



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Apport des Explorations Fonctionnelles Respiratoires dans le diagnostic
et les déclarations d'Asthme Professionnel au CHRU de Lille.**

Présentée et soutenue publiquement le 28 Janvier 2014 à 18h
Au Pôle Formation
Par Virginie GLAPIAK

Jury

Président : Monsieur le Professeur Paul FRIMAT

Assesseurs : Monsieur le Professeur Régis MATRAN
Madame le Professeur Annie SOBASZEK

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jean-Louis EDME

SOMMAIRE

SOMMAIRE	08
INDEX DES ABREVIATIONS	12
I – INTRODUCTION	14
II – ASTHME ET ASTHME PROFESSIONNEL	17
1) Définition	17
2) Epidémiologie	21
3) Diagnostic de l’origine professionnelle de l’asthme	33
III – LES EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES	
DANS L’ASTHME	35
1) Spirométrie et transfert du monoxyde de carbone	35
1.1) Volumes et débits pulmonaire	35
1.2) La résistance des voies aériennes	41
1.3) Transfert du CO	41
2) Hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS)	43
2.1) Les agents	43
2.2) Les contre-indications du test à la Métacholine	45
2.3) Les tests indirects	46
2.4) Intérêt de la mesure de l’HRBNS dans l’AP	46
3) Débitmétrie longitudinale	47
4) Hyperréactivité bronchique spécifique	52

5) Place du NO exhalé	55
5.1) Origine du NO bronchique	55
5.2) Mesure et valeurs normales du NO exhalé	57
5.3) Le NO exhalé et l'asthme	59
5.3.1) Intérêt dans le diagnostic d'asthme et d'asthme professionnel	59
5.3.2) Intérêt dans le suivi de l'asthme	60
6) Les condensats de l'air exhalé	62
7) Organigramme du service d'EFR du CHRU de Lille	65
IV – OBJECTIF DE L'ETUDE	66
V – MATERIEL ET METHODES	67
1) Type d'étude	67
2) Population	67
3) Déroulement de l'étude	68
3.1) Recueil de données des patients issus de la base de données du service des EFR du CHRU de Lille	68
3.2) Recueil de données issues des dossiers du service des EFR du CHRU de Lille	69
3.3) Données concernant les explorations réalisées dans l'AP	70
4) Constitution d'une base de données	70
5) Analyse statistique	70

VI – RESULTATS	71
1) Analyse de la population selon le sexe et l'âge	71
1.1) Sexe	71
1.2) Répartition par sexe selon l'année	71
1.3) Age	72
2) Département d'origine	73
3) Nombre de visites et explorations réalisées	74
4) Répartition des patients selon le secteur d'activité professionnelle	77
5) Répartition des patients par classe d'âge	79
6) Provenance des signalements	80
7) Atopie personnelle	81
8) Répartition par grande classe d'agents identifiés	82
9) Motif initial de consultation	85
10) Principales étiologies	86
10.1) Principales étiologies hommes et femmes	86
10.2) Principales étiologies chez les femmes	87
10.3) Principales étiologies chez les hommes	88
11) Principales activités professionnelles	89
11.1) Principales activités professionnelles dans notre effectif	89
11.2) Principales activités professionnelles chez les femmes	90
11.3) Principales activités professionnelles chez les hommes	91
12) Examens mis en œuvre pour le diagnostic d'asthme professionnel	92
13) Contribution des examens dans le diagnostic d'asthme professionnel	93

VII – DISCUSSION	96
1) Mise en œuvre de l'étude	96
1.1) Intérêt de l'étude	96
1.2) Population et critères d'inclusion	98
1.3) Limites et biais potentiels	98
2) Résultats	101
2.1) Généralités	101
2.2) L'asthme professionnel	102
2.2.1) L'âge	102
2.2.2) Secteurs d'activité professionnelle et agents chimiques incriminés.	103
2.2.3) Rôle de l'atopie	104
2.2.4) Atteintes cutanées et respiratoires	104
VIII – CONCLUSION	107
BIBLIOGRAPHIE	108
ANNEXES	119
ANNEXE 1	119
ANNEXE 2	120
ANNEXE 3	123

INDEX DES ABREVIATIONS

AP : Asthme Professionnel

ATS: American Thoracic Society

BPCO: Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive

CI : Capacité Inspiratoire

CV : Capacité Vitale

CVF : Capacité Vitale Forcée

CRF : Capacité Résiduelle Fonctionnelle

DEP : Débit Expiratoire de Pointe

EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires

HRBNS : Hyper Réactivité Bronchique Non Spécifique

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

NO : Monoxyde d'Azote

ONAP : Observatoire National de l'Asthme Professionnel

Palv : Pression Alvéolaire

Pbuccale : Pression Buccale

RNV3P : Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles

Rva : Résistance des voies aériennes

SFMT : Société Française de Médecine du Travail

SIB : Syndrome d'Irritation Bronchique

SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française

TLCO : Transfert du Monoxyde de Carbone

VEMS : Volume Expiré Maximal en 1 Seconde

VGT : Volume Pulmonaire Total

VRE : Volume de Réserve Expiratoire

VRI : Volume de Réserve Inspiratoire

VT : Volume Courant

I – INTRODUCTION

Une pathologie professionnelle est une pathologie qui ne serait pas survenue s'il n'y avait pas eu d'exposition à des facteurs de risque d'origine professionnelle. Deux cas peuvent apparaître : soit il s'agit de pathologies spécifiques observées uniquement avec des facteurs de risque professionnel (ex : asthme à la farine, certaines pneumoconioses...), soit de pathologies multifactorielles à composante professionnelle et, dans ce deuxième cas, l'association du facteur professionnel aux facteurs extra-professionnels peut contribuer à l'apparition, à l'évolution et à l'aggravation de la pathologie sous-jacente.(1)

Parmi les pathologies professionnelles, on retrouve les pathologies professionnelles respiratoires. En effet, les pathologies professionnelles respiratoires sont fréquentes et nombreuses. Parmi les trois grandes pathologies professionnelles respiratoires chroniques, les plus retrouvées que sont le cancer bronchique, l'asthme et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), près de 20 % sont d'origine professionnelle. (2)

En ce qui concerne l'asthme professionnel (AP), 15 % des asthmes sont d'origine professionnelle, ce qui fait de l'AP la pathologie respiratoire professionnelle la plus fréquente dans les pays industrialisés.(2-4)

Plusieurs programmes de surveillance, reposant sur la déclaration volontaire des pneumologues et des médecins du travail, ont été mis en place dans plusieurs pays donnant des indications sur l'incidence de l'AP dans la population générale comme aux Etats-Unis, avec le programme SENSOR (*Sentinel Event Notification System for Occupational Risks*) ou en Grande Bretagne avec le projet SWORD (*Surveillance of Work-Related and Occupational Respiratory Disease*) (5–8) ; mais également en France avec la création de l'ONAP (*Observatoire National des Asthmes Professionnels*) à l'initiative commune de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) et de la Société Française de Médecine du Travail (SFMT) en 1996 permettant de recueillir des informations sur les nouveaux cas de pathologies respiratoires professionnelles et essentiellement l'AP.(5, 9,10)

L'intérêt également des systèmes de surveillance est la description des agents étiologiques de l'AP et des métiers en cause ainsi que le signalement du nombre de cas d'AP permettant d'affirmer l'origine professionnelle et la déclaration en maladie professionnelle (MP).(5)

En effet, afin de pouvoir confirmer le diagnostic d'AP, différents examens complémentaires doivent être réalisés et des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) doivent être mises en œuvre pour caractériser l'AP.(11)

Les EFR réalisées permettront d'infirmier ou de confirmer parfois l'AP, permettant, ainsi, une aide à la décision quant à un éventuel reclassement professionnel ou à une adaptation du poste de travail préconisé (12,13) mais aussi de pouvoir permettre la reconnaissance de l'AP en MP par l'intermédiaire des tableaux de MP du régime général notamment dans le cadre de l'AP . En effet les EFR restent indispensables à la reconnaissance en MP de certaines pathologies professionnelles respiratoires (BPCO, asbestose, lésions pleurales bénignes ...) et en l'occurrence l'asthme. (Annexe 1)

II – ASTHME ET ASTHME PROFESSIONNEL

1) Définition :

☛ L'asthme :

L'asthme est une maladie respiratoire chronique caractérisée par une toux, une dyspnée, une oppression thoracique et des sibilants respiratoires avec constriction des voies respiratoires. L'asthme est un trouble respiratoire chronique caractérisé par une constriction des voies respiratoires entraînant, chez le sujet, des difficultés à respirer. Ces difficultés sont souvent aggravées par l'exercice physique, l'air froid, les allergènes et certains aliments.

L'inflammation chronique, associée à une hyperréactivité des voies respiratoires, aboutit à des épisodes répétés de sifflements, d'essoufflement, de sensation de blocage de poitrine et de toux, particulièrement la nuit ou tôt le matin. Les symptômes et les crises d'asthme peuvent être déclenchés ou aggravés par l'exercice, l'exposition à des allergènes, des infections respiratoires, des gaz ou des irritants. Ces expositions causent une inflammation chronique associée à une hyperréactivité des voies respiratoires.(14)

☛ L'asthme professionnel :

L'asthme professionnel (AP) est une maladie caractérisée par une inflammation des voies aériennes, une obstruction bronchique réversible et variable au cours du temps et une hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS) due à des causes et à des situations attribuables à un environnement professionnel particulier.(15,16)

On distingue deux types d'AP selon la période de latence, suite à laquelle apparaissent les symptômes respiratoires (16,17):

- l'AP immunologique : un grand nombre de substances présentes dans l'environnement professionnel du salarié peuvent induire un asthme par des phénomènes immunoallergiques. Les agents sensibilisants peuvent être de deux types : d'une part les substances de haut poids moléculaire, qui sont des glycoprotéines d'origine animale ou végétale, et des substances de bas poids moléculaire regroupant les produits chimiques, les métaux et les poussières de bois. Ce sont les substances de haut poids moléculaire et certaines des substances de faible poids moléculaire qui induisent une réaction immunologique IgE spécifique engendrant un mécanisme d'action identique à celui des allergènes respiratoires tels que le pollen par exemple induisant une réaction immunologique. En revanche pour les autres substances de faible poids moléculaire, tels que les isocyanates, le mécanisme d'action n'entraîne pas l'apparition d'IgE spécifiques et le mécanisme d'action n'est pas encore clairement identifié.(16,18)

Il en résulte des symptômes asthmatiques qui apparaissent après une période de latence (période de sensibilisation correspondant à la période entre le début de l'exposition et l'apparition des symptômes respiratoires) et qui récidivent ensuite à chaque fois que le salarié est exposé à l'allergène concerné même si la concentration est infime.(16)

Il reste le plus fréquent des AP représentant 80 % à 90 % de tous les cas.(19)

- l'AP non immunologique : il a été démontré qu'un asthme pouvait survenir immédiatement au décours d'une exposition intense et à forte concentration de substances irritantes, souvent dans le cadre d'une exposition accidentelle. (4,20)

Initialement décrit sous le terme de syndrome d'irritation bronchique aiguë (RADS) « Reactive Airway dysfunction syndrom », ce syndrome décrit par Brooks et al dans les années 1980 (21) a donc été décrit dans les suites de survenue d'une hyperréactivité des voies aériennes chez dix salariés ayant été exposés de façon brutale, intense et accidentelle sur leur lieu de travail à des concentrations d'irritants sous forme de vapeur, gaz ou fumée. Les symptômes respiratoires sont apparus de quelques minutes à quelques heures (dans les 24 premières heures) après le début de l'exposition. Dans la majorité des cas, il ya eu persistance des symptômes respiratoires et la poursuite de l'hyperréactivité des voies aériennes pendant plus d'un an et souvent plusieurs années après l'incident. L'agent étiologique incriminé varie, mais tous les agents étiologiques partagent une caractéristique commune : d'être de nature irritante. Chez les dix salariés, aucun n'était porteur d'une maladie respiratoire avant l'exposition aiguë et particulièrement les dix salariés étaient indemnes d'antécédents asthmatiques.

Par la suite le terme « irritant induced asthma », « asthme induit par les irritants » a été introduit et la définition initiale mise en place par Brooks et al a été modifiée et élargie à des asthmes consécutifs à des inhalations répétées de faibles concentrations d'agents irritants et intégrée dans les AP sans période de latence.(16, 19,20)

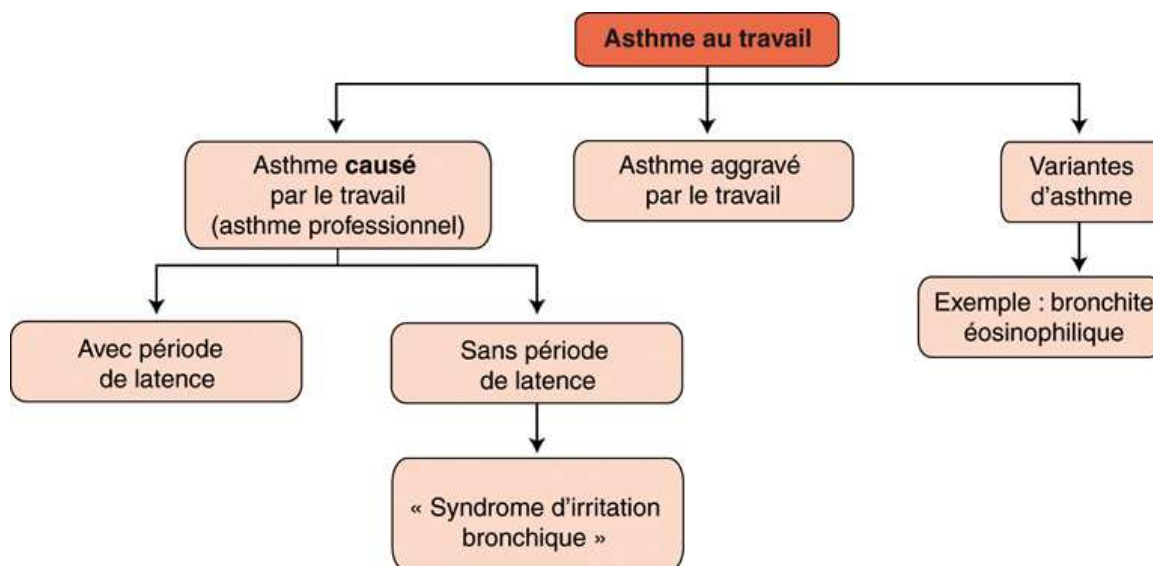
Les agents en cause sont le plus souvent le chlore, des gaz ou vapeurs inorganiques (HCl, SO₂, NO₂, NH₃, H₂ S), des produits chimiques organiques (isocyanates, aldéhyde, pesticides, solvants), des mélanges mal définis (fumée d'incendie, de diesel, aérosols, irritants).(22,24)

La prévalence du syndrome d'irritation bronchique (SIB) est encore peu connue (25). Au Canada par exemple, 15 % des cas d'AP répertoriés dans la province de l'Ontario entre 1978 et 1987 étaient des cas de SIB.(26) De même 60 000 accidents inhalatoires par an en Amérique, y compris au travail, ont été également répertoriés.(25)

D'un point de vue épidémiologique aux États-Unis, sur 1104 cas d'asthme au travail, 11 % étaient des syndromes d'irritation des bronches. En France, l'ONAP retrouvait 5 % de syndromes d'irritation des bronches sur 559 cas.(9,22)

Leur fréquence est estimée entre 10 à 20 % des cas d'AP.(10, 12,16)

La physiopathologie du SIB ne saurait être, à ce stade, qu'hypothétique. La lésion majeure inaugurale dans le SIB concerne l'épithélium bronchique qui peut synthétiser et sécréter de nombreux médiateurs pro-inflammatoires spontanément ou après stimulation. Il apparaît aussi assez précocement un dépôt collagénique sous la membrane basale ainsi que dans la paroi bronchique, ce qui suppose la stimulation de médiateurs procollagéniques.(25) Il existe en outre de nombreuses similitudes entre les lésions anatomopathologiques du SIB et celles de l'asthme (desquamation de l'épithélium bronchique, épaissement de la membrane basale et infiltrat inflammatoire de la muqueuse).(16) (Graphique 1).



