaucoup plus longues pour d'autres substances de HPM telles que les farines de céréales ou le latex [3, 7].

Une fois que la sensibilisation a eu lieu, le temps écoulé entre les expositions professionnelles et l'apparition ou l'aggravation des symptômes est variable (de quelques minutes à plusieurs heures).

Plus de 250 substances naturelles et synthétiques sont impliquées dans le développement éventuel d'un AP [8, 9] et leur nombre ne cesse de s'accroître avec le développement de nouvelles technologies industrielles. Les principaux agents incriminés sont les isocyanates, les farines de céréales, les poussières de bois, les enzymes et le latex. Ces substances sont classées en fonction de leur poids moléculaire (Tableau 1) :

- Les **agents de haut poids moléculaire (HPM)** (>10 kd) comprennent principalement des (glyco)protéines et des enzymes d'origine animale ou végétale. Elles agissent comme des antigènes complets et provoquent une sensibilisation par un mécanisme classique opérant par l'intermédiaire d'immunoglobulines E (IgE) [9, 10].

- Les **agents de faible poids moléculaire (FPM)** (≤ 10 kd) agissent pour la plupart comme des haptènes (antigènes incomplets) et on a pu démontrer une sensibilisation via un mécanisme IgE-dépendant pour quelques-uns d'entre eux seulement, tels que les anhydrides acides et certains sels de métaux. Pour d'autres, comme les isocyanates, les sels de persulfate, les acrylates ou la colophane, les mécanismes immunologiques impliqués restent mal connus [4, 9, 10].

Tableau 1. Principaux agents étiologiques responsables de l'asthme professionnel. Adapté de Malo et al. [9]

Agents étiologiques		Professions/Industries
<u>Agents de haut poids moléculaire :</u>		
Céréales, farine	Blé, seigle, orge, sarrasin	Meuniers, boulangers, pâtisseries
Latex		Travailleurs des soins de santé, techniciens de laboratoire
Enzymes	α -amylase, maxatase, alcalase, papaïne, bromélaïne, pancréatine	Production d'ingrédients de boulangerie, production de détergents, industrie pharmaceutique, industrie alimentaire
Protéines animales	Souris, rats, bovidés, fruits de mer	Travailleurs de laboratoire, éleveurs, producteurs de fruits de mer
<u>Agents de faible poids moléculaire :</u>		
Isocyanates	Toluène diisocyanate (TDI), méthylène diphényl-diisocyanate (MDI), hexaméthylène diisocyanate (HDI)	Production de polyuréthanes, industrie du plastique, isolation, peintres au pistolet
Poussières de bois	Cèdre rouge, iroko, obéché, chêne, etc.	Scieries, menuisiers, ébénistes, agents forestiers
Métaux	Chrome, nickel, cobalt, platine	Raffinerie de métal, production d'alliages métalliques, galvanoplastie, soudure
Biocides	Aldéhydes (formaldéhyde, glutaraldéhyde), ammoniums quaternaires	Travailleurs des soins de santé, nettoyeurs
Persulfates alcalins		Coiffeurs
Anhydrides d'acides	Phtalique, triméllitique, maléique, tetrachlorophthalique	Producteurs ou utilisateurs de résines époxy
Colorants réactifs	<i>Reactive black 5</i> , dérivés de la pyrazolone, vinylsulfones, rouge carmin	Travailleurs du textile, industrie alimentaire
Colophane		Soudeurs (électronique)

L'AP induit par irritation (API) survient dans le décours immédiat d'une ou plusieurs expositions, souvent accidentelles, à des doses élevées d'irritants. Parmi les agents en cause, on retrouve le chlore, l'acide chlorhydrique, l'ammoniac, l'anhydride d'ammonium, les anhydrides phtalique et trimellitique, l'ozone, etc. [2, 6, 10]. Il s'agit d'un phénomène toxique aigu dont les mécanismes physiopathologiques sont mal connus.

En 1985, Brooks a décrit la forme la plus connue de l'API, le *Reactive Airways Dysfunction Syndrome* (RADS) ou syndrome d'irritation aiguë des bronches. Quand les critères diagnostiques de ce syndrome ne sont pas remplis dans leur intégralité, on parle simplement d'asthme induit par irritation [3].

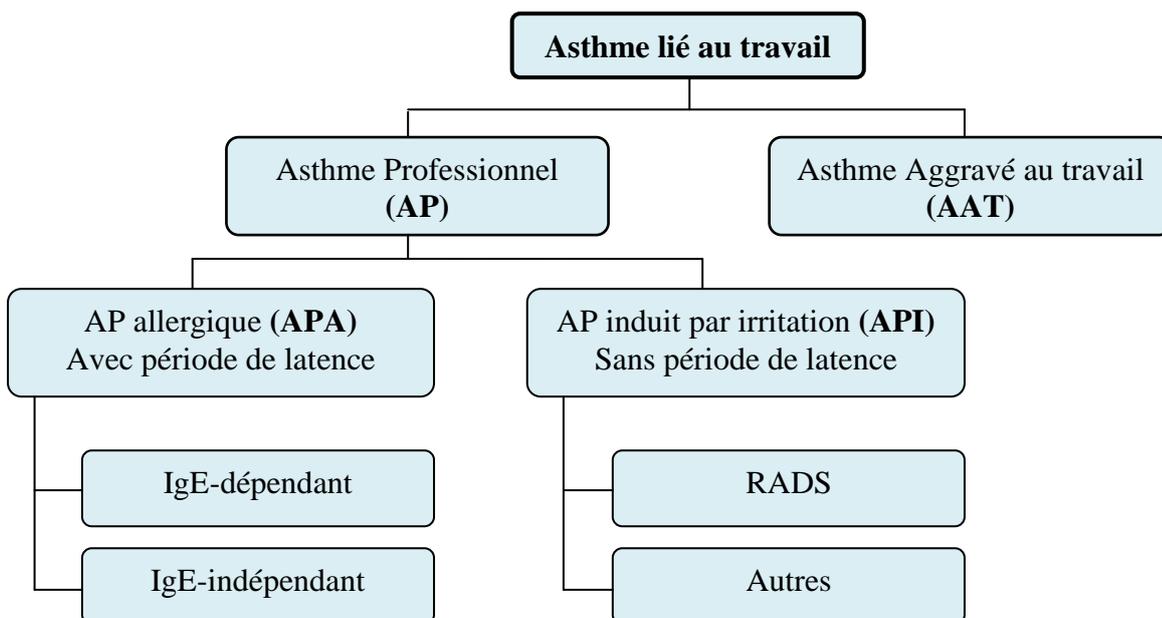


Figure 1. Types d'asthme lié au travail.

Outre les propriétés physico-chimiques et immunogènes intrinsèques des différents agents, le risque le plus important pour le développement d'un AP est le **niveau** et la **durée de l'exposition**.

Les autres facteurs de risque invoqués sont : l'atopie (pour les agents de HPM), le tabac (pour les sels de platine, les anhydrides acides,...), la rhinite allergique ou encore certains marqueurs génétiques (allèles HLA-II). Actuellement, il n'y a pas de preuves permettant d'affirmer que l'existence d'une hyperréactivité bronchique non spécifique (HBNS) constitue un facteur de risque de l'AP [11].

2. Importance du dépistage de l'AP :

2.1. Épidémiologie

L'**AP** est devenu l'affection respiratoire d'origine professionnelle la plus fréquente dans les pays industrialisés [12, 13]. Les estimations d'incidence et de prévalence peuvent varier considérablement en fonction de la méthodologie employée dans la récolte des données, de la définition utilisée pour identifier l'AP et du contexte industriel local. Les données disponibles proviennent des programmes de surveillance médicale, des études de populations ou des statistiques médico-légales [14].

On estime en général que 9 à 15% de l'asthme chez l'adulte est attribué à l'exposition professionnelle [2, 12, 15-17]

L'incidence annuelle de l'AP varie, selon les études, entre 20 et 150 nouveaux cas par million de travailleurs [12]. Une étude menée en Belgique entre 2000 et 2002, montrait une incidence de 23,5 nouveaux cas d'AP par million de travailleurs par an [18]. On trouve des valeurs semblables en France où l'incidence annuelle estimée est de 24 cas par million de travailleurs, avec une sous-déclaration de l'asthme comme maladie professionnelle (seulement 588 cas signalés en 2002) selon les données de l'INRS [19].

Très peu d'études ont évalué la fréquence de l'**AAT**. On trouve, selon les auteurs, une prévalence qui s'étend de 13% à 58% des adultes asthmatiques avec une médiane de 21,5% [3,20]. Ainsi, environ 21% des asthmatiques rapportent une exacerbation de leurs symptômes au travail.

2.2. Impact socio-économique

Puisque le traitement de choix de l'AP est l'éviction de l'exposition à l'agent causal, les conséquences économiques pour le travailleur, l'employeur et la société s'avèrent considérables [5, 21].

Une fois que le diagnostic a été établi, on peut envisager soit une mutation (mais un poste alternatif au sein de la même société n'est pas toujours disponible) soit un changement de métier en tenant compte des connaissances et aptitudes de l'individu.

De nombreuses études montrent que les travailleurs souffrant d'AP qui quittent leur travail subissent en général une **perte de revenus** non négligeable [3]. Toutefois, les résultats des études divergent quant au risque plus élevé de **chômage** par rapport aux autres adultes asthmatiques [2].

Au fil du temps, même les travailleurs qui réduisent leur exposition et restent à leur poste de travail semblent perdre des revenus [3].

Comparativement aux travailleurs écartés, le **coût du traitement** se révèle plus élevé chez les travailleurs qui restent exposés ou qui ont réduit leur exposition [3].

Des études évaluant les effets socio-économiques des travailleurs souffrant d'un AAT montrent en général des niveaux de chômage et de perte de revenus comparables à ceux qui ont un APA [22].

2.3. Pronostic

Le pronostic de l'AP dépend de l'**éviction** de l'exposition à l'agent responsable, de la **durée** de cette exposition et de la **sévérité** de l'asthme au moment du diagnostic. Il en résulte qu'un diagnostic précoce est un élément essentiel pour assurer un meilleur pronostic.

Dans l'**APA**, la persistance de l'exposition après le diagnostic entraîne une aggravation des symptômes et du déficit fonctionnel respiratoire même sous traitement.

Il existe peu de données quant aux conséquences d'une réduction de l'exposition à l'agent causal. Cette option thérapeutique semble utile dans certains cas (exposition au latex), mais pas du tout dans d'autres (exposition aux diisocyanates de toluène) [3, 4].

Les conséquences à long terme de l'AP sont variables. Chez les travailleurs écartés l'asthme s'améliore progressivement mais il est indiscutable qu'une proportion non négligeable ($\pm 30\%$) de ces patients reste asthmatique après l'éviction [23]. Ils peuvent ainsi continuer à nécessiter un traitement et à avoir une hyperréactivité bronchique non spécifique (HBNS) des années après l'éviction. Cette HBNS est associée à une inflammation chronique des voies respiratoires. Une fois installé, le processus inflammatoire peut se perpétuer par des mécanismes qui restent en grande partie méconnus [3-5, 7].