GRAPHIQUE 1 : Différentes entités d'Asthme au travail, incluant l'AP avec et sans période de latence.

(Extrait de : J.-L. Malo, L. De Guire, F. Labrèche, M. Labrecque, D. Gautrin. Asthme professionnel avec et sans période de latence. *EMC - Pathologie professionnelle et de l'environnement* 2010:1-17 [Article 16-535-G-20].)

2) Epidémiologie

L'AP est la plus fréquente des maladies respiratoires professionnelles.

En effet, de tous les cas reportés entre 1992 et 2001 dans les systèmes de surveillance nationale SWORD (*Surveillance of Work-Related and Occupational Respiratory Disease*) et OPRA (*Occupational Physicians Reporting Activity*) au Royaume-Uni, l'AP représente environ 25 % de tous les cas.(28) Environ près de 3000 nouveaux cas d'AP sont diagnostiqués au Royaume-Uni chaque année mais celui -ci reste toutefois encore sous diagnostiqué.(29)

En Australie, dans l'étude SABRE Victoria (*The Surveillance of Australian workplace Based Respiratory Events*) entre 1997 et 2001, l'AP représente près de 30 % des pathologies respiratoires professionnelles (30) ainsi que dans l'étude SABRE New South Wales (NSW), sur la période de Juin 2001 à Décembre 2008, où en revanche l'AP représente uniquement 2 % des pathologies respiratoires professionnelles les plus fréquentes rapportées dans cette étude, probablement plus en rapport avec une sous déclaration qu'une absence de déclaration de la maladie, notamment par le fait également qu'en Australie dans cette partie du pays, l'AP présente d'une part peu d'intérêt et, d'autre part il existe peu de formations spécialisées sur l'AP pour les médecins praticiens qui déclarent l'AP dans cette partie du pays. (31)

En Espagne, dans le système de surveillance implanté en Catalogne, avec la collaboration de la société de Médecine du Travail et de Pneumologie de Catalogne, l'AP représentait en 2002, 48.5 % des cas de pathologies respiratoires professionnelles.(32)

En Belgique, le programme de surveillance était basé sur la déclaration volontaire des nouveaux cas d'AP par les médecins pneumologues et les médecins du travail. Ce programme a été instauré pendant une période de trois ans (janvier 2000 à décembre 2002), 283 nouveaux cas d'AP ont été signalés, les déclarations incluaient 260 cas (91,9 %) d'AP immunologique et 23 cas (8,1 %) de SIB. Ce qui permettait de corroborer les données d'autres pays.(33)

Dans la majorité des pays, les taux d'incidence sont situés entre 20 et 40 nouveaux cas par million de travailleurs et par an.(16) Le taux d'incidence annuel de l'AP (par million de travailleurs) est estimé soit en fonction des données disponibles provenant des systèmes de surveillance des déclarations volontaires, soit en fonction des données des statistiques médico légales mais reste néanmoins très en dessous des valeurs réelles par le fait du système de collecte des données et par la motivation des médecins à entreprendre les démarches de déclaration.(16)

Le taux d'incidence annuelle de l'AP par million de travailleurs varie d'un pays à l'autre : il est de 77.2 en Espagne (32), de 22 à 38 au Royaume-Uni (30,34), de 5 en Australie (Nouvelle Galles du Sud) (31) à 31 en Australie (Victoria) (30), de 29.4 en Belgique (35), de 25 à 29 aux Etats-Unis. (36,37) (Graphique 2).

Estimations de l'incidence de l'asthme professionnel dans différents pays (programmes de déclaration volontaire).

Pays	Année(s)	Incidence de l'AP*
Grande-Bretagne		
– SWORD	1989-92	22
	1992-93	37
	1992-97	38 (34-41)
– SHIELD	1990-97	41
Etats-Unis (SENSOR)		
– Michigan	1988-94	29
	1995	27 (58-204) [§]
– Californie	1993-96	25 (23-27)
Canada		
– Colombie britannique	1991	92
– Québec (PROPULSE)	1992-93	42-79
France (ONAP)		
	1997	26
	1996-99	24 (22-25)
Italie, Piedmont (PRIOR)		
	1996-97	24 (18-30)
Afrique du Sud (SORDSA)		
	1997-99	17,5
Australie (SABRE)		
	1997-2001	31 (27-38)
Belgique		
	2000-2002	23,5 (19-29)

*Les taux d'incidence sont exprimés en nombre de nouveaux cas par an et par million de travailleurs actifs. Les intervalles de confiance à 95 % figurent entre parenthèses. Les taux d'incidence incluent les asthmes professionnels « immunologiques » et les syndromes d'irritation des bronches ;

[§]estimations indirectes obtenues par les techniques de « capture-recapture ».

SWORD: Surveillance of Work-related and Occupational Respiratory Diseases; SENSOR: Sentinel Event Notification System for Occupational Risks; PROPULSE: Projet Pulmonaire Sentinelle; ONAP: Observatoire National des Asthmes Professionnels; SORDSA: Surveillance of Work-related and Occupational Respiratory Diseases in South Africa, SABRE : Surveillance of Australian Workplace Based Respiratory Events.

GRAPHIQUE 2 : Estimation de l'incidence de l'asthme professionnel dans différents pays en nombre de nouveaux cas par an et par million de travailleurs actifs.

(Extrait de : Ameille J., Larbanois A., Descatha A., Vandenplas O. Epidémiologie et étiologies de l'asthme professionnel. *Revue des maladies respiratoires* 2006 ; 23 (6) : 726-740.)

En France, inspiré du schéma SWORD en Grande-Bretagne et créé conjointement en 1996 par la Société Française de Médecine du Travail (SFMT) et la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF), l'ONAP (*Observatoire National des Asthmes Professionnels*), basé sur un système de déclarations volontaires, repose sur un réseau de spécialistes de Médecine du Travail, de Pneumologie, de Médecins des consultations de Pathologie Professionnelle et de Médecins Conseil de la Sécurité Sociale afin de suivre l'incidence de l'AP en France et de proposer des actions de prévention ciblées.(15)

Un an après sa création, en 1997, 82.3 % des 559 cas rapportés présentaient un AP, 4.7 % un SIB et 12.7 % un asthme atypique. L'incidence exprimée en nombre de cas par million de travailleurs a montré une variation régionale allant de 4 à 73 avec une moyenne nationale de 25.7. A cause d'un considérable biais inhérent au système de surveillance basée sur des déclarations volontaires effectuées par les pneumologues et les médecins du travail, le nombre de cas d'AP rapporté est très certainement en dessous de la véritable estimation, ces rapports volontaires dépendent tout d'abord fortement de l'initiative médicale mais cette sous-estimation peut également être le fait qu'un AP peut être correctement diagnostiqué mais non déclaré, ou encore le fait que les salariés avec un AP ne consultent pas obligatoirement un pneumologue ou un médecin du travail mais un allergologue ou leur médecin généraliste qui ne participent pas à l'ONAP. Ceci est particulièrement vrai pour les salariés indépendants dont les métiers sont très souvent des métiers à haut risque d'AP. Enfin certains salariés sont très réticents à déclarer les facteurs de risques professionnels et leur pathologie respiratoire professionnelle de peur de perdre leur emploi. (9,10)

Entre 1996 et 1999, un total de 2 178 cas d'AP a été rapporté à l'ONAP, les hommes constituaient 63% des cas et les femmes 37%.⁽¹⁰⁾

Basé sur une population active française de travailleurs de 23 millions, ce programme a mis en évidence une incidence d'AP de 24 cas par million d'habitants et affectant particulièrement une population jeune (37 ans en moyenne chez les femmes et chez les hommes) (Graphique 3), mettant également une différence notable entre les différentes régions de France (Graphique 4) ne s'expliquant pas par le fait d'une différence de répartition géographique des industries à hauts risques en France mais pouvant en outre refléter les différents niveaux d'identification des AP et les rapports établis donnant ainsi une hypothèse supplémentaire d'expliquer la sous-estimation de l'AP en France. ⁽¹⁰⁾

	Cases, n (%)	Working population	Incidence rate (95% CI)
Whole population	2178 (100.0)	23055000	24 (22 to 25)
15–29 y	660 (30.3)	5600000	30 (27 to 32)
30–44 y	820 (37.6)	10200000	20 (19 to 22)
45–59 y	593 (27.2)	5900000	25 (23 to 27)
Men	1375 (63.1)	12708000	27 (25 to 29)
Women	803 (36.9)	10347000	19 (18 to 21)

GRAPHIQUE 3 : Incidence annuelle moyenne déclarée d'asthme professionnel par million de travailleurs, selon l'âge et le sexe, de 1996-1999, the ONAP programme, France.

(Extrait de : Ameille J, Pauli G, Calastreng-Crinquand A, Vervloët D, Iwatsubo Y, Popin E, et al. Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99: the ONAP programme. *Occup Environ Med.* 2003 ; 60(2) : 136-41.)

Cas (n)	Working population	Incidence rate (95% CI)	
Alsace	159	751000	53 (44 to 61)
Aquitaine	176	1115000	39 (33 to 45)
Auvergne	15	510000	7 (4 to 12)
Bourgogne	14	625000	4 (2 to 8)
Bretagne	66	1123000	15 (11 to 18)
Centre	77	978000	20 (15 to 24)
Champagne-Ardenne	37	519000	18 (12 to 25)
Franche Comté	57	449000	32 (24 to 41)
Ile-de-France	786	4847000	41 (37 to 43)
Languedoc-Roussillon	63	776000	20 (15 to 25)
Limousin	8	272000	7 (3 to 15)
Lorraine	55	888000	15 (9 to 23)
Midi-Pyrénées	46	986000	12 (8 to 16)
Nord-Pas-de-Calais	41	1373000	7 (5 to 10)
Basse Normandie	76	547000	35 (27 to 43)
Haute Normandie	54	686000	20 (15 to 26)
Pays de la Loire	78	1291000	15 (12 to 19)
Picardie	20	717000	7 (4 to 11)
Poitou-Charentes	20	621000	18 (13 to 24)
Provence Alpes-Côte d'Azur	86	1589000	13 (10 to 17)
Rhône-Alpes	194	2308000	24 (15 to 27)

GRAPHIQUE 4 : Incidence annuelle moyenne déclarée d'AP par million de travailleurs, par région, de 1996-1999, the ONAP programme, France.

(Extrait de : Ameille J, Pauli G, Calastreng-Crinquand A, Vervloët D, Iwatsubo Y, Popin E, et al. Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99: the ONAP programme. *Occup Environ Med.* 2003 ; 60(2) : 136-41.)

Par ailleurs le plus grand nombre de cas d'AP a été observé chez les boulangers et les pâtisseries (Graphique 5). Les taux d'incidence les plus élevés d'AP ont été observés chez les boulangers, les pâtisseries et les peintres d'automobiles (Graphique 6). (10)

	Toute la population	Homme	Femme
Métiers	n (%)	n (%)	n (%)
Boulangers et pâtisseries	441 (20.2)	402 (29.2)	39 (4.9)
Les travailleurs de la santé	227 (10.4)	15 (1.1)	212 (26.4)
Peintres (Principalement au pistolet)	177 (8.1)	171 (12.4)	6 (0.7)
Coiffeurs	149 (6.8)	15 (1.1)	134 (16.7)
Travailleurs du bois	112 (5.1)	104 (7.6)	8 (1.0)
Les agriculteurs et les éleveurs	101 (4.6)	62 (4.5)	39 (4.9)
Les métiers du Nettoyage	79 (3.6)	11 (0.8)	68 (8.5)
Les techniciens de laboratoires	42 (1.9)	15 (1.1)	27 (3.4)
Les soudeurs	35 (1.6)	33 (2.4)	2 (0.2)
Les travailleurs du textile	34 (1.6)	21 (1.5)	13 (1.6)
Autre	781 (35.9)	526 (38.3)	255 (31.7)
Total	2178 (100.0)	1375 (100.0)	803 (100.0)

GRAPHIQUE 5 : Principaux métiers ayant le plus d'AP, the ONAP programme, 1996-1999, France.

(Extrait de : Ameille J, Pauli G, Calastreng-Crinquand A, Vervloët D, Iwatsubo Y, Popin E, et al. Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99: the ONAP programme. *Occup Environ Med.* 2003 ; 60(2) : 136-41.)

Métiers	n	Working population	Incidence rate (95% CI)
Boulangers et Pâtisseries	410	150000	683 (617 to 749)
Peintres	111	85000	326 (265 to 387)
Coiffeurs	138	112000	308 (256 to 359)
Travailleurs du bois	89	102000	218 (172 to 264)
Les métiers du Nettoyage	74	336000	55 (42 to 68)
Les travailleurs de la santé	213	1305000	41 (35 to 46)

GRAPHIQUE 6 : Incidence annuelle moyenne déclarée d'AP par million de travailleurs, par métiers, de 1996-1999, the ONAP programme, France.

(Extrait de : Ameille J, Pauli G, Calastreng-Crinquand A, Vervloët D, Iwatsubo Y, Popin E, et al. Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99: the ONAP programme. *Occup Environ Med.* 2003 ; 60(2) : 136-41.)

Depuis 1996, l'ONAP a permis d'approcher l'incidence de l'AP en France, mais également ses caractéristiques cliniques et ses agents étiologiques. Les limites méthodologiques inhérentes au caractère spontané des signalements effectués par les médecins pneumologues et les médecins du travail ont incité à une intensification des moyens de recueil en Alsace en 2001 et 2002 dans le but d'améliorer l'exhaustivité des données (Objectif primaire du recueil, les objectifs secondaires étant d'analyser les résultats de la région Alsace depuis la création de l'ONAP en 1996 et de relever les spécificités de l'AP en Alsace).(38)

Il est recensé 189 nouveaux cas d'AP en Alsace en 2001 et 2002. Durant les années 1996 à 2000, le nombre de nouveaux cas signalés est en moyenne de 42 par an avec un total de 209 cas en cinq ans.

La répartition hommes/femmes dans les AP en Alsace entre 1996 et 2002 s'est inversée progressivement au fil du temps : de 45 % de femmes contre 55 % d'hommes en 1996, elle est passée à 53,7 % de femmes et 46,3 % d'hommes en 2002.

Notons que l'examen de la répartition des femmes au sein des secteurs professionnels fait ressortir une plus importante représentation féminine dans certains corps de métier : elle est 3 fois plus élevée dans le secteur de la santé, et près de 40 fois plus élevée dans les secteurs domestiques en Alsace. Des cofacteurs domestiques, une prédisposition particulière notamment vis-à-vis des irritants présents dans le secteur de la santé et les professions de nettoyage, pourraient être évoqués pour expliquer cette surreprésentation des femmes dans l'AP. (38)

Le nombre de cas d'AP augmente nettement en 2001 et 2002, atteignant près du double du nombre de cas recensés par an entre 1996 et 2000. L'incidence de l'asthme professionnel en Alsace en 2001-2002 est estimée à 126 cas par million de travailleurs, ce qui permet de montrer que l'intensification des moyens mis en place en Alsace en 2001 et 2002, pour améliorer la participation des médecins, a permis de majorer de façon importante les signalements de nouveaux cas d'AP auprès de l'ONAP (126 cas par million de travailleurs).(38)

Cependant, plusieurs critiques méthodologiques ont été formulées pour une utilisation de toutes ces données à des fins de surveillance épidémiologique : le système de déclaration volontaire et le volontariat conduit à une sous-estimation du nombre réel des cas d'AP et à un manque d'information sur la population source d'où proviennent ces cas, ce qui ne permet pas d'estimer facilement des taux d'incidence.

Devant ce constat, une nouvelle étude a été proposée par l'Institut National de veille sanitaire (INVS) à la SPLF et la SFMT : le projet ONAP II 2008-2009.

Ce projet a pour objectif d'examiner la faisabilité d'un recueil aussi exhaustif que possible des cas incidents d'AP dans un département donné, grâce à un réseau de médecins spécialistes qui participent activement au signalement des cas d'AP.

Les données recueillies sont utilisées pour estimer des taux d'incidence de l'AP en rapportant le nombre de cas incidents à la population active occupée. La faisabilité a été testée dans sept départements pilotes : les Yvelines, le Val-de-Marne, les Haut et Bas-Rhin, le Doubs, le Territoire de Belfort et les Bouches-du-Rhône.(39,40)

Après 2 ans de recueil de données (au 31 Octobre 2010), 209 nouveaux cas d'AP ont été identifiés dans les 7 départements pilotes après expertise, ce qui correspond à une incidence estimée de 34 cas par million de travailleurs pour la période 2008-2009 (Graphique 7). Il est rapporté une variation importante de l'incidence selon les départements. Ces variations peuvent être en partie le reflet de différences de participation des déclarants.(40)

Rappelons nous qu'une incidence élevée avait déjà été observée en Alsace pour la période 2001-2002 avec un taux estimé de 126 cas par million de travailleurs.(38)

Estimation de taux d'incidence annuel moyen (par million) de l'AP – Données Onap II 2008-2009

	PA ^a	n	TI	IC 95 %
Département				
Val-de-Marne	1 177 320	63	54	[41-68]
Yvelines	1 272 148	33	26	[18-36]
Haut-Rhin	639 606	15	23	[13-39]
Bas-Rhin	961 456	62	64	[49-83]
Doubs/Territoire de Belfort	559 516	19	34	[20-53]
Bouches-du-Rhône	1 464 826	17	12	[7-19]
Sexe				
Féminin	2 861 020	116	41	[34-49]
Masculin	3 213 852	93	29	[23-35]
Classe d'âges				
15-29 ans	1 333 736	56	42	[32-54]
30-39 ans	1 646 240	45	27	[20-37]
40-49 ans	1 679 600	60	36	[27-46]
50-65 ans	1 415 294	48	34	[25-45]
Ensemble des sept départements	6 074 872	209	34	[30-39]

PA: personnes-années; n: nombre de cas d'AP.

TI: taux d'incidence; IC 95 %: intervalle de confiance à 95 %.

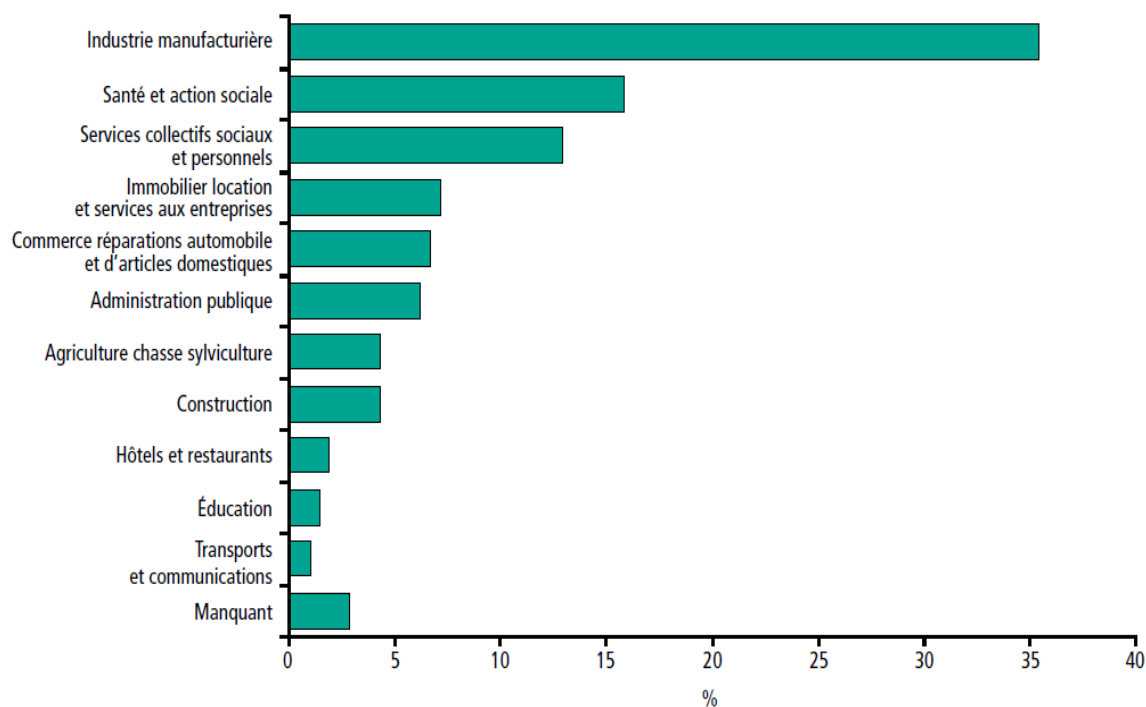
^a Basée sur les données de la population active occupée du recensement Insee de 2006.

GRAPHIQUE 7: Estimation de taux d'incidence annuel moyen (par million de travailleurs) de l'AP – Données ONAP II 2008-2009.

(Extrait de : Iwatsubo Y, Bénézet L, Imbernon E. Observatoire national des asthmes professionnels II – Bilan de la phase pilote 2008-2009. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 4 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>)

Les secteurs d'activité les plus représentés sont ceux de l'industrie manufacturière, de la santé et l'action sociale et des services collectifs, sociaux et personnels. Si l'on s'intéresse aux secteurs d'activité détaillés, dans chacune de ces trois sections, un secteur est plus particulièrement représenté : la boulangerie et la pâtisserie pour l'industrie manufacturière avec 15 % de l'ensemble des cas ; les activités hospitalières pour la santé et l'action sociale avec 13 % des cas et la coiffure pour les services collectifs, sociaux et personnels avec 12 % des cas (Graphique 8). (40)

Répartition des cas d'AP par secteur d'activité – Données Onap II 2008-2009



GRAPHIQUE 8 : Répartition des cas d'AP par secteur d'activité – Données ONAP II 2008-2009.

(Extrait de : Iwatsubo Y, Bénézet L, Imbernon E. Observatoire national des asthmes professionnels II – Bilan de la phase pilote 2008-2009. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 4 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>)

Une autre source de données provient du réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P). Il a été recensé entre la période 2008-2010, 620 cas incidents d'AP dont un peu plus de la moitié chez des femmes (54.4 %). Dans la majorité des cas, près de 96 %, il s'agit d'AP avec période de latence. L'âge moyen est de 39 ans.(41)

Les professions les plus souvent concernées (deux sexes confondus) sont celles du nettoyage (16%) suivis des boulangers et des pâtisseries (15.5%), et des coiffeurs (14.3%) loin devant le personnel soignant (6.2%) et les métiers du bois (5.4%). Chez les hommes, la boulangerie est largement en tête et chez les femmes ce sont les métiers du nettoyage et de la coiffure qui sont égaux.

L'étude de l'évolution au fil du temps comparant les données recueillies dans les consultations des Centres de Pathologies Professionnelles (CPP), entre la période de 1998-2000 et celle de 2008-2010 montre une diminution du nombre de cas incidents (969 cas sur la première période et 620 cas sur la deuxième période) et l'augmentation importante de la proportion de femmes.(41)

3) Diagnostic de l'origine professionnelle de l'asthme

Le diagnostic d'un asthme d'origine professionnelle est de difficulté variable selon les cas. Pour cela il faut une enquête professionnelle rigoureuse mais le diagnostic est le résultat de la convergence entre l'interrogatoire, les données cliniques et les explorations fonctionnelles respiratoires.

Une fois le diagnostic d'asthme établi, une origine professionnelle doit être mise en évidence lorsque les symptômes surviennent sur le lieu de travail et avec une rythmicité professionnelle (apparition pendant le travail et amélioration et disparition pendant les périodes de congés ou de repos). On peut également rechercher un allergène connu en s'appuyant sur d'autres explorations fonctionnelles respiratoires comme des tests de provocations bronchiques spécifiques mais les centres spécialisés sont rares en France, seuls quelques centres (2 à 3) permettent de mettre en évidence un lien de causalité avec le travail et d'identifier très précisément la nuisance responsable avec un intérêt diagnostique, surtout en pathologie professionnelle, où encore aujourd'hui il est parfois la seule investigation permettant d'établir formellement un diagnostic étiologique (42).

III – LES EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES DANS L’ASTHME

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) ont leur place dans la démarche diagnostique de l’AP, dans son suivi et permettent même après éviction du poste de travail d’évaluer les conséquences fonctionnelles de l’asthme.

1) Spirométrie et transfert du monoxyde de carbone

1.1) Volumes et débits pulmonaires

Ils sont mesurés soit à l’aide d’un spiromètre soit à l’aide d’un pléthysmographe.

La mesure des volumes et des débits ventilatoires est une approche intégrative. Ces grandeurs dépendent en effet des propriétés passives des bronches, du parenchyme pulmonaire et de la paroi thoracique, et des propriétés actives des muscles et de leur commande. (43)

Les volumes mobilisables

La plus ancienne méthode de mesure des volumes statiques est le spiromètre.

Son principe initial de base repose sur un conteneur constitué d'une cloche contenant de l'air et dont le volume peut varier en se déplaçant dans un bac externe rempli d'eau, pour en assurer l'étanchéité. Les patients respirent dans la cloche par la bouche, le nez étant bouché par un pince-nez.

Comme il s'agit d'un circuit fermé, de la chaux sodée placée dans le spiromètre absorbe le gaz carbonique et le dispositif est muni d'une alimentation en oxygène. Les mouvements de la cloche sont proportionnels au volume pulmonaire mobilisé. Le spiromètre mesure les volumes dans des conditions ambiantes de température, de pression et de saturation en vapeur d'eau.

Ces mesures doivent être converties aux conditions réelles dans les poumons, c'est-à-dire à la température du corps en pression saturante en vapeur d'eau.

Le spiromètre permet de mesurer la capacité vitale (CV) lente et forcée, le volume courant (VT), le volume de réserve expiratoire (VRE), le volume de réserve inspiratoire (VRI), la capacité inspiratoire (CI) ($CI = VRI + VT$) et pendant une expiration forcée, le volume maximal expiré pendant la première seconde (VEMS). Pour mesurer le VEMS, le patient effectue une manœuvre expiratoire forcée à partir de la CPT. (Graphique 9) (Graphique 10).

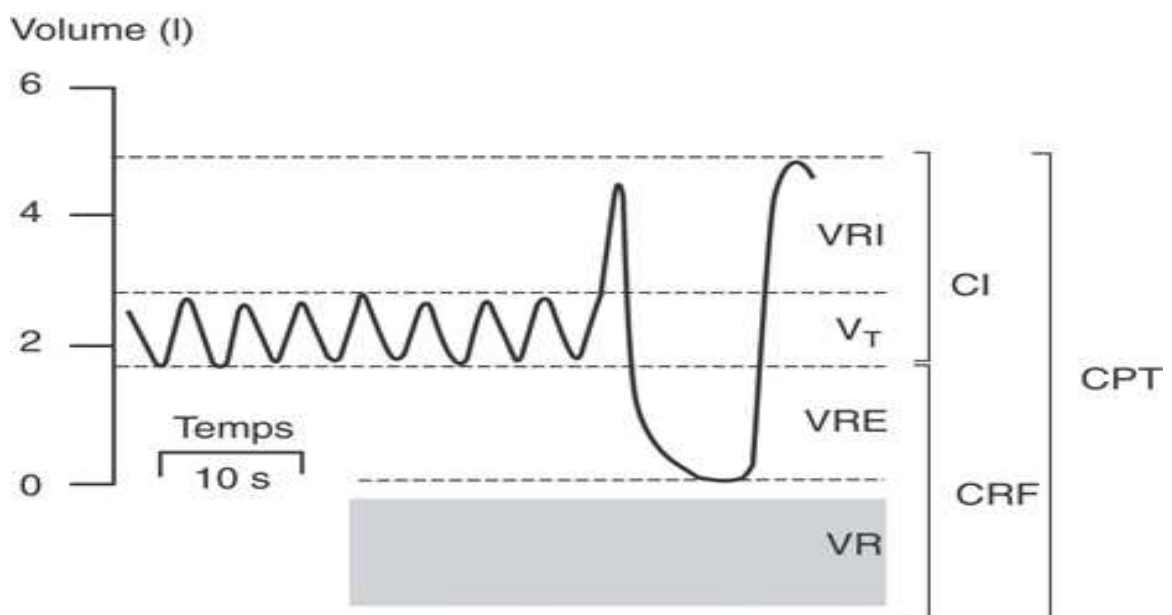
Le pneumotachographe fournit une autre méthode de mesure des volumes mobilisables. Il s'agit d'un système de mesure des débits gazeux. Les volumes sont obtenus par intégration du signal de débit en fonction du temps.

Le pneumotachographe permet une mesure directe des débits instantanés qui, exprimés en fonction du volume pulmonaire auquel ils ont été produits, définissent une courbe dite « débit-volume » (Graphique 11). Pour réaliser une courbe débit-volume, l'expiration forcée depuis la Capacité Pulmonaire Totale jusqu'au VR (définissant la CV forcée ou CVF) est en général suivie par une inspiration maximale afin d'obtenir une boucle. Le volume est porté en abscisse, le plus souvent de la gauche vers la droite pour l'expiration, donc de la CPT vers le VR. Le débit est porté sur l'axe des ordonnées, du bas vers le haut pour l'expiration. La courbe débit-volume doit incorporer à la fois une boucle complète à volume courant et une boucle complète en inspiration et expiration forcée.

La boucle débit-volume permet une lecture rapide de la CVF ainsi que des débits de pointe, inspiratoires (DIP) et expiratoires (DEP).

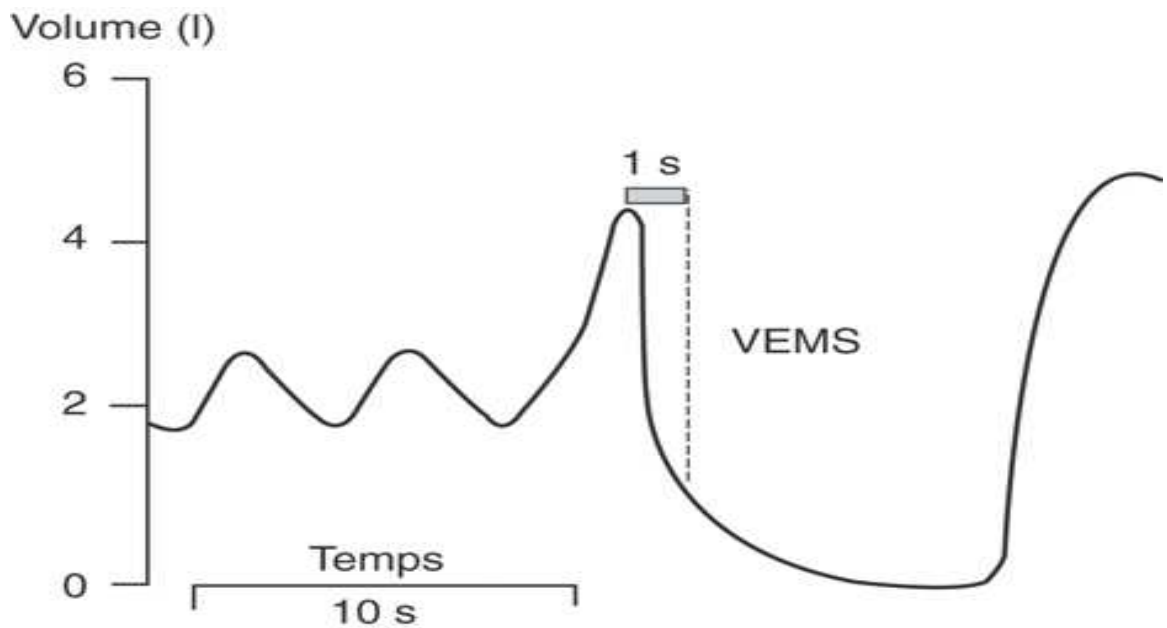
Elle permet aussi de mesurer les débits expiratoires maximaux à 75 % (DEM 75), 50 % (DEM 50) ou 25 % (DEM 25) de la CVF. Mais une simple observation visuelle de la forme de la boucle débit-volume apporte déjà des informations. En effet, un examen spirométrique parfaitement réalisé par du personnel qualifié et formé permet déjà de donner des renseignements primordiaux quant à l'état fonctionnel des sujets explorés.(16,43).