Certaines études ont estimé que seulement un tiers des travailleurs écartés guérissent de leur asthme (médiane de suivi de 31 mois). La prévalence cumulée de la persistance de l'HBNS était dans ces études de 73% et elle était significativement plus élevée pour les APA provoqués par des agents de HPM [23].

Les études rapportent de manière constante un taux de guérison de l'asthme plus élevé chez les patients qui ont une plus courte durée de leur AP avant l'instauration de mesures d'éviction.

Malgré cela, différentes études ont confirmé qu'un nombre important de travailleurs souffrant d'AP continuent à être exposés à l'agent causal après que le diagnostic ait été posé [21, 24].

En ce qui concerne l'API, les travailleurs pourraient poursuivre leur activité professionnelle si le risque d'exposition accidentelle à des irritants est réduit au minimum. Cependant, les personnes ayant présenté un RADS gardent une HBNS qui peut entraîner des exacerbations lors de l'exposition à des irritants en relation ou non avec le travail [4].

3. Méthodes diagnostiques pour le dépistage de l'AP

Il est justifié de soupçonner la présence d'un AP face à tout nouveau cas d'asthme chez l'adulte. Dans ce cas, il faut rechercher s'il existe une exposition professionnelle à des agents potentiellement astmogènes et si les symptômes asthmatiques sont en relation avec le travail, c'est-à-dire s'ils s'améliorent pendant les week-ends et/ou les jours de congé et surviennent ou s'aggravent avec le retour au travail. Cependant, l'existence d'une relation chronologique entre des symptômes d'asthme et l'exposition au travail n'est pas spécifique d'un diagnostic d'AP. Il est donc nécessaire de confirmer ce diagnostic par des méthodes objectives.

Parmi les outils de dépistage et de diagnostic de l'AP (Tableau 2) on retrouve les questionnaires respiratoires, les tests immunologiques, la mesure de l'HBNS, le monitoring des débits expiratoires de pointe (DEP), la spirométrie, les tests de provocation spécifique (TPS) et d'autres tests comme le comptage d'éosinophiles dans l'expectoration induite et la mesure du monoxyde d'azote expiré (eNO). Ces deux derniers tests permettent de détecter l'existence d'une inflammation bronchique caractéristique de l'asthme.

3.1 Questionnaires respiratoires

Même si des questionnaires visant à identifier l'asthme ont été validés, il n'y a pas de questionnaire universellement accepté et validé pour la surveillance médicale de l'AP.

La détection des symptômes nasaux (précédant fréquemment l'asthme) peut servir de « sonnette d'alarme ». En effet, les symptômes de rhinite apparaissent avant ceux de l'AP dans 20 à 68% des cas. Certains auteurs affirment que 93% des travailleurs ayant un AP rapportent au moins un symptôme nasal au poste de travail [7, 25].

Quelques études ont démontré une diminution de la sensibilité des questionnaires (symptômes non déclarés) qui pourrait être liée à différents facteurs : absence de possibilité de mutation de poste ou d'éviction sans perte de revenus ou du travail, insécurité de l'emploi dans l'entreprise, crainte des répercussions pour les travailleurs déclarant leurs symptômes, etc. [24, 26, 27]. D'autre part, certains asthmatiques ne ressentent pas d'inconfort après une chute de 20% du VEMS [28].

A l'inverse, il existe aussi la possibilité de rapporter un excès de symptômes lors du questionnaire (faux positifs) [29]. C'est pourquoi, il est recommandé de toujours associer les questionnaires à des tests objectifs dans les programmes de dépistage de l'AP.

Notons que l'examen physique est le plus souvent non contributif dans le diagnostic de l'asthme [30].

3.2 Tests immunologiques spécifiques

S'ils sont disponibles, les tests immunologiques sont utiles dans le cas de l'APA. Il s'agit de tests cutanés d'allergie et du dosage des IgE spécifiques.

On dispose de tests commerciaux pour les substances de HPM les plus fréquemment incriminées dans l'AP (latex naturel, enzymes, céréales,...) mais leurs caractéristiques varient énormément en fonction des préparations des allergènes et seulement un petit nombre de

préparations standardisées est disponible [6]. Ces tests ont des sensibilités de l'ordre de 73 à 100% et des spécificités assez variables selon les études, la spécificité moyenne se situant autour de 70% [10, 17].

En ce qui concerne les agents de FPM, il n'existe des tests immunologiques que pour une minorité de ces substances (anhydrides acides, sels de platine). Par ailleurs, les caractéristiques de ces tests sont, selon certains auteurs, sous-optimales pour une surveillance médicale dans la mesure où leur sensibilité est faible [6, 10]. Ainsi, le dosage des IgE spécifiques pour des substances comme les isocyanates et l'anhydride trimellitique, présente en général une sensibilité moyenne de 31% alors que la spécificité est assez satisfaisante (89 à 97%) [10, 17, 31].

Par ailleurs, il faut rappeler que l'existence d'une sensibilisation à l'égard d'une substance professionnelle n'implique pas nécessairement que cette substance soit réellement la cause de l'AP.

3.3 Mesure de l'HBNS

La réalisation d'un test de provocation bronchique non spécifique avec la métacholine ou l'histamine requiert une infrastructure adéquate.

L'absence d'HBNS permet raisonnablement d'exclure un AP si le test a été effectué dans le décours immédiat d'une exposition à la substance incriminée. En effet, l'HBNS diminue et peut même disparaître s'il y a eu une absence prolongée d'exposition à l'agent en cause. Néanmoins, quelques cas ont été rapportés de personnes chez qui l'HBNS était absente tant avant qu'après une réaction asthmatique induite par certaines substances de FPM.

L'existence d'une HBNS, même si elle est caractéristique de l'asthme, ne permet pas de confirmer un diagnostic d'AP. C'est pourquoi, d'autres tests sont nécessaires.

Les variations du niveau d'HBNS au travail et en dehors du travail ont des sensibilités (48 à 67%) et spécificités (54 à 78%) modérées pour le diagnostic de l'AP [7].

3.4 Monitoring des DEP

La mesure des DEP est une méthode simple, facile et peu coûteuse pour confirmer le lien entre l'exposition professionnelle et les symptômes d'asthme. Pour cela, on compare les valeurs mesurées pendant 2 semaines au travail et celles mesurées, au moins durant 2 semaines, en dehors du travail afin d'objectiver les variations du calibre bronchique induites par l'exposition professionnelle. Il est conseillé de réaliser les mesures sériées des DEP toutes les 2 heures et en absence de traitement [32].

Tout cela exige que les travailleurs soient honnêtes et qu'ils coopèrent jusqu'à la fin du monitoring puisque les résultats dépendent de l'effort musculaire et de la motivation des personnes pour effectuer les mesures sur de longues périodes [29]. Devoir écarter le travailleur de son poste pendant au moins 2 semaines représente une autre difficulté.

La sensibilité du monitoring des DEP varie, selon les études, entre 70 et 86% par comparaison aux tests de provocation spécifique (TPS) et leur spécificité entre 74 et 94% [7, 10, 33].

Ces mesures ne permettent pas d'identifier formellement l'agent responsable de l'AP et ne sont pas exemptes de risques. En effet, l'exposition peut entraîner des réactions asthmatiques sévères en dehors de toute surveillance médicale.

L'interprétation des enregistrements des DEP n'est pas standardisée. Elle se réalise habituellement de façon qualitative, par interprétation visuelle des graphiques, nécessitant donc des observateurs expérimentés. Des analyses quantitatives des résultats ont été proposées mais elles se sont avérées moins sensibles et moins spécifiques.

L'association de mesures de l'HBNS au monitoring des DEP ne modifie pas de manière utile le rendement diagnostique de ce dernier [5, 10].

L'enregistrement des DEP dans le diagnostic de l'AP est particulièrement utile si on ne dispose pas de l'infrastructure nécessaire pour réaliser des TPS ou si l'exposition ne peut pas être reproduite en laboratoire en raison de la complexité des procédés utilisés. En outre, le monitoring des DEP peut être utile si aucun agent potentiellement sensibilisant n'a pu être identifié au poste de travail ou au contraire, quand le travailleur est exposé à plusieurs agents pouvant induire un AP.

3.5 Spirométrie

L'obstruction des voies respiratoires n'est pas spécifique de l'asthme. A l'inverse, un test spirométrique normal n'exclut pas cette affection.

Différentes études ont montré que la spirométrie réalisée avant et après le travail n'as pas une sensibilité suffisante pour détecter un AP [5, 7, 10].

Tout comme la mesure des DEP, ce test ne permet cependant pas d'identifier l'agent spécifiquement responsable de l'AP. On admet généralement qu'une diminution de plus de 20% du VEMS au travail démontre l'existence d'un AP en l'absence de variations spontanées du VEMS en dehors du milieu professionnel [10].

3.6 TPS en laboratoire

Le TPS reste la méthode la plus fiable pour démontrer l'existence d'un AP mais il nécessite une infrastructure spécialisée et n'est donc pas toujours facilement réalisable [10, 34]. Il faut aussi tenir compte de ses limites et respecter certains impératifs méthodologiques sécuritaires afin d'éviter des risques pour les personnes testées.

Le TPS permet d'objectiver de manière directe la relation de causalité entre l'exposition à un agent professionnel et l'apparition d'une réaction asthmatique en reproduisant cette exposition de façon contrôlée en laboratoire. Le test est positif si l'on observe une diminution du VEMS de plus de 20% par rapport à la valeur pré-exposition en l'absence de variations significatives du VEMS lors d'un test de contrôle.

Cette méthode peut avoir des résultats faussement négatifs lorsqu'elle n'est pas réalisée avec la substance responsable de l'AP, difficulté que l'on peut rencontrer quand le travailleur est exposé à plusieurs agents sur le lieu de travail et lorsque le sujet n'a plus été exposé depuis longtemps à la substance incriminée. En effet, la réactivité bronchique spécifique à l'égard de l'agent sensibilisant diminue après arrêt de l'exposition. Ainsi, il est proposé une durée d'au moins 4 heures d'exposition durant les TPS avant de pouvoir exclure un diagnostic d'AP. Dans ces cas, une augmentation de l'HBNS et/ou du taux d'éosinophiles dans l'expectoration au décours d'un TPS qui n'a pas entraîné de diminution du VEMS peut constituer un indicateur plus sensible et plus précoce pour diagnostiquer un AP [35].

Des résultats faussement positifs peuvent survenir, notamment dans les cas de réactions asthmatiques immédiates, quand celles-ci résultent d'un effet irritant non spécifique de l'agent professionnel et non d'une sensibilisation spécifique à cet agent. Vérifier l'absence de variations significatives du VEMS lors d'un « test contrôle » est donc nécessaire pour distinguer ces deux types de réactions.

3.7 Tests de provocation au poste de travail

Afin de confirmer le diagnostic lorsque les résultats de l'enregistrement des DEP sont suggestifs de l'existence d'un asthme professionnel, certains auteurs [5] ont suggéré la réalisation de mesures répétées du VEMS au poste de travail. Ces mesures spirométriques au poste de travail sous la supervision d'un technicien, permettraient en effet d'éviter certains

des inconvénients du monitoring des DEP effectués par les travailleurs eux-mêmes. Elles constituent un véritable test de provocation au poste de travail et devraient être envisagées lorsque les TPS en laboratoire ne peuvent être réalisés de manière fiable, comme on l'a déjà énoncé dans le cas du monitoring des DEP.