Des études lilloises en ce qui concerne les soudeurs et notamment les effets chroniques des fumées de soudage d'acier inoxydable et d'acier doux sur la santé des travailleurs ont été démontrés grâce aux tests fonctionnels respiratoires en évaluant les différents paramètres fonctionnels et en montrant des variations des paramètres entre les soudeurs d'acier inoxydable et d'acier doux mais également en fonction de la technique de soudage utilisée.(44,45).



GRAPHIQUE 9 : Exemple de spirogramme obtenu par intégration du signal d'un pneumotachographe et identifiant les différents volumes et capacités pulmonaires.

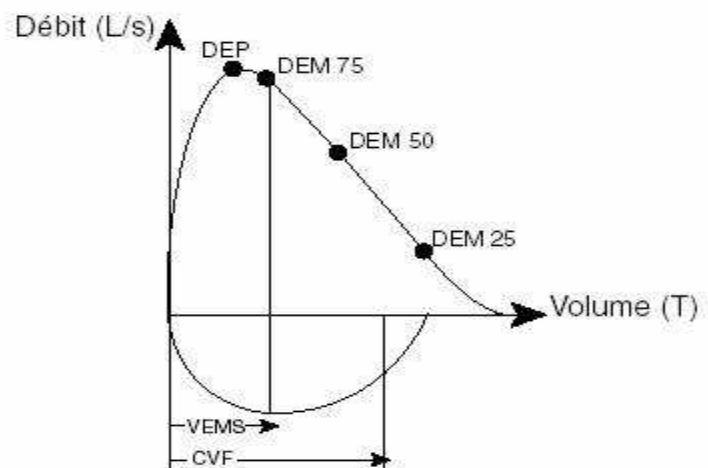
(Extrait de : Straus C, Zelter M. Explorations fonctionnelles respiratoires. *EMC - Traité de médecine AKOS*. 2006 ; 1(1):1-10.)



GRAPHIQUE 10 : Mesure du volume expiratoire maximal-seconde (VEMS) sur un spirogramme.

(Extrait de : Straus C, Zelter M. Explorations fonctionnelles respiratoires. *EMC - Traité de médecine AKOS*. 2006 ; 1(1):1-10.)

DEP : débit expiratoire de pointe ; DEM : débit expiratoire maximal ; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde ; CVF : capacité vitale forcée.



GRAPHIQUE 11 : Courbe débit-volume normale.

(Extrait de : Straus C, Zelter M. Explorations fonctionnelles respiratoires. *EMC - Traité de médecine AKOS*. 2006 ; 1(1):1-10.)

Les volumes non mobilisables

La méthode la plus ancienne mise en œuvre pour mesurer la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) est la méthode de la dilution de l'hélium. L'hélium est un gaz qui ne franchit pas la barrière alvéolo-capillaire et ne se répartit donc que dans le compartiment ventilé du poumon. Pour mesurer la CRF, le spiromètre est d'abord rempli avec un volume connu d'air contenant une quantité connue d'hélium. Le patient est ensuite relié au spiromètre et ventile calmement à partir de sa CRF, jusqu'à l'équilibre complet du mélange gazeux entre le spiromètre et ses poumons. La concentration d'hélium est mesurée à l'intérieur du spiromètre et le volume pulmonaire dans lequel l'hélium a été dilué est calculé. En cas de trouble ventilatoire obstructif par exemple, la mesure de la CRF peut être sous estimée car l'hélium dans ce cas n'atteint pas les compartiments obstrués.(43)

La mesure de la CRF peut également être réalisée par pléthysmographie.

La pléthysmographie mesure le volume gazeux thoracique. Pour réaliser une mesure pléthysmographique, le patient s'assoit dans un pléthysmographe corporel qui consiste en une cabine étanche. Portant un pince-nez, il respire par la bouche dans un circuit qui inclut un pneumotachographe et un capteur pour la mesure de la pression régnant dans les voies aériennes. À la fin d'une expiration normale, les voies aériennes sont fermées par une valve. Le patient respire alors contre cette valve, réalisant une manœuvre de halètement à une fréquence de 1 à 2 cycles/s, la glotte demeurant ouverte. Les changements de pression dans les voies aériennes et de volume gazeux dans la cabine étanche permettent le calcul du volume gazeux thoracique. Comme les voies aériennes sont occluses à la fin d'une expiration normale, le volume gazeux thoracique correspond à la CRF. (43)

Chez un patient obstructif, la différence de CRF mesurée par une méthode de dilution gazeuse ou par pléthysmographie peut permettre d'estimer le volume gazeux piégé. (43)

La pléthysmographie présente néanmoins certains inconvénients comme les patients en brancard, claustrophobes ou obèses qui ne peuvent dans ce cas rentrer dans la cabine ou encore la réalisation de la manœuvre de halètement qui peut être parfois difficile pour certains patients.

La méthode pléthysmographique permet aussi de calculer la résistance des voies aériennes.

1.2) La résistance des voies aériennes

La pléthysmographie corporelle permet de déterminer le volume gazeux thoracique et d'estimer la résistance des voies aériennes à l'écoulement gazeux. Le principe de la mesure du volume gazeux thoracique est fondé sur la loi des gaz : Pression x Volume = constante. (46)

La résistance des voies aériennes (R_{va}) est la résultante du frottement de l'air se déplaçant entre les alvéoles et la bouche.

La mesure de la résistance des voies aériennes (R_{va}) par pléthysmographie est la seule technique permettant de mesurer directement la résistance des voies aériennes chez l'homme, valeur qui dépend du diamètre de ces voies aériennes au moment de la mesure. On peut calculer la résistance (R_{va}) en mesurant au cours de la respiration normale la variation de pression dans le pléthysmographe directement proportionnelle aux variations de pression alvéolaire (ΔP_{alv}) et en la rapportant au débit mesuré simultanément par le pneumotachographe ($R_{va} = \Delta P_{alv} - P_{buccale} / V'$), V' étant le débit ventilatoire. Ensuite, en multipliant ce résultat par le volume pulmonaire total (VGT), on obtient la résistance spécifique ($sR_{va} = R_{va} / VGT$ ou résistance spécifique). (43)

1.3) Transfert du CO

La capacité de transfert du monoxyde de carbone (T_{LCO}) peut être définie par la technique en apnée, dans ce cas deux paramètres sont calculés : la capacité de transfert (T_{LCO}), volume de monoxyde de carbone (CO) qui traverse la membrane alvéolo-capillaire par minute et pour une différence de pression de 1 kPa, et le coefficient de transfert du CO (T_{LCO}/V_A ou KCO).

En faisant inhaler au patient un mélange gazeux constitué de CO, à la concentration d'environ 0,3 %, et d'hélium à la concentration d'environ 10 %, on obtient ces paramètres à partir de deux mesures effectuées :

- la décroissance de la concentration de CO du gaz alvéolaire entre le début et la fin d'une apnée de 8 à 10 secondes. Cette décroissance est exponentielle et peut être représentée en coordonnées semi logarithmiques par une droite. La pente de la droite, qui correspond à la diminution de concentration de CO par seconde est appelée k_{CO} ;
- le volume de distribution des gaz inspirés, appelé volume alvéolaire (V_A), qui est calculé à partir de la dilution de l'hélium présent dans le mélange gazeux inspiré.

T_{LCO} est le produit de k_{CO} et de V_A , après transformation d'unités pour exprimer le résultat en $\text{mmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kPa}^{-1}$.

Le T_{LCO} peut être diminuée par diminution de k_{CO} et/ou par diminution de V_A .

Le T_{LCO} doit quant à lui être corrigé en cas d'anémie chez le patient.(47,48)

Un T_{LCO} élevé peut être associé à l'asthme.(49) Un T_{LCO} est normal ou élevé chez les patients atteints d'asthme simple dû à une meilleure perfusion des sommets des poumons selon deux mécanismes non exclusifs: une augmentation de la pression artérielle pulmonaire et / ou la pression pleurale négative générée au cours de l'inspiration comme conséquence du rétrécissement bronchique. (50)

2) Hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS)

La mesure de l'HRBNS dans l'AP permet de s'orienter vers plusieurs objectifs : contribution au diagnostic positif de l'asthme, mise en évidence d'une modification de l'HRBNS après exposition professionnelle, évaluation du handicap respiratoire de l'AP.(51)

2.1) Les agents

Les tests utilisés dans l'AP font appel à plusieurs médiateurs dont le plus connu et le plus utilisé, en raison du peu d'effets secondaires qu'il possède, est la Métacholine ou acétyl- β -méthylcholine. En effet la Métacholine est un dérivé synthétique du neuro transmetteur acétylcholine, substance qui se retrouve de façon naturelle dans notre organisme. Ainsi la Métacholine est synthétisée plus lentement par la cholinestérase et ses effets sont donc bloqués et moins importants que l'atropine ou qu'un agent anti cholinergique similaire.(52) L'histamine en fait également partie mais est très peu utilisée en raison du nombre important d'effets secondaires qu'elle confère (sudations, flush, tachycardie, hypotension...). D'autres agents, physiques notamment, sont également utilisés, tels que l'exercice, l'hyperventilation isocapnique à l'air froid et sec, l'inhalation de solution hypo- ou hypertonique... .(16,53–55)

Le test à la Métacholine est le plus fréquemment réalisé.

De nombreuses méthodes d'administration des aérosols ont été proposées. La plus ancienne et la première à être utilisée pour mesurer le débit expiratoire est celle de Robert Tiffeneau dans les années 1940 (56)

Deux méthodes retiennent une attention particulière : celle de l'aérosolisation continue où celle de l'utilisation d'un dosimètre.(52)

La méthode de l'aérosolisation continue est un procédé de respiration courante continue de la solution où le sujet respire tout d'abord la solution dans laquelle les dilutions ultérieures seront effectuées puis des doses de solutions de plus en plus croissantes contenant une dose progressivement croissante du médiateur cholinergique utilisé sortant donc d'un nébulisateur à jet actionné en continue et calibré à une sortie de 0.13 ml/min.(57,58)

La méthode de l'utilisation d'un dosimètre implique l'inhalation de l'aérosol avec cinq profondes inhalations de la capacité pulmonaire totale avec une apnée de 5 secondes après chaque inhalation. Le nébuliseur est calibré pour fournir 9 µL par inhalation. Un diluant salin est utilisé comme contrôle de référence et est suivi d'un doublement des concentrations de Métacholine de 0,03 mg / ml à 16 mg / ml ou 32 mg / ml (ou plus à des fins de recherche). Les inhalations sont réalisées avec un intervalle de 5 minutes entre le début de l'une et le début de l'inspiration suivante. Des mesures individuelles du VEMS sont prises à 30 s et 90 s après l'achèvement de l'inhalation. Le test est terminé lorsque la concentration supérieure est administrée ou le VEMS a chuté de 20%, ce qui définit la réponse seuil.(3, 44,46)

Les résultats peuvent donc être exprimés en fonction de la concentration inhalée (PC 20 en mg/ml) ou en fonction de la dose délivrée (PD20 en µmol ou µg).(16)

2.2) Les contre-indications du test à la Métacholine (60)

- ✓ Les contre-indications absolues :
 - ▶ existence d'un syndrome obstructif sévère (VEMS < 1,2 litre) ;
 - ▶ un infarctus du myocarde récent (< 3 mois) ;
 - ▶ un accident vasculaire cérébral récent (< 3 mois) ;
 - ▶ un anévrysme artériel connu ;
 - ▶ une tension artérielle non contrôlée avec une TA systolique > 200 mm Hg ou une TA diastolique > 100 mm Hg ;
 - ▶ une incapacité à comprendre les manœuvres.

- ✓ Les contre-indications relatives :
 - ▶ syndrome obstructif modéré à sévère : chez l'homme <1.5 l et chez la femme <1.2 l (En pratique VEMS $\leq 75\% \geq$)
 - ▶ infection des voies aériennes récentes (< 2 mois) ex : grippe
 - ▶ hypertension artérielle
 - ▶ épilepsie sous traitement
 - ▶ obstruction déclenchée par manœuvres spirométriques
 - ▶ grossesse
 - ▶ asthme instable
 - ▶ pneumothorax de moins de 2 mois

2.3) Les tests indirects

D'autres tests peuvent également être utilisés. Ces tests sont des tests indirects en provoquant la libération de médiateurs endogènes à partir des cellules inflammatoires présentes dans la muqueuse bronchique, se liant ainsi au récepteur spécifique et provoquant une broncho constriction. Les tests indirects utilisés sont : l'épreuve d'exercice, l'hyperventilation isocapnique d'air froid, l'utilisation d'une solution osmotique saline hypertonique (4.5 %) et le mannitol.(16,61)

Ces tests sont très peu utilisés en pratique.

2.4) Intérêt de la mesure de l'HRBNS dans l'AP

La mesure de l'HRBNS dans l'AP a plusieurs objectifs : contribution au diagnostic positif de l'asthme, mise en évidence d'une modification de l'HRBNS en rapport avec l'exposition professionnelle, détermination de critères de gravité pour l'évaluation du handicap respiratoire de l'asthme professionnel.

Des mesures répétées de l'HRBNS peuvent être utiles pour conforter le diagnostic d'asthme professionnel, en mettant en évidence de manière objective une aggravation pendant les périodes de travail, ou après un test d'exposition au laboratoire.(62,63)

3) Débitmétrie longitudinale

L'utilisation de la mesure répétée du débit expiratoire de pointe (DEP) a été mise en œuvre et préconisée dans le diagnostic de l'AP pour une confirmation objective de la relation entre le lieu de travail et les symptômes de l'asthme chez les salariés.(64,65)

Historiquement le premier débitmètre de pointe portable a été inventé en 1965 par Wright puis amélioré et commercialisé en 1977.(16) En 1979, Burge et ses associés démontrent l'intérêt de son utilisation sur leur lieu de travail chez deux populations de salariés. La première exposée à des fumées de flux de brasage doux contenant de la colophane (résine de pin), la deuxième exposée à des fumées d'isocyanates, en mesurant les débits expiratoires de pointe toutes les heures ou toutes les deux heures chez les salariés exposés du lever au coucher du soleil.(66,67)

A partir de la courbe débit-volume, le DEP est exprimé en $L \cdot s^{-1}$. Lorsque le DEP est obtenu avec des appareils de mesure ambulatoires, il est souvent exprimé en $L \cdot \text{min}^{-1}$. Le DEP dépend de l'effort mis en œuvre, la coopération du sujet (patient ou salarié) étant un facteur essentiel et important. Le DEP doit être obtenu le plus rapidement possible et avec un volume pulmonaire aussi élevé que possible, afin d'atteindre une valeur maximale. Ce sont également les mêmes précautions pour l'expiration forcée.(68)

L'enregistrement du DEP doit s'effectuer, plusieurs fois par jour, pendant une longue durée incluant des périodes d'activité professionnelle et des périodes sans travail ou sans exposition à l'agent causal présumé.

La sensibilité et la spécificité du DEP, évaluées en les comparant avec des tests de provocation bronchique spécifique ou une combinaison d'examen varient respectivement de 35 à 93 % et de 65 à 100 % selon les études. Elles sont supérieures à 70 % dans 7 études sur 8.(5) Néanmoins la sensibilité et la spécificité sont à interpréter avec prudence en effet plus le sujet répète les mesures dans la journée et sur une plus longue période en alternant des périodes de repos et de travail plus la sensibilité et la spécificité du DEP sont satisfaisantes et permettent d'affirmer d'autant plus le diagnostic d'AP en revanche moins le nombre de mesures est élevé plus on perd en sensibilité et spécificité. Ainsi les enregistrements du DEP pour le diagnostic de l'asthme professionnel doivent être interprétés avec prudence si ils ne remplissent pas les critères de la quantité de données minimales suggérées.(69,70) (Graphique 12)

Tableau V

Validité du monitoring du débit expiratoire de pointe dans le diagnostic d'asthme professionnel.

Agent	Nombre de sujets	Mode d'interprétation	Test de référence	Sensibilité	Spécificité	Référence
Cèdre rouge	23	Subjective	TPBS	86%	89%	Cote, 1990 (58)
Divers	50	Critères objectifs	TPBS	93%	70%	Liss, 1991 (72)
Cèdre rouge	25	Subjective	TPBS	87%	90%	Cote, 1993 (73)
Divers	61	Subjective	TPBS	81%	74%	Perrin, 1992 (74)
Divers	74	Subjective	TPBS	73%	78%	Malo, 1993 (75)
Divers	20	Subjective	TPBS	73%	100%	Leroyer, 1998 (76)
Divers	141	Subjective	Combinaison d'examens			Anees, 2004 (77)
		- 2 semaines		70%	82%	
		- 4 semaines		82%	94%	
Divers	49	Ordinateur (Oasys 2)	TPBS	35%	65%	Girard, 2004 (78)

TPBS : test de provocation bronchique spécifique

GRAPHIQUE 12 : Validité du débit expiratoire de pointe dans le diagnostic d'asthme professionnel.

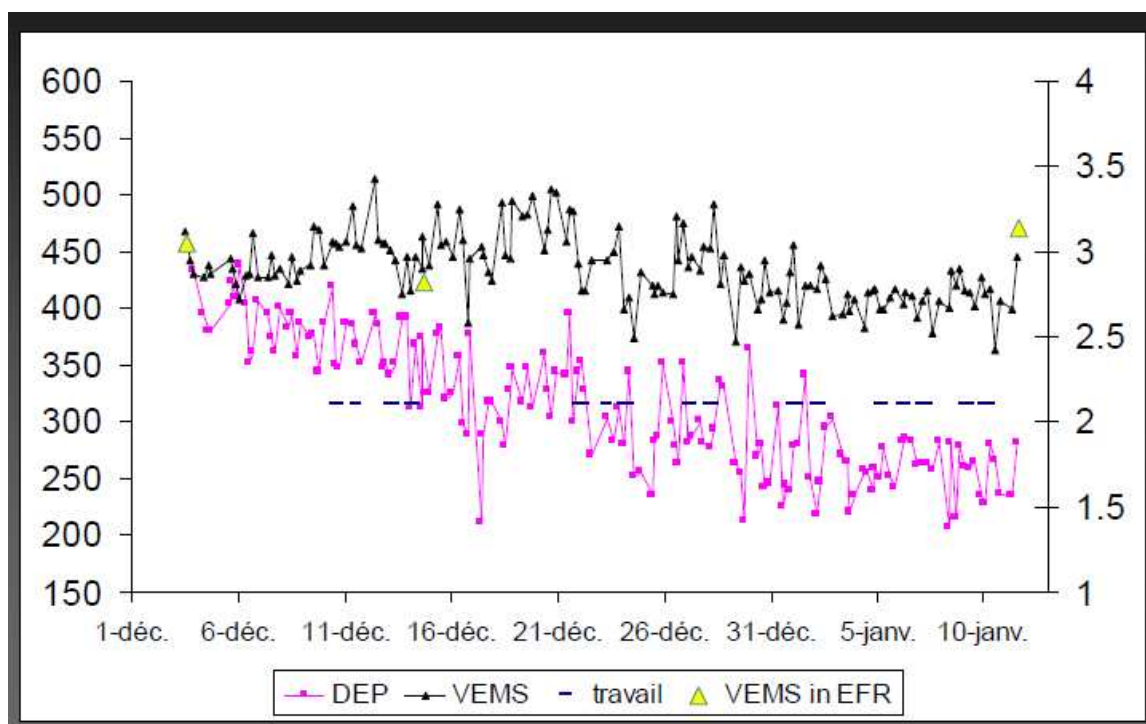
(Extrait de : Ameille J., Choudat D., Pairon J-C., Pauli G., Perdrix A., Vandenplas O. Quelles sont les interactions entre l'asthme allergique et l'environnement professionnel ? *Revue des Maladies Respiratoires*, 2007 ; 24 (8) : pp. 52-67.)

La sensibilité et la spécificité du DEP deviennent meilleures lorsque la période des mesures est plus longue. La sensibilité augmente ainsi de 70 à 82 % et la spécificité de 82 à 94 %, lorsque la période de mesure des DEP passe de 2 semaines à 4 semaines.(69) La spécificité et la sensibilité sont par ailleurs également meilleures lorsqu'on effectue des mesures du DEP toutes les 2 heures. Néanmoins, devant la difficulté de réalisation par le salarié, notamment au travail, on estime que 4 mesures du DEP sont suffisantes pour l'interprétation.(3, 53, 54, 59,61).

En pratique, le monitoring du DEP se heurte à plusieurs difficultés. Une coopération et une adhésion totale du patient sont plus que nécessaires. Un traitement ne doit pas être instauré pendant la période de mesure. Lorsque qu'un traitement a été initié avant la période de monitoring, il ne doit pas être modifié pendant la période de mesure. L'examen n'est interprétable que lorsque l'exposition sur les lieux de travail est régulière.(5,16).

Des courbes intéressantes et permettant une interprétation ne se retrouvent que chez environ 2/3 des patients. Les résultats en revanche peuvent, quant à eux, être falsifiés ou incorrectement reportés sur le journal par le fait que les salariés peuvent soit avoir peur de perdre leur emploi ou au contraire dans un but de pouvoir bénéficier de compensation financière ; mais cet inconvénient peut éventuellement être contourné par l'utilisation de mini-spiromètres électroniques portables mémorisant les valeurs. De plus, ces derniers peuvent enregistrer d'autres valeurs fonctionnelles respiratoires (VEMS, CVF, voire toute la courbe débit/volume). (5) (Graphique 13).

Il convient également de pouvoir régulièrement faire un point avec le salarié lors du monitoring afin de pouvoir recadrer, dans la mesure du possible, d'éventuelles erreurs de réalisation notamment pour vérifier et analyser les journaux tout en vérifiant la technique. Enfin, le monitoring des DEP ne permet pas d'identifier formellement l'agent responsable, à plus forte raison, en cas d'exposition simultanée à plusieurs agents étiologiques potentiels.



GRAPHIQUE 13 : Exemple de télésurveillance sur 6 semaines (4 spirométries par jour). A gauche l'axe des DEP (L/min), à droite l'axe du VEMS (L).

(Extrait de : Edmé J.L., Boulenguez C., de Broucker V., Chérot-Kornobis N., Hulot S., Sobaszek A. Les nouvelles explorations fonctionnelles respiratoires en pathologies professionnelles. *Département Universitaire de Médecine du Travail et des risques professionnels. Journée Marcel Marchand. 2008* ; Powerpoint : 25 p. Disponible sur : www.istnf.fr/_admin/Repertoire/Fichier/2008/14-081217120103.pdf)

Un autre type de représentation peut être utilisé : il s'agit de déterminer un profil moyen du VEMS dans une journée de repos comparé au même profil moyen dans une journée de travail. En effet dans une étude publiée en 2012 par le Docteur De Broucker cette représentation est utilisée afin d'aider à la confirmation du diagnostic d'AP chez une salariée présentant un AP au Latex et dont l'aggravation clinique se manifeste essentiellement lors des périodes de travail. On utilise des segments de 4 heures sur lesquels on calcule la moyenne des VEMS réalisés sur la période de repos et sur la période de travail et la différence entre les 2 moyennes (seuil de significativité $p < 0.05$). (Graphique 14) (71).

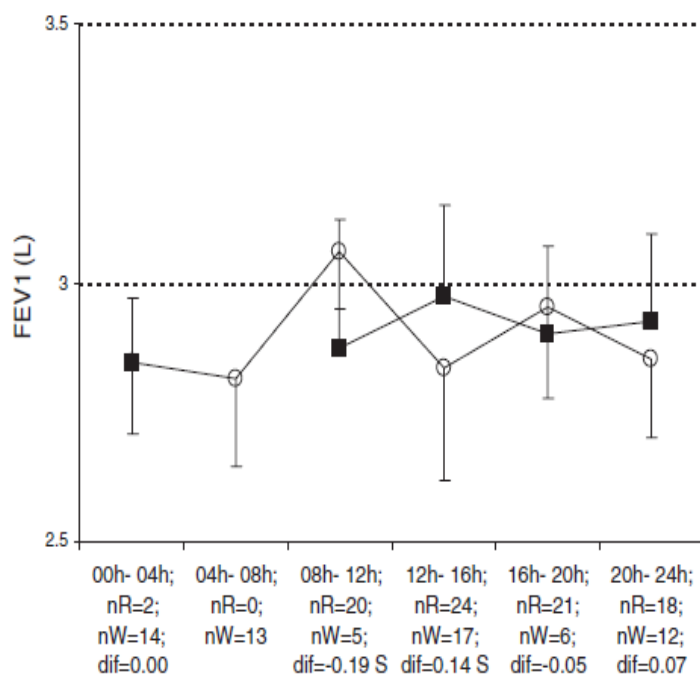


Fig. 1. A 4-hour plot of average FEV₁ on rest days and workdays. Mean FEV₁ measurements taken between 00:00 and 04:00 hours, 04:00 and 08:00 hours, and so on are plotted from all rest days and all workdays. The square markers show the average FEV₁ for rest days in 4-hour segments. The empty circles show the same for workdays. The legend shows the start and end of the 4-hour time segments, the number of readings used to calculate the rest day and workday averages (respectively nR and nW), the area between the rest day and workday curves, dif (L). Significance: $p < .05$ between rest day and workday (from December 4, 2007, to January 11, 2008).

GRAPHIQUE 14 : Détermination d'un profil moyen du VEMS dans une journée de repos comparé au même profil moyen dans une journée de travail.

(Extrait de : V. de Broucker MD, S. Hulo MD, N. Cherot-Kornobis MD, I. Lartigau-Sezary MD, R. Matran MD, PhD, A.Sobaszek MD, PhD & J. L. Edme PhD (2012): Interest of Exhaled Biomarkers in Occupational Asthma to Latex: A Case Report, *Archives of Environmental & Occupational Health*, 67:3, 170-176)

4) Hyperréactivité bronchique spécifique

Les tests de provocation bronchique spécifique permettent d'évaluer de manière objective la relation entre une substance présente dans l'environnement professionnel et l'apparition d'une pathologie asthmatique due à cette substance. Les premières investigations et les premiers tests de provocation bronchique spécifique avec des substances chimiques (ex : isocyanates) ont été pour la première fois réalisés dans les années 1960 et codifiés par le Professeur Pepys.(16,72)

Les tests de provocation bronchique spécifique demeurent encore actuellement la référence pour le diagnostic et la mise en évidence de l'agent responsable dans l'AP.(52, 60, 61)

Les tests de provocation bronchique spécifique consistent, selon un protocole bien standardisé, en l'administration dans une pièce, de l'agent professionnel suspecté. Cette méthode est la méthode de l'approche réaliste c'est-à-dire la méthode qui consiste à reproduire de la manière la plus exacte possible les conditions dans lesquelles le salarié est exposé à l'agent professionnel suspecté qu'il soit de nature gazeuse, ou sous forme de vapeur, fumée, poussières ou aérosols.(75,76)

Ces tests doivent être réalisés uniquement dans des centres spécialisés avec du personnel et des professeurs expérimentés dans ce domaine.

Le protocole d'exposition à l'agent professionnel et le suivi du patient durant le test doivent être scrupuleusement respectés. Le matériel d'urgence doit être prêt et à proximité car il est très difficile d'évaluer la réponse du salarié au test mais cela peut parfois se passer dans la fraction de seconde. Les salariés doivent rester 7 à 8 heures après la réalisation du test car une réaction asthmatique peut apparaître. Ils ne sont autorisés à quitter le laboratoire que si leur VEMS est > à 90% de la valeur théorique de base soit spontanément soit après administration de β_2 – mimétiques.(75).

Les tests de provocation bronchique doivent uniquement être réalisés chez des patients avec un asthme stable. Le VEMS de base doit être > à 60-70% de sa valeur théorique de base et / ou > 2 litres. Il est également important que les variations du VEMS soit < 10 % le jour du test de contrôle.(47, 62, 64).

Les contre indications du test de réactivité bronchique spécifique sont un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral datant de moins de 3 mois, une hypertension artérielle non contrôlée et la grossesse. Les contre indications relatives sont une épilepsie nécessitant un traitement de toxicomanie.(3, 47, 62).

Les bronchodilatateurs oraux et inhalés, le bromure d'ipratropium, les antihistaminiques, la théophylline à libération lente, le cromoglycate et le nédocromil doivent être arrêtés en fonction de leur durée d'action. Idéalement, les anti-inflammatoires doivent également être arrêtés avant le test. Cependant dans les asthmes modérés à sévères il est parfois nécessaire de continuer les médicaments inhalés ou oraux de façon à éviter les fluctuations > à 10% du VEMS.(75,76)

Un test de contrôle est nécessaire avant la réalisation du test de provocation bronchique spécifique ayant comme but que les fluctuations spontanées du VEMS sont inférieures ou égales à 10 %, soit spontanément ou soit après exposition à une substance de référence. En outre, le critère de contrôle est crucial pour une interprétation correcte du test de provocation bronchique spécifique car elle permet de vérifier que la réaction à un agent n'est pas due à un effet irritant non spécifique, en particulier chez les sujets atteints d'asthme instable.

La substance de référence est choisie en fonction de l'agent suspecté dans l'AP : lactose en poudre pour les tests de provocation bronchique spécifique avec un agent sous forme de poudre (farine, médicaments, persulfates...), poussières de pin pour un test avec de la poussière de bois, gants en vinyle pour un test avec des gants en latex, composés diluants ou d'un polyol de produit en polyuréthane pour un test avec les isocyanates... (75)

L'exposition à l'agent en cause peut être réalisée de différentes manières en fonction de l'état physique de l'agent susceptible de provoquer l'AP. Les substances de haut poids moléculaires solubles dans l'eau peuvent être diluées dans une solution saline et administrées par un nébuliseur. Les substances sous forme de poudre peuvent quant à elles être administrées sous forme d'un aérosol sec... (Photo 1)

Le critère de positivité du test généralement retenu est une diminution du VEMS de plus de 20 % par rapport à sa valeur de départ.(5)

La principale limitation du test de réactivité bronchique spécifique est de donner parfois des faux négatifs lorsque la réactivité bronchique à l'agent sensibilisant a diminué après cessation de l'activité en milieu de travail.(3, 56, 62, 63).