Il est cependant difficile de réaliser ces mesures spirométriques sériées dans la pratique, entre autres choses parce que l'on doit toujours obtenir l'accord de l'employeur et parce qu'elles sont nettement plus coûteuses en terme de personnel nécessaire à la supervision que les TPS réalisés en laboratoire.

3.8 Mesures de l'inflammation bronchique

L'inflammation bronchique est une caractéristique de l'asthme. Parmi les tests qui permettent de détecter cette inflammation, on retrouve le comptage des éosinophiles dans l'expectoration induite et la mesure du eNO.

Les expectorations induites sont obtenues par inhalation de solutions salées hypertoniques et le comptage des éosinophiles permet de détecter une réponse bronchique spécifique à l'égard des allergènes courants et des agents professionnels sensibilisants.

La comparaison du taux d'éosinophiles au travail et en dehors du travail est peu sensible (52 à 65%) mais spécifique (75 à 80%) dans le diagnostic de l'AP [36]. Cette technique présente néanmoins certains inconvénients : l'échantillon nécessite un traitement d'une durée d'environ deux heures et celui-ci doit être réalisé dans les deux heures suivant l'induction. En outre, l'induction de l'expectoration peut provoquer un bronchospasme et environ 25% des sujets ne peuvent pas fournir un échantillon d'expectoration analysable.

Le dosage du eNO est une technique simple et non invasive permettant d'évaluer le niveau d'inflammation éosinophilique des voies aériennes avec une sensibilité de 85 à 88% et une spécificité variant de 79 à 90% [37]. Cette mesure peut donc être un complément utile

pour le diagnostic et le suivi de l'asthme en tenant compte des facteurs confondants tels que l'atopie, le tabagisme et le traitement par stéroïdes inhalés [37, 38]. La faisabilité et la validité des mesures du eNO au travail ont été cependant peu évaluées dans le dépistage de l'AP. Certaines études montrent que sa sensibilité ainsi que sa spécificité sont nettement inférieures à l'analyse des expectorations [39].

Tableau 2. Tableau comparatif des différents moyens diagnostique de l'AP. Adapté de Chang-Yeung et al. [5]

Méthode	Avantages	Sens	Spécif	Désavantages
Questionnaires	Simple	++	-	Sensibles mais peu spécifiques
Tests Immunologiques	Simple	++	Variable	<ul style="list-style-type: none"> • Seulement pour les agents de HPM et certains de FPM • Non standardisés pour la plupart des allergènes professionnels • Identifient la sensibilisation, pas la maladie
HBNS	± simple	++	-	<ul style="list-style-type: none"> • Pas spécifique de l'asthme ou de l'AP • Un test négatif n'exclut pas un AP si longue absence du travail
Monitoring des DEP	± simple et bon marché	±	+	<ul style="list-style-type: none"> • Requier la collaboration et l'honnêteté du travailleur • Nécessite 2 semaines au travail et 2 semaines hors du travail • Absence de méthode standardisée pour interpréter les résultats
Mesure du VEMS avant et après le travail	Simple et bon marché	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • Très faible sensibilité
TPS en laboratoire	Confirmation si test positif	++	++	<ul style="list-style-type: none"> • Possibilité de résultats faussement négatifs • Méthode coûteuse • Peu de centres de référence
TPS au poste de travail	Diagnostic d'exclusion si négatif dans des conditions habituelles de travail	?	?	<ul style="list-style-type: none"> • Possibilité de réactions non-spécifiques • Requier la collaboration de l'employeur • Méthode très coûteuse

HBNS : Hyperréactivité Bronchique Non Spécifique ; DEP : Débits Expiratoires de Pointe ; VEMS : Volume Expiratoire Maximal en 1 Seconde ; TPS : Tests de Provocation Spécifique ; HPM : Haut Poids Moléculaire ; FPM : Faible Poids Moléculaire.

4. Efficacité du dépistage de l'AP

Outre la prévention primaire, le taux de prévalence et d'incidence de l'AP rend nécessaire la mise en place de stratégies de prévention secondaire. Une surveillance de santé efficace dans la détection précoce d'un AP devrait permettre d'intervenir plus rapidement afin d'éviter la progression de la maladie. Comme expliqué précédemment, un diagnostic et une éviction précoces améliorent nettement le pronostic de la maladie. Ce type de surveillance ne concerne bien entendu pas l'API.

En pratique, les programmes de surveillance se sont avérés plus efficaces [6, 40, 41] :

- si l'incidence d'AP est élevée,
- si l'on dispose d'outils de dépistage permettant de réaliser un diagnostic précoce et
- si une éviction rapide des travailleurs sensibilisés est possible.

En ce qui concerne l'**incidence de l'AP**, un modèle mathématique visant à déterminer les coûts et les bénéfices d'une surveillance médicale de l'AP provoqué par l'exposition aux isocyanates [42] a démontré un ratio coût-efficacité favorable du point de vue des dépenses sociales quand le taux annuel de sensibilisation est $\geq 1,1\%$ et un ratio favorable pour les dépenses incombant à l'employeur quand ce taux est $\geq 1,9\%$.

Dans les programmes de surveillance, il faut aussi tenir compte du **niveau de participation** des travailleurs qui est certainement plus important s'il existe la possibilité de réaliser des changements de poste de travail et de modifier les expositions sans subir une perte de revenus [24, 26, 27].

Quant aux **outils de dépistage** permettant de réaliser un diagnostic précoce, une des plus grandes difficultés est que les tests ne sont pas tous validés ni standardisés, leurs sensibilités et spécificités respectives sont différentes et la démarche diagnostique varie d'un agent sensibilisant à l'autre.

Le manque de spécificité des questionnaires respiratoires a déjà été discuté plus haut. Dans une étude réalisée chez plus de 2.000 boulangers en Grande-Bretagne, seulement environ 20% des sujets identifiés par questionnaire comme ayant des symptômes respiratoires au travail avaient des IgE spécifiques positives pour la farine et/ou l'alpha-amylase fongique qui est un additif des farines [27]. D'un autre côté, certaines études ont démontré une diminution de la sensibilité des questionnaires dans les programmes de surveillance de l'AP par rapport aux études épidémiologiques [26, 27]. C'est pourquoi, les questionnaires doivent toujours être utilisés en association avec des tests objectifs dans les programmes de dépistage.

Les mesures spirométriques isolées sont très peu sensibles dans le diagnostic de l'asthme chez les travailleurs, surtout en absence de symptômes ou d'exposition à l'agent sensibilisant et en cas de traitement bronchodilatateur. La réalisation d'une spirométrie avant et après la journée de travail n'a pas non plus une très bonne sensibilité diagnostique (environ 22%), même si sa spécificité est plus élevée (90%) [43], mais la validité de ce type de mesure n'a jamais été évaluée dans un programme de dépistage.

Certaines études ont mis en évidence que la mesure ponctuelle de la spirométrie n'ajoute aucun bénéfice supplémentaire à l'histoire clinique dans l'identification des travailleurs avec un possible AP [24, 44]. D'autres auteurs ont comparé les résultats spirométriques avec ceux de la mesure du eNO et ont montré que les données apportées par chacun des tests étaient complémentaires dans l'identification de l'asthme [38].

L'utilité de la surveillance de santé basée sur des tests immunologiques spécifiques pour prédire l'évolution vers un AP a été mise en évidence dans le cas de l'exposition professionnelle aux anhydrides acides. Sur une période de cinq ans de suivi, 56% des travailleurs sensibilisés (IgE positives) et 0.6% des non sensibilisés (IgE négatives) ont développé un AP. Les tests montraient une basse sensibilité, mais les valeurs prédictives étaient assez élevées (valeur prédictive positive (VPP) : 90%, valeur prédictive négative

(VPN) : 94%) [31]. Des conclusions similaires ont été rapportées dans le cas d'exposition aux sels de platine, où l'existence d'un test cutané positif montrait une haute VPP pour le développement de l'AP lorsque l'exposition au travail était poursuivie [45]. En ce qui concerne l'AP développé au sein du personnel exposé aux animaux de laboratoire, la surveillance médicale basée sur des tests immunologiques permet de détecter précocement la sensibilisation des travailleurs qui survient dans la plupart des cas durant les 2 à 4 premières années d'exposition [46].

Dans la littérature, on trouve quelques exemples de **programmes de surveillance** qui se sont avérés efficaces.

C'est le cas des programmes établis dans l'industrie des détergents contenant des enzymes qui ont entraîné une nette diminution des cas d'AP et de la sensibilisation immunologique à ces enzymes. Ces programmes étaient basés sur des questionnaires respiratoires périodiques, des spirométries et des tests cutanés d'allergie associés à des contrôles de l'exposition et, parfois, à des changements dans les techniques de production [47].

Suite à l'instauration d'un programme de surveillance basée sur l'histoire clinique et sur des tests immunologiques, une réduction de l'incidence de sensibilisation et de développement d'un AP a été aussi documentée dans une grande partie des établissements du secteur boulanger au Royaume Uni. En effet, sur une période de 10 ans, le nombre de nouveaux cas de sensibilisation symptomatique est passé de 2.085 à 405 par million d'employés par an [48].

Un modèle de simulation visant à évaluer quantitativement l'impact sur la santé de quatre stratégies d'intervention différentes chez les boulangers a également montré une diminution de l'incidence de nouveaux cas de travailleurs sensibilisés et/ou symptomatiques.

Les résultats - variables en fonction de l'intervention considérée - sont meilleurs chez les travailleurs qui ont un risque plus haut de sensibilisation [49].

L'évaluation rétrospective des résultats d'une surveillance de santé établie au Canada sur un suivi de dix ans chez les travailleurs exposés aux isocyanates a montré aussi l'efficacité de ce type de programmes. Une augmentation des demandes d'indemnisation pour AP provoqué par les isocyanates a eu lieu au début du programme de surveillance (probablement à cause d'un plus grand nombre de cas dépistés) et fut suivie d'une importante diminution au cours des années suivantes, alors que cette diminution n'a pas été observée pour les AP provoqués par d'autres agents [40].

En ce qui concerne le **timing des tests**, le dépistage sera plus efficace s'il est réalisé pendant les premières années d'exposition. C'est en effet à ce moment que l'incidence de sensibilisation est la plus élevée. Il n'y a pas de données montrant quelle est la fréquence du monitoring la plus efficace [3, 10].

La possibilité d'une **éviction rapide** de l'exposition du travailleur sensibilisé constitue un autre facteur important dans l'efficacité de la surveillance médicale [41, 42]. Plusieurs études mettent en évidence de meilleurs résultats cliniques chez les travailleurs écartés par rapport à ceux qui ne le sont pas ou ceux qui ont une éviction tardive de l'exposition [3, 45].

Une étude récente a comparé la sévérité de l'AP dû aux isocyanates chez des travailleurs identifiés par un programme de surveillance et d'autres diagnostiqués en dehors d'un programme de surveillance. La stratégie de dépistage incluait un questionnaire et la mesure de l'HBNS, le diagnostic final d'AP étant confirmé par des TPS en laboratoire. Les travailleurs dépistés par le programme de surveillance médicale avaient un asthme moins sévère au moment du diagnostic et deux ans après l'éviction de l'exposition que les travailleurs diagnostiqués en dehors d'un programme de surveillance. Sur deux ans de suivi, la rémission clinique était de 34% dans le premier groupe et de 16% dans le deuxième [50].

Malgré cela, différentes études ont pu vérifier que les interventions proposées chez les personnes sensibilisées ou diagnostiquées comme ayant un AP n'ont pas toujours un suivi adéquat. Ainsi, au sein d'un programme de surveillance de mécaniciens exposés à des isocyanates (réalisé dans environ 400 garages de Grande-Bretagne), 5 des 8 travailleurs ayant eu un diagnostic d'AP occupaient le même poste de travail une année après le diagnostic [24].

Dans les programmes de surveillance, il faut également tenir compte du **coût** des procédures utilisées, du temps de travail perdu pendant l'application des tests aux travailleurs et aussi du temps et du coût requis pour une évaluation diagnostique plus approfondie si elle s'avère nécessaire. Le modèle mathématique de Wild et al [42], cherchant à déterminer les coûts et les bénéfices d'une surveillance médicale de l'AP provoqué par l'exposition aux isocyanates a montré que la plupart des coûts résultent de l'incapacité pour maladie des travailleurs affectés. Le ratio coût-efficacité était favorable, sauf pour les dépenses incombant à l'employeur. Parmi les paramètres d'inclusion utilisés, figurent le temps nécessaire pour établir le diagnostic (avec et sans surveillance) et la progression de la maladie (avec ou sans écartement de l'exposition).

L'efficacité réelle de la surveillance médicale pour l'AP en vue d'améliorer les altérations fonctionnelles et les conséquences financières reste pourtant encore peu démontrée. En effet, les programmes de surveillance de santé étant souvent combinés avec d'autres mesures d'hygiène au travail et d'éducation des travailleurs, il est difficile de déterminer leur contribution réelle à l'amélioration des résultats. Il est également difficile d'établir quelle composante du programme de surveillance est plus efficace par rapport aux autres et quelle est la périodicité optimale des tests objectifs [3].

5. Objectifs de l'étude

Les données disponibles concernant la fréquence, l'impact de l'AP en termes de santé et ses conséquences socio-économiques justifient donc pleinement l'instauration de programmes de dépistage précoce de l'AP. Malheureusement, l'identification de cette affection reste un problème complexe car nous ne disposons pas d'un test simple qui permette de poser le diagnostic avec un degré de certitude suffisant. Le TPS en laboratoire reste la méthode la plus fiable mais nécessite une infrastructure spécialisée et n'est pas aisément réalisable.

L'objectif de notre étude est d'évaluer la faisabilité et l'utilité d'une stratégie de dépistage basée sur des mesures répétées et supervisées de la spirométrie au poste de travail chez des travailleurs rapportant des symptômes asthmatiques au travail lors d'un questionnaire complété durant l'examen périodique de Médecine du Travail.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Population

L'étude a été réalisée chez des travailleurs qui avaient répondu préalablement à un questionnaire validé et standardisé adapté du questionnaire utilisé dans l'étude *European Respiratory Health Survey* [51] visant à identifier la présence des symptômes respiratoires liés au travail.

Les questionnaires avaient été distribués aux travailleurs employés dans différents secteurs d'activité lors des consultations périodiques de Médecine du Travail entre le 1^{er} octobre 2008 et le 14 juillet 2009. Ces consultations avaient lieu en entreprise, dans des centres de Médecine du Travail et dans des cars. Une randomisation a permis de sélectionner les journées durant lesquelles les questionnaires ont été administrés. Etaient exclus de l'enquête : les stagiaires, les travailleurs se présentant pour un examen d'embauche, ainsi que les travailleurs illettrés ou n'ayant pas une connaissance suffisante de la langue française.

Le projet de recherche a été approuvé par le Comité d'Éthique des Cliniques Universitaires de Mont-Godinne. Les travailleurs ont participé à l'enquête sur base volontaire, après avoir reçu une information détaillée et signé une formule de consentement.

L'existence d'un asthme était définie par une réponse positive à la question « *Un médecin vous a-t-il dit que vous avez de l'asthme ou de la bronchite asthmatique?* ». Sur base des réponses au questionnaire portant sur les symptômes asthmatiques au poste de travail, deux groupes de sujets ont été distingués (Figure 2) :

1. **Groupe SAT** : travailleurs rapportant des symptômes asthmatiques au travail.

Dans le cadre de cette partie de l'étude, seuls les sifflements respiratoires (*wheezing*) au travail ont été pris en considération dans la mesure où les sifflements constituent le symptôme le plus spécifique de l'AP [52].

2. **Groupe ANAT** : travailleurs asthmatiques ne présentant pas de symptômes asthmatiques au travail.

Pour le groupe SAT, la récolte des données s'est déroulée du 1^{er} octobre 2008 au 14 juillet 2009. Un total de 1.029 questionnaires ont été reçus sur 1.073 personnes retenues comme éligibles (taux de participation de 95,9%). Parmi ces 1.029 travailleurs, 39 rapportaient des sifflements respiratoires pendant l'exposition professionnelle (3,8%).

Les sujets ayant un ANAT, ont été identifiés parmi les travailleurs ayant participé à l'enquête entre le 8 janvier 2009 et le 14 juillet 2009. Parmi les 689 personnes éligibles durant cette période, 679 ont complété le questionnaire (taux de participation de 98,5%). Parmi ceux-ci, 48 travailleurs asthmatiques n'ayant pas de symptômes aggravés au travail ont été identifiés (7%).

En outre, un **groupe contrôle** incluant des collègues volontaires asymptomatiques travaillant dans les mêmes entreprises que les travailleurs présentant des SAT a été étudié. La participation de ces volontaires était sollicitée lors de la réalisation des tests sur les lieux de travail après s'être assuré qu'ils ne présentaient aucun symptôme respiratoire.

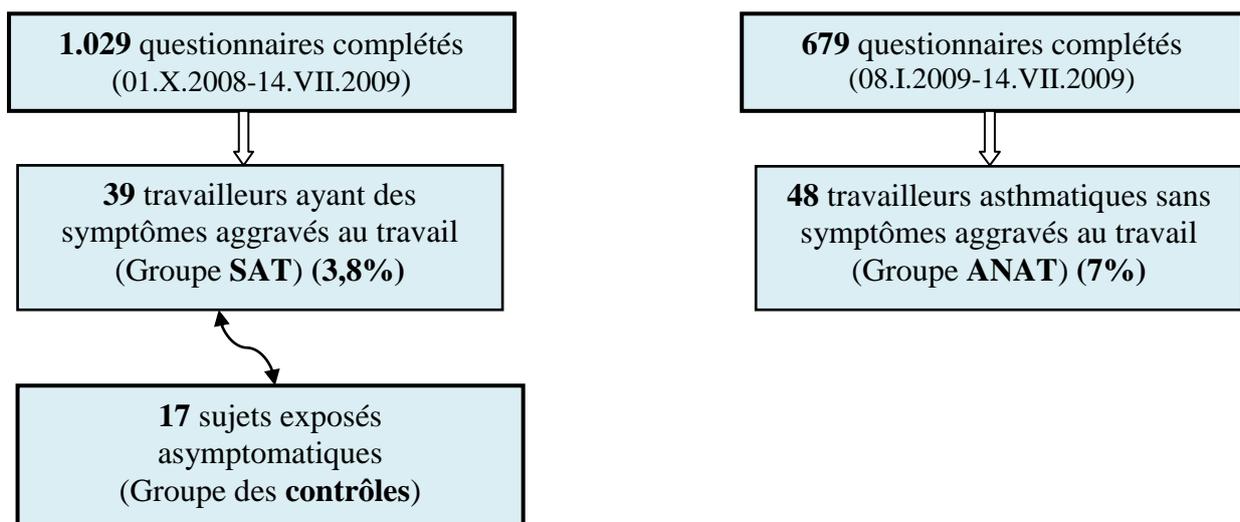


Fig. 2. Représentation schématique du recrutement des patients inclus dans l'étude

Une fois que le travailleur donnait son accord pour participer à l'étude, l'autorisation d'effectuer les mesures était demandée à l'employeur en précisant que le travailleur était sélectionné de façon aléatoire sur base du questionnaire. Le médecin du travail en charge de l'entreprise était également informé de l'étude.

Les données recueillies lors de la réalisation des tests sont restées strictement confidentielles vis-à-vis de l'employeur. Les résultats des spirométries pouvaient être transmis au médecin traitant ou spécialiste à la demande du travailleur.

Chaque participant recevait une information concernant les objectifs et les procédures de l'étude et était invité à signer un formulaire de consentement éclairé.

2. Tests de provocation au poste de travail

La relation entre les symptômes respiratoires et l'environnement professionnel a été évaluée de manière objective par des mesures spirométriques au poste de travail réalisées à l'aide d'un spiromètre portable (Spirobank A23, MIR, Rome, Italie) selon les recommandations internationales [53, 54]. Ces mesures ont été effectuées par les auteurs, deux candidats spécialistes en médecine du travail, qui avaient au préalable bénéficié d'une formation à la pratique de la spirométrie au sein du laboratoire de Fonction Respiratoire du Centre Hospitalier Universitaire de Mont-Godinne.

La capacité vitale forcée (CVF), le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS), le rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF), le débit expiratoire maximal entre le 25% et 75% de la CVF ($DEM_{25-75\%}$) ont été obtenus lors d'une manœuvre d'expiration forcée. Au moins trois manœuvres d'expiration forcée ont été réalisées à chaque mesure et les meilleures valeurs de la CVF, du VEMS, du VEMS/CVF et du $DEM_{25-75\%}$ ont été retenues pour l'analyse des résultats.

A chaque mesure, on demandait aux personnes testées d'évaluer leur difficulté respiratoire de 0 (aucune difficulté) à 10 (difficulté maximale supportable) sur base d'une échelle de Borg modifiée [55].

Il était demandé aux travailleurs asthmatiques d'arrêter la prise de β -mimétiques inhalés à courte durée d'action 8 heures avant le début des tests. Les β -mimétiques à longue durée d'action seuls ou combinés avec des corticoïdes inhalés devaient être interrompus 48h (idéalement 72h) avant la réalisation des tests. Les corticoïdes administrés seuls et les antihistaminiques ne devaient pas être interrompus.

Les tests au poste de travail étaient effectués après au moins 2 jours d'éloignement de l'ambiance professionnelle habituelle, en général un lundi. Les mesures spirométriques étaient réalisées avant l'exposition au poste de travail et ensuite à intervalles réguliers au cours de la journée de travail (idéalement toutes les deux heures) avec un total de cinq mesures.

3. Analyse statistique

Les données qualitatives sont présentées sous forme de pourcentages et les variables quantitatives par leur moyenne \pm déviation-standard.