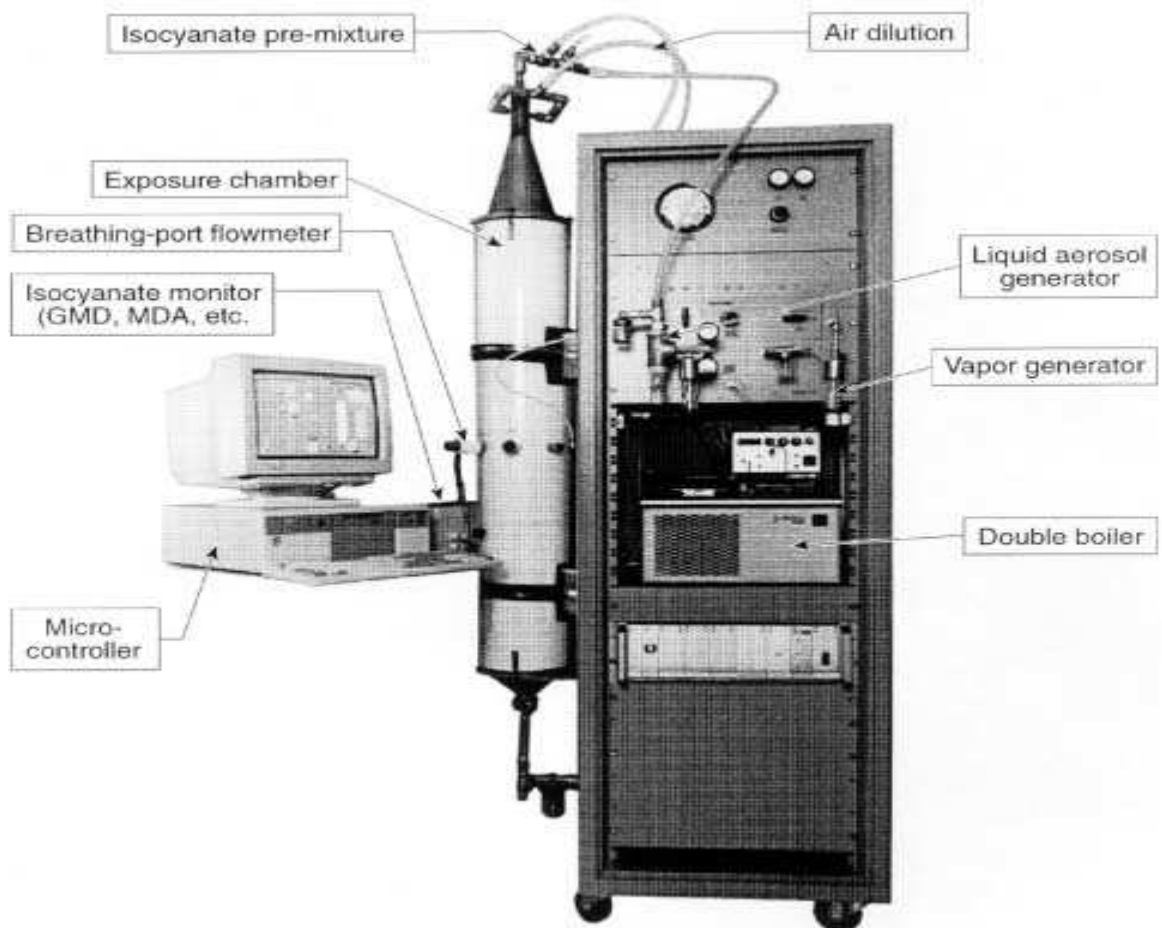


PHOTO 1: En circuit fermé, appareil de provocation par inhalation avec des isocyanates.

(Extrait de : Vandenas O., Malo J.L., Inhalation challenges with agents causing occupational asthma, *Eur Respir J*, 1997; 10: 2612–2629.)

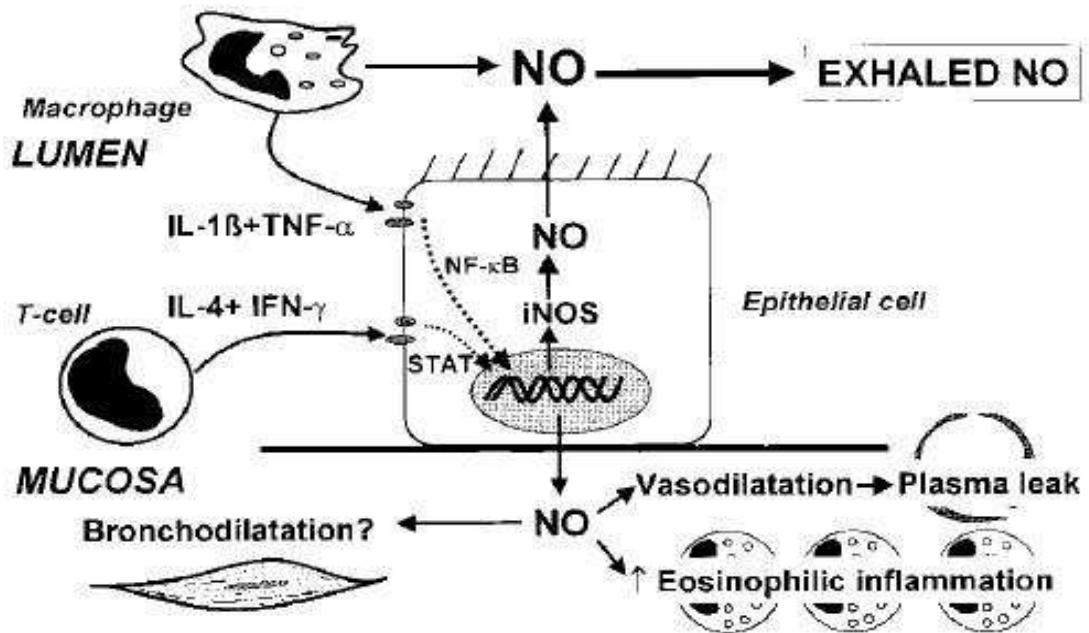
5) Place du NO exhalé

5.1) Origine du NO bronchique

Le monoxyde d'azote (NO) est une molécule endogène régulatrice et ubiquitaire de l'organisme. Il a un rôle de messenger dans divers processus biologiques comme la régulation du débit sanguin périphérique, les fonctions plaquettaires, les réactions immunes ou la neurotransmission.(78)

La synthèse de NO, dérivé de la L-arginine est médiée par les NO synthétases (NOS) dont il existe plusieurs iso-formes : la NOS endogène (cNOS) et la NOS inductible (iNOS). La NOS endogène est présente dans les cellules endothéliales (eNOS) et dans le tissu neural (nNOS). Les 3 représentations de NOS (eNOS, nNOS et iNOS) ont été retrouvées dans les voies aériennes. Il a été démontré qu'iNOS produit une plus grande quantité de NO que les 2 iso-formes. L'expression d'iNOS est en première ligne et est en plus grande quantité dans les cellules épithéliales bronchiques, son activité est induite par des médiateurs de l'inflammation et son expression est significativement augmentée dans l'asthme (78).

Le NO peut être mesuré dans les différentes parties de l'arbre bronchique et on rapporte que l'origine principale entre autre de la production de ce NO serait située dans les voies aériennes inférieures. (Graphique 15) (78, 79)



GRAPHIQUE 15 : Schéma de la production de NO exhalé

(Extrait de: Kharitonov SA, Barnes PJ., Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1693-722.)

5.2) Mesure et valeurs normales du NO exhalé

La détection et la mesure du NO dans l'air exhalé ont été décrites pour la première fois par Gustafsson et al. en 1991.(80)

Le NO est donc formé continuellement dans les voies aériennes et sa concentration varie avec le débit de l'air exhalé. Il est donc important de connaître le débit expiratoire lors de la mesure du NO exhalé. Depuis la publication des recommandations de l'American Thoracic Society (ATS) d'abord en décembre 1999 puis en 2005, la plupart des auteurs utilisent désormais un débit de 50 mL/s.(81,82)

La technique recommandée consiste en une inspiration d'air dépourvue de NO à travers une pièce buccale jusqu'au maximum de la capacité pulmonaire totale, suivie immédiatement par une expiration forcée à un débit constant.(83) (Photo 2)

En utilisant les recommandations de l'ATS, les résultats en ce qui concerne les valeurs normales chez le sujet sain se situent entre 10 et 20 ppb. D'autres facteurs comme l'âge, le sexe ou la taille des voies aériennes interviennent dans les valeurs de NO exhalé mesurées.(65, 69,70)



PHOTO 2 : Technique recommandée pour la mesure du NO exhalé.

(Extrait de : Edmé J.L., Boulenguez C., de Broucker V., Chérot-Kornobis N., Hulot S., Sobaszek A. Les nouvelles explorations fonctionnelles respiratoires en pathologies professionnelles. *Département Universitaire de Médecine du Travail et des risques professionnels. Journée Marcel Marchand. 2008* ; Powerpoint : 25 p.
Disponible sur : www.istnf.fr/_admin/Repertoire/Fichier/2008/14-081217120103.pdf)

5.3) Le NO exhalé et l'asthme

5.3.1) Intérêt dans le diagnostic d'asthme et d'asthme professionnel

Les EFR sont bien reconnues comme méthode de référence dans l'évaluation de l'asthme.

L'augmentation du NO exhalé est un indicateur plus précoce que l'apparition d'un trouble ventilatoire obstructif mis en évidence par les EFR. De ce fait, le NO exhalé semble être un marqueur précoce de l'asthme. Il peut donc être intéressant pour dépister l'asthme à un stade infra clinique.(78,84)

Le NO exhalé a un intérêt dans le diagnostic de l'AP. Il peut détecter une inflammation infra clinique chez les sujets exposés à un allergène ou un irritant professionnel potentiellement facteur déclenchant de leurs symptômes d'asthme. Le NO exhalé peut aider à établir une relation de cause à effet entre les symptômes et une exposition à un agent sur le lieu du travail. Généralement, l'inflammation disparaît rapidement en moyenne dans les deux semaines qui suivent l'arrêt de l'exposition.(3, 68,75–80,85)

En conséquence, la mesure du NO exhalé est un outil fiable pour faire le diagnostic d'asthme et notamment d'AP. L'augmentation de son taux est associée à l'activité éosinophilique. Le NO exhalé explore des anomalies différentes de celles explorées par la mesure de la fonction respiratoire chez le patient asthmatique. Les critères diagnostiques de l'asthme et en l'occurrence l'AP restent ceux des recommandations de l'ATS (critères cliniques et spirométriques), le NO exhalé, quant à lui, permet le diagnostic de l'inflammation bronchique et doit pouvoir aider le médecin lorsque les autres moyens diagnostiques ne sont pas contributifs.(86,87)

5.3.2) Intérêt dans le suivi de l'asthme

Le NO exhalé peut aider à l'évaluation du contrôle de l'asthme. L'augmentation du NO exhalé peut évoquer une exacerbation d'asthme indiquant en particulier le manque de contrôle de la maladie asthmatique. La mesure du NO exhalé peut donc être utile pour objectiver la persistance de l'inflammation bronchique et le mauvais contrôle de l'asthme. (88–90)

La mesure du NO exhalé peut objectiver la réponse au traitement anti-inflammatoire. Le taux de NO exhalé varie rapidement après la prise de corticostéroïdes inhalés ou systémiques mais également avec les modifications des posologies des corticoïdes. Le NO exhalé peut être utile pour identifier les patients répondeurs à la corticothérapie inhalée.(91) (Graphique16)

Table 1. Criteria for Adjustment of the Dose of Inhaled Corticosteroid in the Two Study Groups.*		
Group	Asthma Controlled?†	
	Yes	No
Control‡		
Asthma symptoms§	Present ≤2 days/wk (24-hr scores of 1 of 5 not counted)	Present >2 days/wk with 24-hr asthma score ≥2 of 5
Nighttime waking (nights/wk)	≤1	>1
Bronchodilator use	≤4 Occasions/wk and on ≤2 days/wk	>4 Occasions/wk or on >2 days/wk
Variation in PEFr (amplitude % of mean, previous 7 days)‡	≤20	>20
FEV ₁ (% of baseline)	≥90	<90
Exhaled nitric oxide		
FE _{NO} (ppb at 250 ml/second)	<15	≥15

GRAPHIQUE 16 : Critères pour l’ajustement de la dose de corticostéroïde inhalé dans deux groupes d’études.

(Extrait de: Andrew D. Smith, M.B., Ch.B, Jan O. Cowan, Karen P. Brassett, G. Peter Herbison, M.Sc., and D. Robin Taylor, M.D. Use of Exhaled Nitric Oxide Measurements to Guide Treatment in Chronic Asthma. *N Engl J Med*, 2005; 352:2163-2173.)

En d’autres termes, la mesure du NO exhalé est bien standardisée, facile, non invasive et réalisable chez l’adulte et chez l’enfant, mais également dans le cadre d’une aide au diagnostic d’un AP.

6) Les condensats de l'air exhalé

Les condensats de l'air exhalé restent également un marqueur spécifique de l'inflammation du poumon profond. En effet, les condensats de l'air exhalé permettent de recueillir un liquide biologique provenant de l'arbre trachéo-bronchique et des alvéoles pulmonaires. Le contenu du condensat obtenu reflète la composition de la surface liquide des voies aériennes. L'élément principal du condensat est de la vapeur d'eau (> 99%). De nombreux médiateurs et composants peuvent être dosés dans les condensats de l'air exhalé.(92,93)

De nombreux médiateurs et composants peuvent être dosés dans les condensats de l'air exhalé : (92)

- Peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)
- pH
- Cytokines (IL-8, IL-6,...)
- Adénosine
- Eicosanoïdes : Leucotriènes (LTB₄, ...), Prostaglandines (PGE-2,...), 8-isoprostane
- Dérivés nitrés et oxydes nitrés (Nitrotyrosine, nitrates et nitrites)
- Aldéhydes (malondialdéhyde (MDA), acroleine, n-hexanal (C6), 4-hydroxyhexenal (HHE),...)
- Ammoniaque
- Glucose, lactate Na, Cl, Cr, ...
- Marqueurs de l'exposition à certains métaux : cobalt, tungstène, béryllium, aluminium.

En médecine du travail, le but de la mesure des condensats de l'air exhalé est de pouvoir mettre en évidence une détection précoce de l'inflammation pulmonaire liée à l'environnement professionnel en mettant en évidence les différents bios marqueurs.

L'intérêt des condensats de l'air exhalé dans la pratique clinique courante n'est pas encore bien défini.

Actuellement, son application relève essentiellement du domaine de la recherche. L'avantage de cette technique est son caractère totalement non invasif, ce qui autorise aisément la répétition des examens nécessaires pour un suivi longitudinal.(92,94)

(Photo 3).