Chacun des paramètres spirométriques (VEMS, CVF, VEMS/CVF et DEM_{25-75%}) a été analysé de la façon suivante :

1. Analyse de variance à 1 critère sur mesures répétées (*One-way ANOVA*) prenant en compte le temps (critère apparié), et ce indépendamment pour chacun des 3 groupes ;
2. Analyse de variance à 2 critères sur mesures répétées (*Two-way ANOVA*) prenant en compte le groupe (critère non apparié) et le temps (critère apparié) ;
3. Analyse de régression des mesures répétées par équations d'estimation généralisées (*Generalized Estimating Equations, GEE*) [56, 57] de toutes les mesures d'un paramètre en fonction du groupe, du tabagisme éventuel, du sexe, de l'âge, de la taille

et du temps de la mesure ; la matrice de corrélation utilisée étant du type échangeable (*exchangeable working correlation matrix*), c'est-à-dire en supposant que la corrélation interne entre les mesures d'un paramètre est homogène d'un patient à l'autre.

Tous les tests statistiques sont bilatéraux (*two-tailed*). Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS version 15.0 (SPSS Inc, Chicago, Ill, USA).

III. RÉSULTATS

1. Faisabilité

Parmi les 39 sujets SAT éligibles 19 ont accepté de participer à notre étude (Fig. 3). Vingt sujets n'ont pas participé pour diverses raisons reprises dans le Tableau 3. Un travailleur qui avait accepté de participer à l'étude a refusé d'achever les mesures spirométriques et ses résultats n'ont pas pu être pris en compte.

Un groupe contrôle de 17 collègues volontaires asymptomatiques a été recruté lors de la réalisation des tests spirométriques chez les sujets SAT dans leurs entreprises.

Un total de 48 travailleurs ayant un ANAT a été identifié. Parmi eux, 15 tests ont été réalisés. Les motifs de refus sont repris dans le Tableau 3.

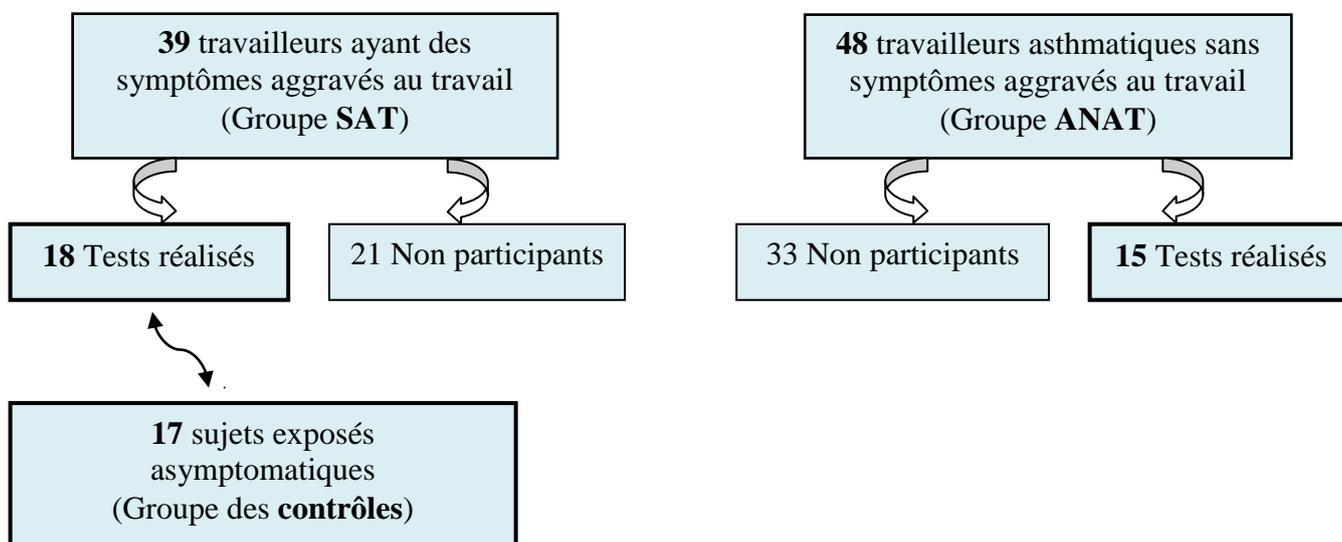


Fig. 3. Représentation schématisée des patients participants à l'étude

Le taux de tests réalisés est de 18/39 (46%) dans le groupe SAT et 15/48 (33%) dans le groupe ANAT. Les mesures spirométriques n'ont pas pu être réalisées chez 21 travailleurs

avec SAT et chez 33 ANAT, dans la majorité des cas parce qu'ils n'ont pas pu être contactés par téléphone (n=25). D'autres raisons étaient : la cessation de l'exposition au même poste de travail qu'ils avaient lors de la réalisation du questionnaire (n=12) et une organisation et/ou des horaires de travail ne permettant pas d'effectuer les mesures (n=12). Ce fut le cas pour des aide-ménagères travaillant chez plusieurs clients sur une même journée ou pour des opérateurs affectés à une chaîne de production ne pouvant être interrompue toutes les deux heures. Les refus des employeurs et des travailleurs ont été peu nombreux. Seulement un employeur a refusé son accord à la réalisation des tests sur le lieu de travail. Trois des quatre travailleurs qui n'ont pas effectué les mesures sériées au travail n'ont pas donné le motif de leur refus et le quatrième a invoqué des raisons liées à une récente promotion au sein de l'entreprise.

Tableau 3. Causes de non-participation à l'étude au poste de travail

Sujets ayant des symptômes asthmatiques au travail (SAT) (n = 21)	Sujets ayant un asthme non aggravé au travail (ANAT) (n = 33)
*Sujets n'ayant pu être contactés (3) *Travailleurs n'étant plus exposés : -Changement d'emploi (8) -Absence de longue durée (2) *Organisation et/ou horaires de travail incompatible avec la réalisation des tests (5) *Refus de l'employeur (1) *Refus du travailleur (2)	*Sujets n'ayant pu être contactés (22) *Travailleurs n'étant plus exposés : -Changement d'emploi (1) -Absence de longue durée (1) *Organisation et/ou horaires de travail incompatible avec la réalisation des tests (7) *Refus de l'employeur (0) *Refus du travailleur (2)

Bien entendu, les mesures spirométriques n'ont pas toujours pu être réalisées précisément toutes les deux heures étant donné les contraintes professionnelles des sujets (appels d'urgence, activité en cours à terminer,...).

2. Mesures spirométriques au poste de travail

2.1. Caractéristiques des sujets

Les caractéristiques cliniques et démographiques des travailleurs participants et non participants ayant des symptômes aggravés au travail sont présentées dans le Tableau 4. Les deux groupes sont semblables quant au sexe, à l'âge, au tabagisme, à la durée de l'emploi actuel, au contrôle de l'asthme et au type des symptômes respiratoires liés au travail. Les travailleurs participants à l'étude avaient néanmoins un niveau d'éducation significativement plus élevé que les non participants.

Le Tableau 5 résume les caractéristiques cliniques et démographiques des trois groupes de sujets qui ont participé à l'étude. Au moment des tests spirométriques, tous les sujets ayant un ANAT avaient un traitement antiasthmatique. Un diagnostic d'asthme avait été posé par un médecin chez sept des 18 sujets avec des SAT (39%) et six d'entre eux suivaient un traitement antiasthmatique. Deux sujets contrôles rapportaient un diagnostic d'asthme réalisé pendant leur enfance mais ne ressentaient pas de symptômes et ne prenaient aucun traitement lors de l'étude. La proportion de fumeurs était significativement plus élevée parmi les sujets SAT (61%) que parmi ceux du groupe ANAT (13%) et du groupe des contrôles asymptomatiques (24%).

Il n'y avait pas de différences significatives entre les trois groupes en ce qui concerne l'âge, le sexe et les paramètres spirométriques pré-exposition, même si on remarque une tendance vers des valeurs plus basses du rapport de Tiffeneau et du DEM_{25-75%} chez les travailleurs du groupe des SAT et des ANAT par rapport aux valeurs trouvées dans le groupe des contrôles asymptomatiques.

Tableau 4. Comparaison des sujets participants et non-participants ayant des symptômes asthmatiques au travail (SAT).

Caractéristiques cliniques et démographiques	Sujets ayant des symptômes asthmatiques au travail (n = 39)		Valeur de p
	Non participants (n = 20*) n (%)	Participants (n = 18) n (%)	
Sexe (masculin)	12 (60)	11 (61)	NS
Age (années) **	37±12	39 ± 10	NS
Fumeur	15 (75)	11 (61)	NS
Niveau d'éducation			0,009
≤ 6 ans	5 (24)	0 (0)	
≤ 9 ans	7 (33)	1 (10)	
≤ 12 ans	5 (24)	9 (90)	
> 12 ans	0 (0)	0 (0)	
Durée du poste actuel (mois) **	91 ± 02	120 ± 107	NS
Statut ouvrier	14 (82)	9 (53)	NS
Indice de Masse Corporel **	26 ± 6	28 ± 6	NS
Bronchite chronique	9 (47)	4 (24)	NS
Asthme actuel †	9 (43)	9 (50)	NS
Asthme préexistant au poste de travail actuel	7 (33)	8 (44)	NS
Traitement de l'asthme :	7 (35)	6 (33)	NS
-Bronchodilatateur à courte durée d'action	3 (60)	2 (50)	NS
-Bronchodilatateur à courte durée d'action ≥1x/jour	2 (40)	2 (50)	NS
-Corticostéroïdes inhalés	2 (40)	2 (50)	NS
-Asthme non contrôlé (score TCA ≤19)	5 (62)	6 (66)	NS
-NO expiré, ppb **	37 ± 43	21 ± 19	NS
Symptômes d'asthme liés au travail :			
-Sifflements	20 (100)	18 (100)	NS
-Oppression thoracique	9 (45)	8 (44)	NS
-Dyspnée	11 (55)	7 (39)	NS
-Toux	15 (79)	15 (83)	NS
- ≥2 symptômes	17 (85)	16 (89)	NS
-Amélioration en dehors du travail	11 (58)	8 (47)	NS
-Attribution à une substance spécifique	0	0	

* Un sujet non analysable

** Exprimé en moyenne ± DS

† Asthme actuel définie par le patient ou par un médecin comme un asthme associé à un sifflement dans les 12 derniers mois ou l'usage actuel de traitement antiasthmatique

TCA : test de contrôle de l'asthme

Tableau 5. Caractéristiques démographiques et cliniques des sujets participants aux tests de provocation sur le lieu de travail

Caractéristiques	Sujets contrôles (n = 17)	Symptômes asthmatiques au travail (SAT) (n = 18)	Asthmatiques non-aggravés au travail (ANAT) (n = 15)	Valeur de <i>p</i>
Sexe (masculin) §	12 (71)	11 (61)	8 (53)	NS
Age (années) *	37 (9)	39 (10)	39 (10)	NS
Fumeur §	4 (24)	11 (61)	2 (13)	0.02
Diagnostic d'Asthme §	2 (12)	7 (39)	15 (100)	<0.001
Traitement antiasthmatique §	0 (0)	6 (33)	8 (53)	<0.001
CVF (% prédite) *	107 ± 12	111 ± 19	113 ± 12	NS
VEMS (%prédite) *	101 ± 12	100 ± 15	99 ± 10	NS
VEMS/CVF (%prédite) *	98 ± 6	94 ± 7	91 ± 9	NS
DEM₂₅₋₇₅ (% prédite) *	85 ± 24	79 ± 19	71 ± 21	NS

§ n (%)

* Exprimé en moyenne ± DS

CVF: Capacité Vitale Forcée; VEMS : Volume Expiratoire Maximal en 1 Seconde ; VEMS/CVF : rapport de Tiffeneau ; DEM_{25-75%} : Débit Expiratoire Maximal entre 25% et 75% de la CVF

Les professions des travailleurs participants à l'étude sont reprises dans le Tableau 6. Nous n'avons pas analysé en détail les procédés de travail ou les substances utilisées par les travailleurs lors de l'exécution de leurs tâches. Quelques-unes des activités trouvées coïncident avec celles qui sont associées en général à une plus grande incidence de l'AP [9] (menuiserie, soins de santé, techniciens de laboratoire, peinture, nettoyage, mécanique automobile,...), d'autres le sont moins (administratifs, éducateurs, professeurs, ingénieurs,...).