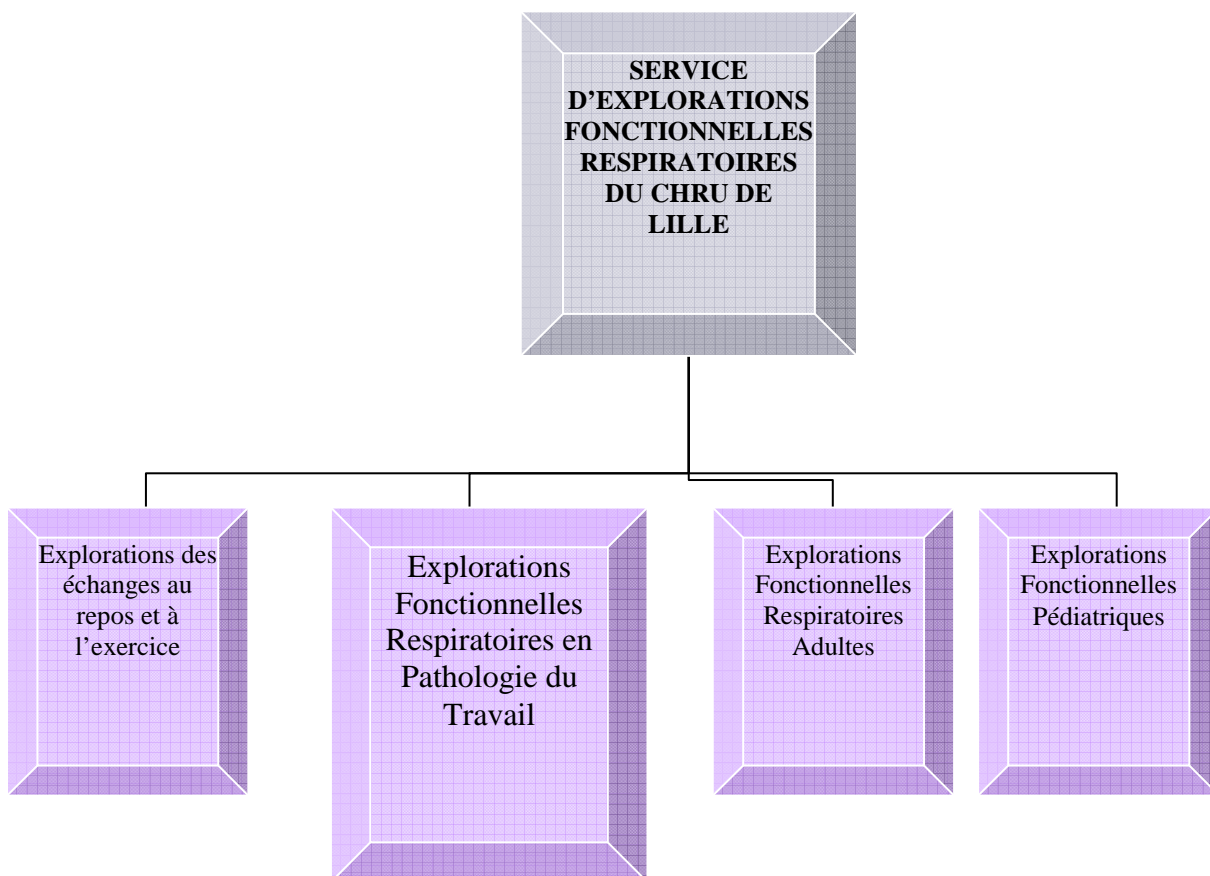
PHOTO 3: Appareil condensats de l'air exhalé (A) constitué d'un générateur qui refroidit à -20°C le condensateur en aluminium, à la partie inférieure duquel est fixée une cupule en polypropylène où est recueilli le condensat d'air exhalé (B).

(*Extrait de* : C. Renkin, J.L. Corhay, R. Louis. La place de l'Analyse du condensat de l'air exhalé dans les maladies pulmonaires obstructives. *Rev Med Liege*, 2008. 63(4):193-8.)

Durant mon cursus universitaire de Médecine du Travail, j'ai passé 6 mois dans le service des EFR de l'hôpital Albert Calmette du CHRU de Lille. Ces différentes explorations sont disponibles au sein du service des EFR de l'hôpital Albert Calmette dans le service de Monsieur le Professeur Matran.

Nous recevons au sein du service les patients ou salariés issus de la consultation de Pathologie Professionnelle et Environnementale du CHRU de Lille mais également les patients ou salariés issus des consultations de Médecine du Travail des services Interentreprises ou Autonomes, des consultations de Médecine Générale ou de Pneumologie afin de pouvoir aider au diagnostic d'entre autre d'Asthme ou d'AP à travers ces différentes explorations.

7) Organigramme du service d'EFR du CHRU de Lille



Comme le montre cet organigramme, il existe un secteur original : Exploration Fonctionnelle en pathologie du travail et de l'environnement.

IV – OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif de mon travail est de relever les différentes explorations fonctionnelles respiratoires réalisées dans l'unité fonctionnelle EF en pathologie professionnelle du CHRU de Lille chez les salariés issus des différentes consultations de médecine du travail (Services autonomes et services interentreprises, Médecine du Travail du Personnel Hospitalier du CHRU de Lille), de la consultation de Dermatose Professionnelle du CHRU de Lille, et de la consultation de Pathologie Professionnelle du CHRU de Lille et d'étudier l'apport des résultats de ces explorations au demandeur notamment dans le diagnostic et les déclarations d'Asthme Professionnel.

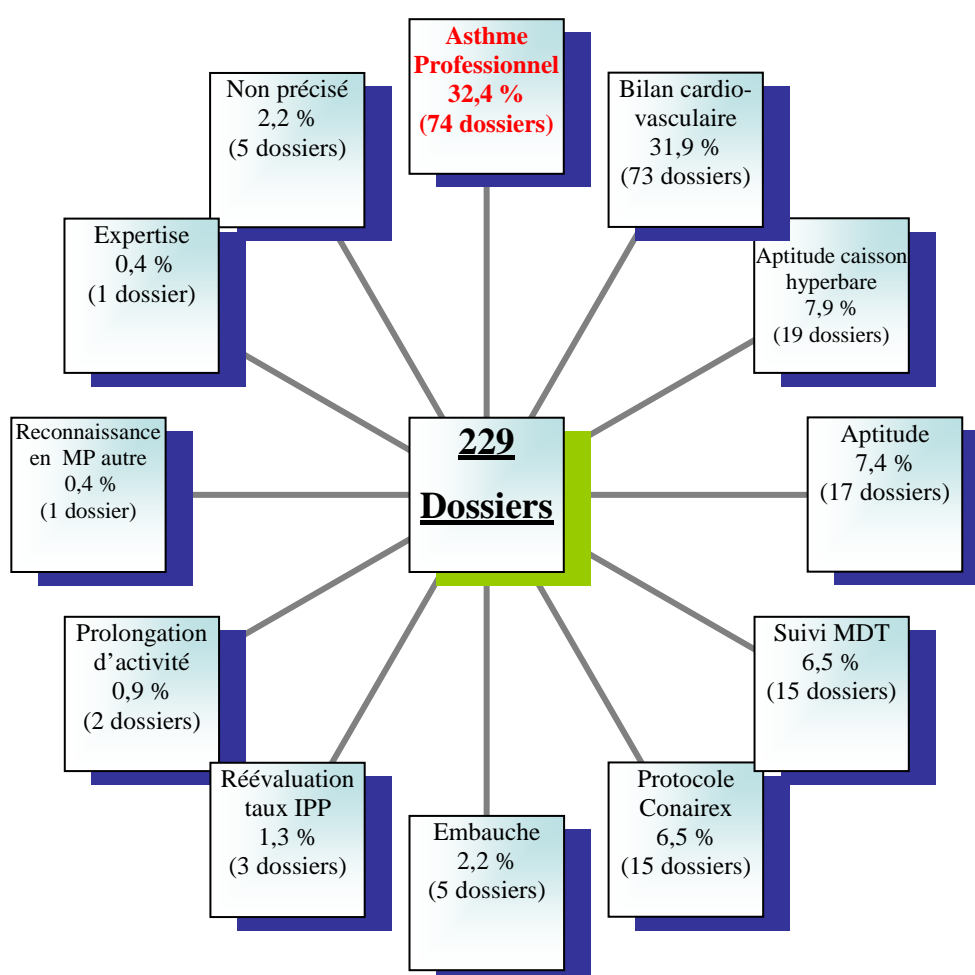
V – MATERIEL ET METHODES

1) Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective concernant les patients explorés dans l'Unité Fonctionnelle : explorations fonctionnelles respiratoires en pathologie du travail du service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires du CHRU de Lille entre le 01 Janvier 2009 et le 31 Décembre 2011.

2) Population

Ont été inclus tous les patients atteints ou susceptibles d'être atteints d'asthme professionnel, soit 74 dossiers (confère flowchart ci-joint : Graphique 17) :



GRAPHIQUE 17 : répartition des patients explorés dans l'unité Explorations Fonctionnelles Respiratoires en pathologie du travail (hors dossiers suivi Amiante).

3) Déroulement de l'étude

L'étude s'est déroulée en trois temps

3.1) Recueil de données des patients issus de la base de données du service des EFR du CHRU de Lille

La liste des patients a été recueillie à l'aide d'une base de données informatique créée par le service des EFR. Les « requêtes » ou « interrogations » ont permis de recenser le nombre de dossiers ayant eu une exploration dans le service des EFR pour l'UF Pathologie du Travail entre le 01 Janvier 2009 et le 31 Décembre 2011.

A partir de cette base de données, les informations recueillies concernent l'identification des patients, la date de naissance de chacun, le motif pour lequel une exploration a été demandée, la date de l'exploration et l'origine de la demande.

N'ont pas été pris en compte dans cette étude les suivis post professionnel ou post expositionnel à l'amiante (les dossiers n'ont donc pas été pris en compte et recensés dans le flowchart, graphique 17).

Si le patient a présenté plusieurs visites dans le service des EFR entre la période du 01 Janvier 2009 au 31 décembre 2011, seule la première visite a été prise en compte dans notre étude.

Ainsi nous recensons donc un total de 236 explorations pour un recueil de 229 dossiers :

- Pour 3 patients, 2 explorations ont eu lieu dans le service entre le 01 Janvier 2009 et le 31 Décembre 2011.
- Pour 2 patients, 3 explorations ont eu lieu dans le service entre le 01 Janvier 2009 et le 31 Décembre 2011.

3.2) Recueil de données issues des dossiers du service des EFR du CHRU de

Lille

A partir de la liste obtenue, un recueil de données a été effectué dans les dossiers des patients du service des EFR du CHRU de Lille.

Ont été relevé dans les 229 dossiers :

- Les renseignements personnels
- La profession et le secteur d'activité
- La date de l'exploration
- L'origine de la demande
- Le motif de l'exploration
- L'histoire de la maladie
- Les ATCD respiratoires
- Terrain atopique
- Les EFR réalisées
- Examens complémentaires autres (radiographie pulmonaire, Imagerie thoracique...)
- Interprétation des EFR
- L'orientation donnée
- La déclaration en MP si elle a eu lieu

Le recueil des données s'est étalé sur la période de Septembre 2011 à Mars 2012.

3.3) Données concernant les explorations réalisées dans l'AP

Seule les explorations effectuées dans le cadre de l'AP ont été gardées et recueillies dans un tableau EXCEL (Microsoft Office Excel 2007 ®)

4) Constitution d'une base de données

Les données ont été répertoriées dans un tableau EXCEL avec différentes catégories afin de pouvoir effectuer les statistiques descriptives correspondantes.

Les informations colligées sont : Un numéro : chaque agent s'est vu attribuer un numéro afin d'anonymiser les données ; L'âge ; La tranche d'âge ; La date de naissance ; Le sexe ; La profession ; Le secteur d'activité ; La date de l'exploration; L'origine de la demande ; Les produits manipulés ; L'histoire de la maladie ; Les antécédents respiratoires ; Le terrain atopique ; Les EFR ; Les examens complémentaires; L'interprétation ; L'orientation ; La déclaration en MP si elle a lieu.

5) Analyse statistique

Les exploitations ont été réalisées à l'aide de tableaux croisés dynamiques avec le logiciel EXCEL. Pour les comparaisons de pourcentage, le test du Chi 2 a été utilisé (logiciel EPI INFO 2000 V.3.5.3).

Le seuil de significativité statistique retenu était 0.05.

VI – RESULTATS

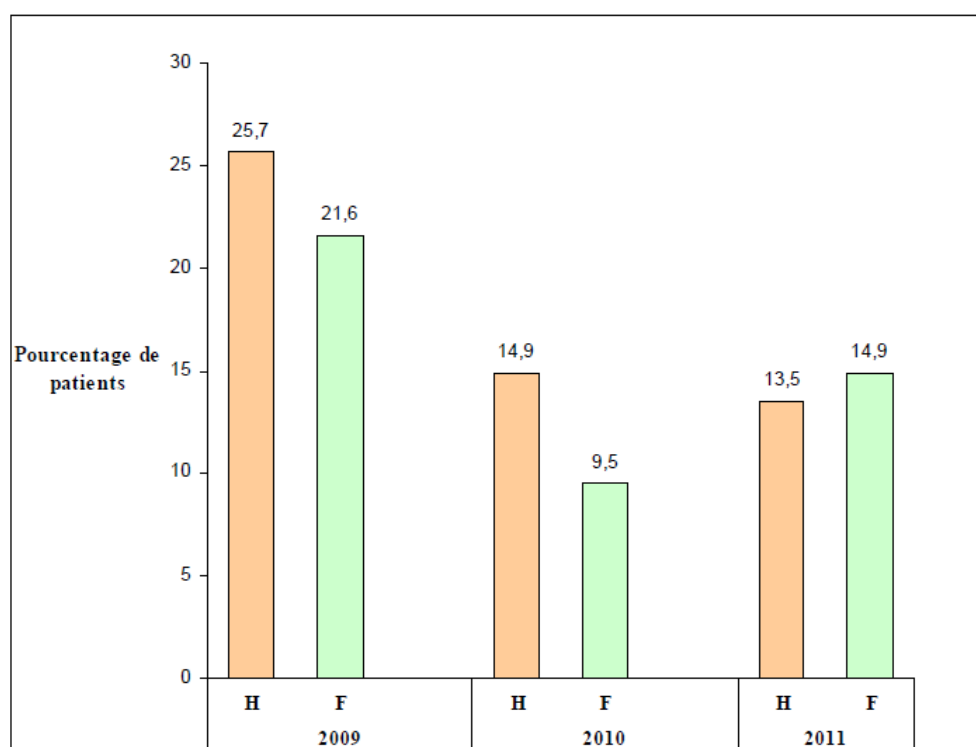
1) Analyse de la population selon le sexe et l'âge

Dans notre étude, 32.4 % des motifs d'explorations concernent un retentissement professionnel sur la fonction pulmonaire. En effet, 74 personnes ont bénéficié d'une exploration dans le service des EFR du CHRU de Lille entre 2009 et 2011 dans le but de dépister un AP ou non sous jacent.

1.1) Sexe

Le sexe ratio H/F est de 1.2 avec une répartition de 40 hommes (54.1%) pour 34 femmes (45.9%).

1.2) Répartition par sexe selon l'année



GRAPHIQUE 18 : Répartition en pourcentage du nombre de patients en fonction du sexe et de l'année d'examen dans le service des explorations fonctionnelles respiratoires du CHRU de Lille (n=74).

1.3) Age

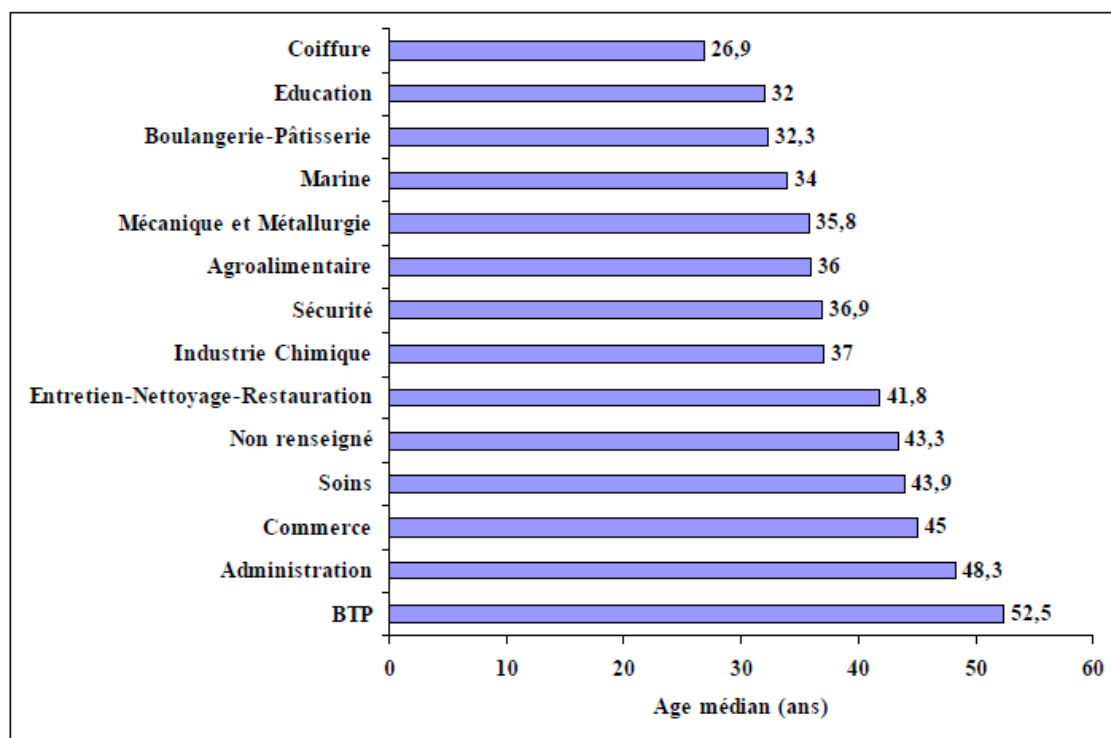
L'âge médian des 74 patients recensés pour notre étude était de 39.3 ans (écart-type = 11.9) avec des extrêmes de 16 à 69 ans.