Les conditions de travail lors de la réalisation des tests spirométriques étaient les conditions habituelles selon les travailleurs participants. Six sujets du groupe des SAT n'ont pas eu de collègues contrôles volontaires à leur poste de travail ; soit parce qu'ils travaillaient seuls (3 cas), soit par refus des collègues. La perte de temps de travail, la crainte de réactions défavorables de la part de l'employeur ou le simple désintérêt étaient les raisons motivant ces refus.

Tableau 6. Liste des postes de travail des sujets participants

Sujets ayant des symptômes asthmatiques au travail (SAT) (n = 18)	Sujets contrôles appariés aux sujets SAT (n = 17)	Sujets asthmatiques non-aggravés au travail (ANAT) (n = 15)
Administratif 1	1	Administratif 2
Éducateurs 4	2	Assistante sociale 1
Professeur de pratique de stagiaires écoles/crèches/etc. 1	1	Professeur de chimie et laboratoire école supérieur 1
Infirmiers 2	0	Ingénieur nucléaire 1
Puéricultrice 1	2	Cuisinier 1
Technicien en maintenance dans des bâtiments 2	6	Superviseur de production en industrie pharmaceutique 1
Ouvrier construction 1	0	Technicien de laboratoire animalerie pharmaceutique 1
Chauffeur de bus 1	0	Coordination projets industrie nucléaire 1
Charpentier 1	2	Chauffagiste 1
Peintre-menuisier 1	1	Manutentionnaires matériel bureau 2
Ouvrier en blanchisserie 1	0	Nettoyeur 1
Ouvrier en chimie 1	2	Ouvrier en chimie 1
Mécanicien de bus 1	0	Ouvrier en cartonnerie 1

2.2. Résultats des tests

Les résultats des mesures spirométriques réalisées pendant la journée de travail sont présentés dans le Tableau 7 et illustrés dans les Figures 4 à 7.

Tableau 7. Mesures spirométriques réalisées au travail

Paramètres spirométriques	Sujets*	Durée d'exposition au poste de travail				
		Pré-exposition	2 heures	4 heures	6 heures	8 heures
CVF, L	Contrôles	4,68 ± 0,20	4,68 ± 0,22	4,68 ± 0,26	4,69 ± 0,25	4,68 ± 0,23
	ANAT	4,80 ± 0,39	4,76 ± 0,41	4,76 ± 0,40	4,59 ± 0,40	4,73 ± 0,40
	SAT	4,62 ± 0,24	4,58 ± 0,24	4,63 ± 0,29	4,72 ± 0,28	4,63 ± 0,27
VEMS, L	Contrôles	3,73 ± 0,18	3,70 ± 0,19	3,72 ± 0,22	3,70 ± 0,21	3,69 ± 0,19
	ANAT	3,52 ± 0,27	3,46 ± 0,25	3,49 ± 0,25	3,45 ± 0,28	3,43 ± 0,25
	SAT	3,48 ± 0,17	3,48 ± 0,19	3,51 ± 0,21	3,54 ± 0,20	3,44 ± 0,17
VEMS/CVF, %	Contrôles	79,52 ± 1,26	78,98 ± 1,34	79,20 ± 1,24	78,92 ± 1,32	78,60 ± 1,18
	ANAT	74,06 ± 1,94	74,12 ± 2,09	74,55 ± 1,87	75,82 ± 1,83	73,91 ± 2,12
	SAT	75,89 ± 1,43	76,36 ± 1,31	76,47 ± 1,62	75,49 ± 1,50	75,18 ± 1,65
DEM _{25-75%} , L/min	Contrôles	3,66 ± 0,29	3,65 ± 0,29	3,58 ± 0,30	3,60 ± 0,31	3,57 ± 0,28
	ANAT	2,98 ± 0,29	2,89 ± 0,29	2,92 ± 0,28	3,00 ± 0,30	2,87 ± 0,29
	SAT	3,15 ± 0,19	3,15 ± 0,24	3,17 ± 0,23	3,14 ± 0,24	2,96 ± 0,21

Les indices spirométriques sont exprimés en moyenne ± DS

CVF: Capacité Vitale Forcée ; VEMS : Volume Expiratoire Maximal en 1 Seconde ; VEMS/CVF : rapport de Tiffeneau ; DEM_{25-75%}: Débit Expiratoire Maximal entre 25% et 75% de la CVF

*Les sujets incluent les contrôles asymptomatiques, les asthmatiques sans symptômes liés au travail (ANAT) et les travailleurs qui avaient des symptômes aggravés au travail (SAT)

Des analyses de variance (*One-way* et *Two-way* ANOVA) des paramètres spirométriques n'ont pas décelé des changements statistiquement significatifs pendant l'exposition au travail au sein de chacun des groupes ni entre les groupes.

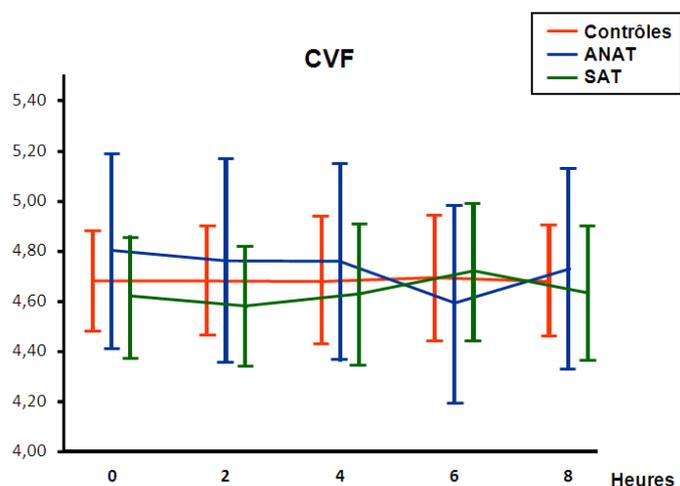


Figure 4. Valeurs moyennes \pm DS de la CVF (L) lors des tests de provocation au travail en fonction de la durée d'exposition : 0 (pré-exposition) et 2, 4, 6 et 8 heures après exposition

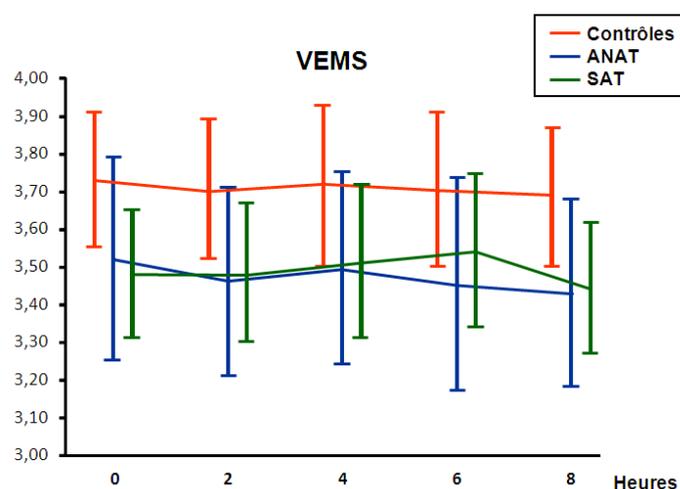


Figure 5. Valeurs moyennes \pm DS du VEMS (L) lors des tests de provocation au travail en fonction de la durée d'exposition : 0 (pré-exposition) et 2, 4, 6 et 8 heures après exposition

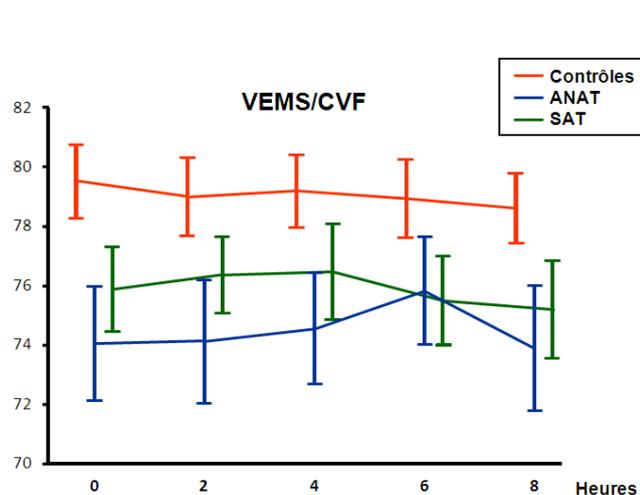


Figure 6. Valeurs moyennes \pm DS du VEMS/CVF (%) lors des tests de provocation au travail en fonction de la durée d'exposition : 0 (pré-exposition) et 2, 4, 6 et 8 heures après exposition

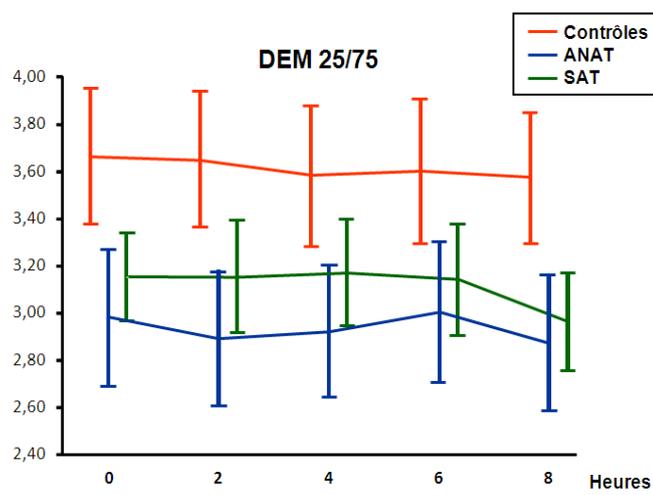


Figure 7. Valeurs moyennes \pm DS du DEM _{25-75%} (L/s) lors des tests de provocation au travail en fonction de la durée d'exposition : 0 (pré-exposition) et 2, 4, 6 et 8 heures après exposition

Seulement un travailleur participant à l'étude et qui appartenait au groupe des ANAT a présenté une chute du VEMS à la fin de la journée supérieure à 20% de la valeur pré-exposition. Il travaillait comme superviseur de production dans l'industrie pharmaceutique et n'était pas exposé à des produits chimiques ni à des animaux de laboratoire. Aucun agent potentiellement asthmogène n'a pu être identifié.

Les variations des paramètres spirométriques au cours de la journée de travail ont été aussi évaluées par une analyse de régression GEE [55-56]. Les variables incluses dans ces équations étaient : le groupe auquel appartiennent les travailleurs (SAT, ANAT ou Contrôles asymptomatiques), l'âge, le sexe, la taille, le tabagisme, la durée de l'exposition au travail (2, 4, 6 ou 8 heures) ainsi que la valeur pré-exposition des paramètres de fonction respiratoire (Tableau 8). Les résultats n'ont pas montré d'effet de groupe sur les paramètres spirométriques mesurés à l'exception d'un effet du groupe des ANAT sur le rapport de Tiffeneau ($p < 0,022$).

L'analyse a confirmé l'effet des variables anthropométriques sur les valeurs spirométriques. Ainsi, la CVF était influencée positivement par la taille et négativement par l'âge. Le VEMS était quant à lui influencé de façon positive par le sexe masculin et la taille et de façon négative par l'âge. Le tabac avait un effet négatif mais non significatif sur le rapport de Tiffeneau.

Tableau 8. Résultats de l'analyse de régression par équations d'estimation généralisées (GEE)

	CVF		VEMS		VEMS/CVF		DEM _{25-75%}	
	β	(p)	β	(p)	β	β (p)	β	(p)
Groupe de travailleurs*								
SAT	0,213	(0,232)	-0,033	(0,801)	-3,667	(0,108)	-0,349	(0,278)
ANAT	0,185	(0,345)	-0,123	(0,436)	-4,511	(0,022)	-0,568	(0,082)
Contrôles	0		0		0		0	
Tabagisme								
Ex-fumeur	0,034	(0,867)	-0,059	(0,679)	-1,796	(0,389)	-0,345	(0,201)
Fumeur	0,174	(0,494)	-0,082	(0,657)	-5,015	(0,051)	-0,625	(0,081)
Non-fumeur	0		0		0		0	
Sexe (masculin)	0,341	(0,151)	0,391	(0,028)	1,616	(0,573)	0,587	(0,130)
Âge	-0,027	(0,007)	-0,21	(0,004)	-0,002	(0,977)	-0,19	(0,063)
Taille	0,087	(<0,001)	0,055	(<0,001)	-0,138	(0,401)	0,034	(0,127)

CVF: Capacité Vitale Forcée ; VEMS : Volume Expiratoire Maximal en 1 Seconde ; VEMS/CVF : rapport de Tiffeneau ; DEM_{25-75%}: Débit Expiratoire Maximal entre 25% et 75% de la CVF

*Les groupes de travailleurs incluent ceux qui avaient des symptômes aggravés au travail (SAT), les asthmatiques sans symptômes liés au travail (ANAT) et les contrôles asymptomatiques

IV. DISCUSSION

Les tests de fonction respiratoire (spirométries et/ou monitoring des DEP) sur le lieu de travail ont été invoqués comme approche plus réaliste que les TPS dans l'investigation diagnostique de l'asthme lié au travail [3]. En effet, la reproduction de l'exposition aux différents agents asthmogènes dans le laboratoire reste difficile.

Bien que les limites liées au monitoring des DEP soient connues [32], il n'y a pas beaucoup d'information disponible en ce qui concerne la validité des mesures sériées de la spirométrie sur le lieu de travail. Une étude publiée en 2008 a analysé les résultats des mesures spirométriques supervisées au travail chez 99 personnes qui avaient eu des résultats négatifs aux TPS en laboratoire. C'était le cas des travailleurs exposés à plus d'un agent asthmogène potentiel ou ayant une histoire clinique très suggestive d'AP même en absence d'un agent sensibilisant connu au poste de travail. Les tests au travail se sont avérés positifs chez 22 des 99 travailleurs testés (22%) [58].

Faisabilité des tests de provocation sur le lieu de travail

Une proportion importante des sujets éligibles n'ont pas pu être contactés (25/54 : 46%) ou n'étaient plus exposés au même poste de travail (12/54, 22%) à cause du temps écoulé entre la réalisation du questionnaire et l'exécution des tests spirométriques. D'autre part, l'organisation et/ou les horaires de travail ont constitué un véritable problème pratique chez certains travailleurs (12/54, 22%), empêchant la réalisation des tests. Parmi eux il y avait sept aide-ménagères et nettoyeurs dont les déplacements multiples et les changements de lieu de travail rendaient impossible la réalisation des spirométries sériées. Les horaires de nuit d'un ouvrier et les horaires coupés associés à des sorties fréquentes chez un éducateur, ont également été incompatibles avec les tests.

En dépit de ces difficultés pratiques, nous avons généralement obtenu une bonne collaboration de la part des employeurs et des travailleurs. Un seul refus a été observé parmi les employeurs et quatre parmi les 29 (14%) travailleurs non participants qui avaient pu être contactés. En tenant compte que ces résultats ont été obtenus dans le cadre d'une recherche on peut espérer que la réalisation de ce type de tests chez des travailleurs présentant des symptômes liés au travail sera plus facile dans le contexte d'une surveillance médicale effectué par les médecins du travail au sein de leur propre entreprise.

Dans la réalisation des tests de provocation sur les lieux de travail, l'inconvénient le plus important est le temps requis pour effectuer les mesures sériées tout au long d'une journée et le coût que cela représente. Ces tests pourraient toutefois être réalisés par du personnel paramédical spécialement formé afin d'en diminuer le coût.

Utilité des tests de provocation sur le lieu de travail

Dans notre étude, les symptômes respiratoires (sifflements thoraciques) liés au travail rapportés par les travailleurs lors du questionnaire, n'étaient pas associés à des modifications significatives des paramètres de la fonction respiratoire.

Très peu d'études se sont intéressées aux changements fonctionnels associés aux symptômes respiratoires liés à l'exposition professionnelle. Une de ces études a comparé l'aggravation des symptômes d'asthme liée au travail avec le monitoring des DEP au travail dans une population d'adultes asthmatiques. La plupart des sujets (environ 75%) déclarant des symptômes aggravés au travail ou une augmentation de la médication antiasthmatique au travail n'avaient pas un monitoring des DEP compatible avec un asthme lié au travail [33]. Ces résultats suggèrent qu'une importante proportion d'individus ne perçoit pas correctement la relation entre leurs symptômes respiratoires et le travail.

Dans notre étude, les sujets avec des SAT n'attribuaient les symptômes ressentis à aucun agent spécifique ou procédé de travail. Nos données confirment le fait que les questionnaires qui sont des outils peu coûteux, faciles à réaliser et ayant avec une sensibilité élevée, manquent de spécificité dans l'identification de l'AP [13]. Des études cliniques corroborent ces résultats. Ainsi, dans une récente publication, Chiry et al [59] ont trouvé que 57% des travailleurs adressés à des cliniques spécialisées pour suspicion d'asthme lié au travail, ne présentaient pas d'évidence fonctionnelle d'asthme malgré les symptômes manifestés très suggestifs d'AP ou d'AAT (sauf une basse prévalence de sifflements). Dans la même ligne de résultats, nous avons trouvé que 11 des 18 (61%) travailleurs ayant des SAT n'avaient pas été diagnostiqués comme étant asthmatiques par un médecin.

Le biais potentiel consistant à avoir un excès de symptômes déclarés par les travailleurs en vue d'obtenir des compensations financières ou comme forme de contestation face aux employeurs est peu probable dans notre étude car celle-ci était présentée comme étant purement un projet scientifique.

Limitations de l'étude

Notre étude comporte un certain nombre de limitations potentielles qui doivent être prises en considération avant d'en tirer des conclusions. Premièrement, il pourrait y avoir certaines différences entre les sujets participants et non participants dans le groupe des SAT qui pourraient induire un biais de sélection. Par exemple, les sujets qui n'ont pas participé à l'étude pourraient avoir un taux plus élevé d'asthme lié au travail et ne pas vouloir être identifiés pour diverses raisons. Cependant, un tel biais de sélection semble improbable puisque les caractéristiques cliniques en termes de statut asthmatique et de symptômes au travail sont très similaires dans les deux groupes de travailleurs (Tableau 4).

Deuxièmement, les conditions de travail peuvent ne pas avoir été représentatives de l'exposition habituelle du travailleur lors de la réalisation des tests. Même si ceci a été exclu au moment d'effectuer les mesures spirométriques, il faut dire que seulement 5 des 18 sujets avec des SAT ont manifesté des difficultés respiratoires selon leur propre évaluation sur l'échelle de Borg pendant la réalisation des tests [55].

En troisième lieu, il se peut qu'un seul jour de mesures au travail puisse avoir été insuffisant pour détecter des modifications des paramètres fonctionnels des travailleurs, même si les tests ont été réalisés après au moins deux jours d'éloignement de l'environnement de travail afin d'accentuer les différences entre les expositions professionnelles et non professionnelles. Rioux et al [57] ont réalisé le monitoring de la spirométrie au travail pendant deux jours. Cependant, dans le cadre d'une surveillance médicale, le fait de prolonger les jours de mesures deviendrait impraticable et très coûteux. Par ailleurs, une comparaison entre les paramètres de fonction pulmonaire obtenus au travail et en dehors de travail lors d'une journée contrôle pourrait être plus sensible pour détecter des changements subtils dans les paramètres respiratoires des travailleurs. Néanmoins, la réalisation des tests contrôles en dehors du travail n'aurait probablement pas été acceptée par les travailleurs et les employeurs en raison des difficultés pratiques et des implications financières que cela comporterait.

V. CONCLUSIONS

Les résultats de cette étude montrent que les mesures spirométriques répétées et supervisées sur les lieux de travail sont une procédure de dépistage bien acceptée qui pourrait être appliquée, dans le cadre d'une surveillance médicale périodique, au sein des différentes entreprises et probablement encore plus facilement lorsque les travailleurs se plaignent spontanément de symptômes au travail aux médecins du travail. L'utilisation plus systématique de ces tests dans l'évaluation diagnostique de l'asthme lié au travail requerrait pourtant qu'ils puissent être effectués par du personnel paramédical spécialement formé afin de minimiser leur coût.

D'autre part, les résultats suggèrent que cette procédure a une utilité limitée comme approche systématique de première ligne dans l'établissement d'une relation entre les symptômes asthmatiques rapportés par les travailleurs et l'exécution de leur travail. L'étude met en relief la nécessité de développer et valider de meilleurs index de prédiction du risque d'asthme lié au travail qui justifierait une évaluation plus approfondie au moyen des mesures spirométriques sériées au travail. Dans cette ligne, Meijer et al [60] ont créé un modèle de prédiction de la sensibilisation aux allergènes de la farine (score de symptômes) basé sur un questionnaire. Dans l'étude, réalisée chez 674 boulangers, le modèle arrivait à identifier 90% des sujets à haut risque de développer un AP et à réduire d'environ 50% le nombre de sujets ayant besoin d'être évalués par un médecin spécialiste. Il est très vraisemblable que ce type d'approche permettrait de limiter la réalisation de tests de provocation au travail aux travailleurs avec une suspicion clinique élevée d'asthme lié au travail, ce qui augmenterait de façon notable l'efficacité et diminuerait le coût de ce type de tests.

VI. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Global Initiative for Asthma. <http://www.ginaasthma.org>. Date dernière consultation: 21.03.2011.
- [2] Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005; 62:290-9.
- [3] Tarlo M, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, Blanc PD, Brooks SM, Cowl CT, Daroowalla F, Harber P, Lemiere C, Liss GM, Pacheco KA, Redlich CA, Rowe B, Heitzer J. Diagnosis and Management of Work-Related Asthma : American College of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest* 2008; 134:1S-41S.
- [4] Dykewicz MS. Occupational asthma: Current concepts in pathogenesis, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:519-28.
- [5] Chang-Yeung MB, Malo JL. Occupational asthma. Current concepts. *New England Journal of Medicine* 1995; 333:107-112.
- [6] Tarlo SM, Liss GM. Prevention of occupational asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010; 10:278-86.
- [7] Fishwick D, Barber CM, Bradshaw LM, Harris-Roberts J, Francis M, Naylor S, et al. Standards of care for occupational asthma. *Thorax* 2008; 63:240-50.
- [8] Beach J, Russell K, Blitz S, Hooton N, Spooner C, Lemiere C, et al. A systematic review of the diagnosis of occupational asthma. *Chest* 2007; 131:569-78.
- [9] Malo JL, Chang-Yeung MB. Agents causing occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:545-550.
- [10] Vandenplas O, Larbanois A, Delwiche JP. Approches diagnostiques de l'asthme professionnel. *Rev Mal Respir* 2002; 19:334-40.

- [11] Heederik D, van Rooy F. Exposure assessment should be integrated in studies on the prevention and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2008; 65:149-50.
- [12] Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* 1999; 107:580-7.
- [13] Gautrin K, Newman-Taylor AJ, Nordman H, Malo JL. Controversies in epidemiology of occupational asthma. *Eur Respir J* 2003; 22:551-559.
- [14] Malo JL, Gautrin D. From asthma in the workplace to occupational asthma. *Lancet* 2007; 370:295-7.
- [15] Meredith S, Nordman H. Occupational asthma: measures of frequencies from four countries. *Thorax* 1996; 51:435-40.
- [16] Balmes J, Becklake M, Blanc P et al. American Thoracic Society Statement : Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167:787-797.
- [17] Beach J, Rowe BH, Blitz S, Crumley E, Hooton K, Russell K, Spooner C, Klassen T. Diagnosis and management of occupational asthma. Evidence Report/Technology Assessment. Number 129. US Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality; 2005; 1-278.
- [18] Vandenplas O, Larbanois A, Bugli C, Kempeneers E, Nemery B. Épidémiologie de l'asthme professionnel en Belgique. *Rev Mal Respir* 2005; 22:421-30.
- [19] Massin N, Pillière F, Roos F, Dornier G. L'asthme Professionnel. ED 5025. 2004. [http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/intranetobject-accesparreference/ED%205025/\\$file/ed5025.pdf](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/intranetobject-accesparreference/ED%205025/$file/ed5025.pdf). Date dernière consultation : 28.03.2011.
- [20] Henneberger PK. Work-exacerbated asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:146-151.

- [21] Vandenplas O, Toren K, Blanc PD. Health and socioeconomic impact of work-related asthma. *Eur Respir J* 2003; 22:689-97.
- [22] Larbanois A, Jamart J, Delwiche JP, Vandenplas O. Socioeconomic outcome of subjects experiencing asthma symptoms at work. *Eur Respir J* 2002; 19:1107-13.
- [23] Rachiotis G, Savani R, Brant A, MacNeill SJ, Newman Taylor A, Cullinan P. Outcome of occupational asthma after cessation of exposure: a systematic review. *Thorax* 2007; 62:147-52.
- [24] Mackie J. Effective health surveillance for occupational asthma in motor vehicle repair. *Occup Med (Lond)* 2008; 58:551-555.
- [25] Gautrin D, Ghezze H, Infante-Rivard C, Malo JL. Natural history of sensitization, symptoms and occupational diseases in apprentices exposed to laboratory animals. *Eur Respir J* 2001; 17:904-8.
- [26] Gordon SB, Curran AD, Murphy J, Sillitoe C, Lee G, Wiley K, Morice AH. Screening questionnaires for bakers' asthma – are they worth the effort? *Occup Med (Lond)* 1997; 47:361-6.
- [27] Brant A, Nightingale S, Berriman J, Sharp C, Welch J, Newman Taylor AJ, Cullinan P. Supermarket baker's asthma: how accurate is routine health surveillance? *Occup Environ Med* 2005; 62:395-9.
- [28] Rubinfeld AR, Pain MC. Perception of asthma. *Lancet* 1976; 1:882-884.
- [29] Conner PR. Experience with early detection of toluene diisocyanate-associated occupational asthma. *Appl Occup Environ Hyg* 2002; 17:856-62.
- [30] Gannon PF, Berg AS, Gayosso R, Henderson B, Sax SE, Willems HM. Occupational asthma prevention and management in industry—an example of a global programme. *Occup Med (Lond)* 2005; 55:600-5.

- [31] Grammer L, Shaughnessy M, Kenamore B. Utility of antibody in identifying individuals who have or will develop anhydride-induced respiratory disease. *Chest* 1998; 114:1199-202.
- [32] Moscato G, Godnic-Cvar J, Maestrelli P, Malo JL, Burge PS, Coifman R. Statement on self-monitoring of peak expiratory flows in the investigation of occupational asthma. Subcommittee on Occupational Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. American Academy of Allergy and Clinical Immunology. European Respiratory Society. American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Eur Respir J* 1995; 8:1605-10.
- [33] Bolen A, Henneberger PK, Liang X, Sama SR, Preusse PA, Rosiello RA, Milton DK. The validation of work-related self-reported asthma exacerbation. *Occup Environ Med* 2007; 64:343-348.
- [34] Moscato G, Malo JL, Bernstein D. Diagnosing occupational asthma: how, how much, how far? *Eur Respir J* 2003; 21:879-85.
- [35] Vandenplas O, Delwiche JP, Jamart J, Van de Weyer R. Increase in non-specific bronchial hyperresponsiveness as an early marker of bronchial response to occupational agents during specific inhalation challenges. *Thorax* 1996; 51:472-478.
- [36] Vandenplas O, D'Alpaos V, Heymans J, Jamart J, Thimpont J, Huaux F, Lison D, Renauld JC. Sputum eosinophilia: an early marker of bronchial response to occupational agents. *Allergy* 2009; 64:754-61.
- [37] Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006 Sep; 61(9):817-27.
- [38] Bohadana AB, Hannhart B, Ghezzi H, Teculescu D, Zmirou-Navier D. Exhaled nitric oxide and spirometry in respiratory health surveillance. *Occup Med* 2011; 61:108-14.

- [39] Lemière C, D'Alpaos V, Chaboillez S, César M, Wattiez M, Chiry S, Vandenplas O. Investigation of occupational asthma: sputum cell counts or exhaled nitric oxide? *Chest* 2010; 137:617-22.
- [40] Tarlo SM, Liss GM, Yeung KS. Changes in rates and severity of compensation claims for asthma due to diisocyanates: a possible effect of medical surveillance measures. *Occup Environ Med* 2002; 59:58–62.
- [41] Baur X, Stahlkopf H, Merget R. Prevention of occupational asthma including medical surveillance. *Am J Ind Med* 1998; 34:632-9.
- [42] Wild DM, Redlich CA, Paltiel AD. Surveillance for isocyanate asthma: a model based cost effectiveness analysis. *Occup Environ Med* 2005; 62:743-9.
- [43] Burge PS. Single and serial measurements of lung function in the diagnosis of occupational asthma. *Eur J Respir Dis* 1982; 123:47-59.
- [44] Kraw P, Tarlo SM. Isocyanate medical surveillance: respiratory referrals from a foam manufacturing plant over a five year period. *Am J Ind Med* 1999; 35:87-91.
- [45] Merget R, Caspari C, Dierkes-Globisch A, Kulzer R, Breitstadt R, Kniffka A, Degens P, Schultze-Werninghaus G. Effectiveness of a medical surveillance program for the prevention of occupational asthma caused by platinum salts: a nested case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 200; 107:707-712.
- [46] Krop EJ, Heederik DJ, Lutter R, de Meer G, Aalberse RC, Jansen HM, van der Zee JS. Associations between pre-employment immunologic and airway mucosal factors and the development of occupational allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:694-700.
- [47] Schweigert MK, Mackenzie DP, Sarlo K. Occupational asthma and allergy associated with the use of enzymes in the detergent industry – a review of the epidemiology, toxicology and methods of prevention. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1511-1518.

- [48] Smith TA. Preventing baker's asthma: an alternative strategy. *Occup Med (Lond)* 2004; 54:21-7.
- [49] Meijster T, Warren N, Heederik D, Tielemans E. What is the best strategy to reduce the burden of occupational asthma and allergy in bakers? *Occup Environ Med*. 2011; 68:176-82.
- [50] Labrecque M, Malo JL, Alaoui KM, Rabhi K. Medical surveillance programme for diisocyanate exposure. *Occup Environ Med* 2011; 68:302-7.
- [51] Burney PG, Laitinen LA, Perdrizet S, Huckauf H, Tattersfield AE, Chinn S, et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J* 1989; 2:940.
- [52] Vandenplas O, Ghezzi H, Munoz X, Moscato G, Perfetti L, Lemièrre C, et al. What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma? *Eur Respir J* 2005; 26:1056-63.
- [53] Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilator flows. Report working party standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16:5-40.
- [54] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, Van der Grinten CPM, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. Standardisation de la spirométrie. *Rev Mal Respir* 2006; 23:17S23-17S45.
- [55] Turcotte H, Boulet LP. Perception of breathlessness during early and late asthmatic responses. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:514-8.
- [56] Davies CS. A computer program for regression analysis of repeated measures using generalized estimating equations. *Comput Meth Prog Biomed* 1993; 40:15-31.

- [57] Hanley JA, Negassa A, Edwardes M, Forrester J. Statistical analysis of correlated data using generalized estimating equations: an orientation. *Am J Epidemiol* 2003; 157:364–375.
- [58] Rioux JP, Malo JL, L'Archeveque J, Rabhi K, Labrecque M. Workplace-specific challenges as a contribution to the diagnosis of occupational asthma. *Eur Respir J* 2008; 32:997-1003.
- [59] Chiry S, Boulet LP, Lepage J, Forget A, Begin D, Chaboillez S, Malo JL, Gerin M, Lemiere C. Frequency of work-related respiratory symptoms in workers without asthma. *Am J Ind Med.* 2009; 52:447-54.
- [60] Meijer E, Suarhana E, Rooijackers J, Grobbee DE, Jacobs JH, Meijster T, de Monchy JG, van Otterloo E, van Rooy FG, Spithoven JJ, Zaat VA, Heederik DJ. Application of a prediction model for work-related sensitisation in bakery workers. *Eur Respir J* 2010; 36:735-42.