Chez les hommes, l'âge varie de 20 à 69 ans avec une médiane de 39.9 ans. Les femmes ont un âge compris entre 16 et 64 ans avec une médiane de 38.9 ans.

Il n'existe pas de différence significative entre les deux populations.

La moyenne d'âge est la plus basse principalement dans les secteurs de la coiffure et de la boulangerie pâtisserie. Ce phénomène reste en adéquation avec les résultats attendus car on retrouve dans ces deux groupes des apprentis et généralement l'entrée en apprentissage fait immédiatement suite à la sortie des établissements scolaires secondaires. De plus, dans le domaine de la coiffure, les allergies professionnelles notamment respiratoires apparaissent au cours de la période d'apprentissage et amènent ces sujets à consulter rapidement après leur insertion dans le milieu professionnel.

Dans les autres secteurs professionnels, l'âge médian est sensiblement homogène et peut s'expliquer par le fait que les allergies respiratoires ne se déclarent pas toujours rapidement. (Graphique 19).



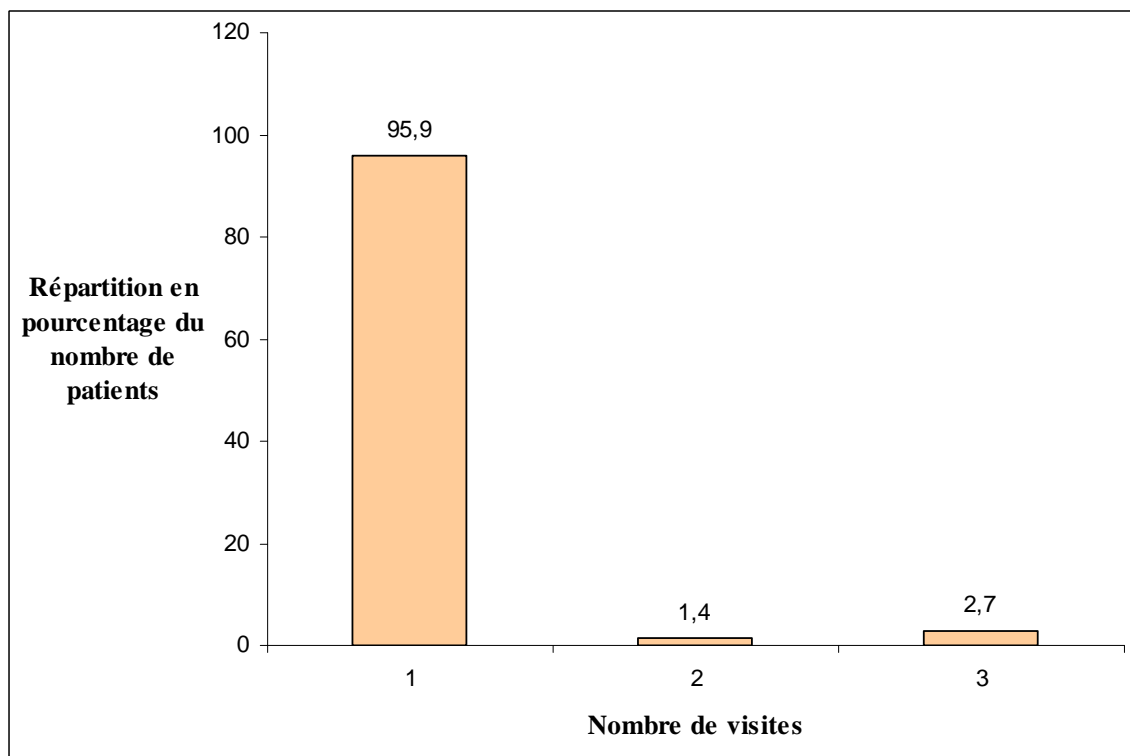
GRAPHIQUE 19 : Age médian de la population selon le secteur d'activité (n=74).

2) Département d'origine

Les consultations dans le service des EFR du CHRU de Lille drainent l'ensemble de la région Nord Pas-de-Calais avec une répartition de 53 patients originaires du Nord (soit 71.6 % des patients) et 16 résidants dans le Pas-de-Calais (soit 21.6 % de notre population). Pour 5 patients de notre effectif, le département d'origine n'est pas renseigné soit 6.8 % de notre effectif.

3) Nombre de visites et explorations réalisées

La majorité des patients avait bénéficié d'une seule visite dans le service des EFR du CHRU de Lille (Graphique 20).



GRAPHIQUE 20 : Répartition en pourcentage du nombre de patients en fonction du nombre de visites dans le service des EFR du CHRU de Lille dont ils ont bénéficié (n=74).

Parmi les patients ayant effectués 1 visite au sein du service des EFR (71 patients), les explorations réalisées sont :

- ✓ Spirométrie ; Pléthysmographie ; TLCO : 4 patients
- ✓ Spirométrie ; Pléthysmographie ; TLCO et Test à la Métacholine : 3 patients
- ✓ Spirométrie ; Pléthysmographie ; TLCO et NO exhalé : 7 patients
- ✓ Spirométrie ; Pléthysmographie ; TLCO et Peak Flow : 1 patient
- ✓ Spirométrie ; Pléthysmographie ; TLCO et Epreuve d'effort : 3 patients
- ✓ Spirométrie ; Pléthysmographie ; TLCO ; test à la Métacholine et NO exhalé : 26 patients
- ✓ Spirométrie ; Pléthysmographie ; TLCO ; NO exhalé et Epreuve d'effort : 10 patients
- ✓ Spirométrie ; Pléthysmographie ; TLCO ; NO exhalé et Peak Flow : 2 patients
- ✓ Spirométrie ; Pléthysmographie ; TLCO ; test à la Métacholine et Epreuve d'effort : 1 patient
- ✓ Spirométrie ; Pléthysmographie ; TLCO ; test à la Métacholine ; NO exhalé et Epreuve d'effort : 1 patient
- ✓ Spirométrie ; Pléthysmographie ; TLCO ; test à la Métacholine ; NO exhalé et Rhinomannométrie postérieure : 2 patients
- ✓ Spirométrie ; Pléthysmographie ; TLCO ; test à la Métacholine ; NO exhalé et Peak flow : 8 patients
- ✓ Spirométrie ; Pléthysmographie ; TLCO ; test à la Métacholine ; NO exhalé ; Peak flow et Rhinomannométrie postérieure : 2 patients
- ✓ Spirométrie ; Pléthysmographie ; TLCO ; test à la Métacholine ; NO exhalé ; Peak flow ; Rhinomannométrie postérieure et Epreuve d'effort : 1 patient.

Le patient ayant réalisé deux visites dans le service des EFR a bénéficié lors de la première visite : Spirométrie ; Pléthysmographie ; TLCO et NO exhalé et lors de la deuxième visite : Spirométrie ; Pléthysmographie ; TLCO ; NO exhalé et Peak flow.

Les deux patients qui ont bénéficié de trois visites dans le service des EFR :

✓ Le premier patient a bénéficié :

1ère visite : Spirométrie ; Pléthysmographie ; TLCO ; NO exhalé et un test à la Méta-choline

2ème visite : Spirométrie ; Pléthysmographie ; TLCO ; NO exhalé et Peak flow.

3ème visite : Spirométrie ; Pléthysmographie ; TLCO ; NO exhalé et rendu du Peak flow.

✓ Le deuxième patient a bénéficié :

1ère visite : Spirométrie ; Pléthysmographie ; TLCO ; NO exhalé et un test à la Méta-choline en période de travail.

2ème visite : Spirométrie ; Pléthysmographie ; TLCO ; NO exhalé et Test à la Méta-choline en période de repos.

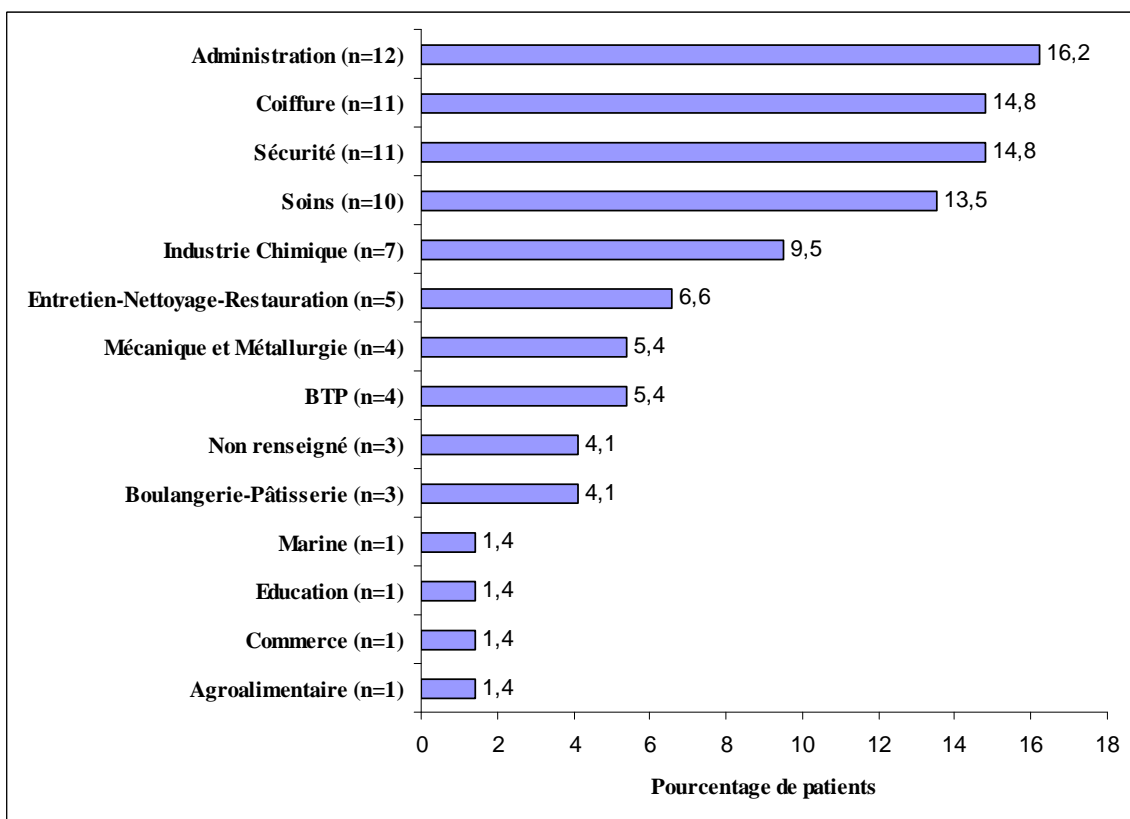
3ème visite : Spirométrie ; Pléthysmographie ; TLCO ; NO exhalé et Peak flow.

4) Répartition des patients selon le secteur d'activité professionnelle

La population étudiée a été répartie en 14 groupes distincts selon le secteur d'activité :

- Administration : 1 agent SNCF, 1 agent administratif dans un service de reprographie, 1 contrôleur qualité, 1 secrétaire comptable dans un abattoir, 8 agents administratifs en mairie.
- Agroalimentaire : 1 opérateur en ligne de conditionnement.
- Sécurité : 7 agents de sécurité incendie, 1 formatrice sécurité, 1 chef d'équipe désenfumage, 1 désenfumeur, 1 maître nageur.
- Boulangerie – pâtisserie : 3 personnes.
- BTP : 1 menuisier, 1 peintre au pistolet, 1 souffleur de verre, 1 soudeur.
- Coiffure : 11 patients font partis de ce groupe parmi lesquels on retrouve 1 coloriste, 1 gérante de salon et 1 apprenti.
- Commerce : 1 fleuriste
- Education : 1 enseignant en lycée
- Entretien – nettoyage – restauration : 4 ASH et 1 ouvrier en blanchisserie.
- Industrie chimique : 1 agent SNCF, 1 chimiste électricien, 1 agent de contrôle en laboratoire, 2 personnes travaillant en laboratoire dans le secteur de l'aluminium, 1 doctorante en biochimie, 1 patient travaillant en laboratoire d'anatomo - pathologie.
- Marine : 1 soudeur – scaphandrier.
- Mécanique et métallurgie : 1 mécanicien automobile, 1 monteur chez Renault, 1 conducteur d'engin, 1 ouvrier travaillant dans le domaine de l'aluminium.
- Soins : 1 coordinateur en hygiène et sécurité, 4 médecins, 2 infirmières, 3 ambulanciers.
- Non renseigné : 3 personnes dont on ne dispose pas du poste de travail

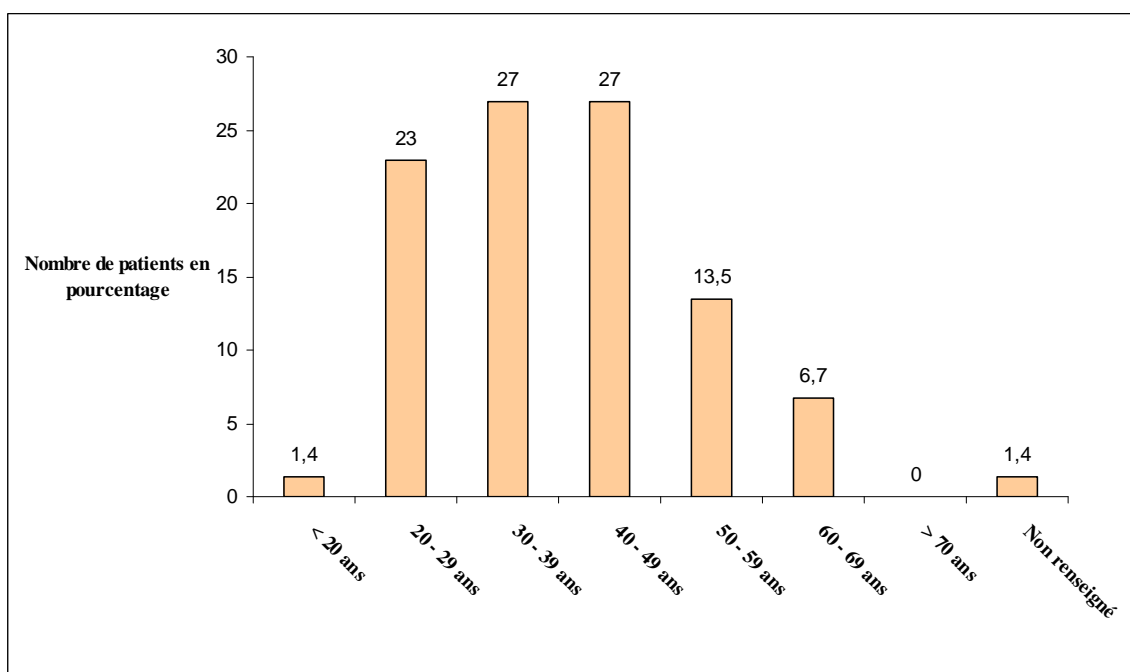
(Graphique 21).



GRAPHIQUE 21 : Répartition en pourcentage du nombre de patients selon le secteur d'activité professionnelle (n=74).

5) Répartition des patients par classe d'âge

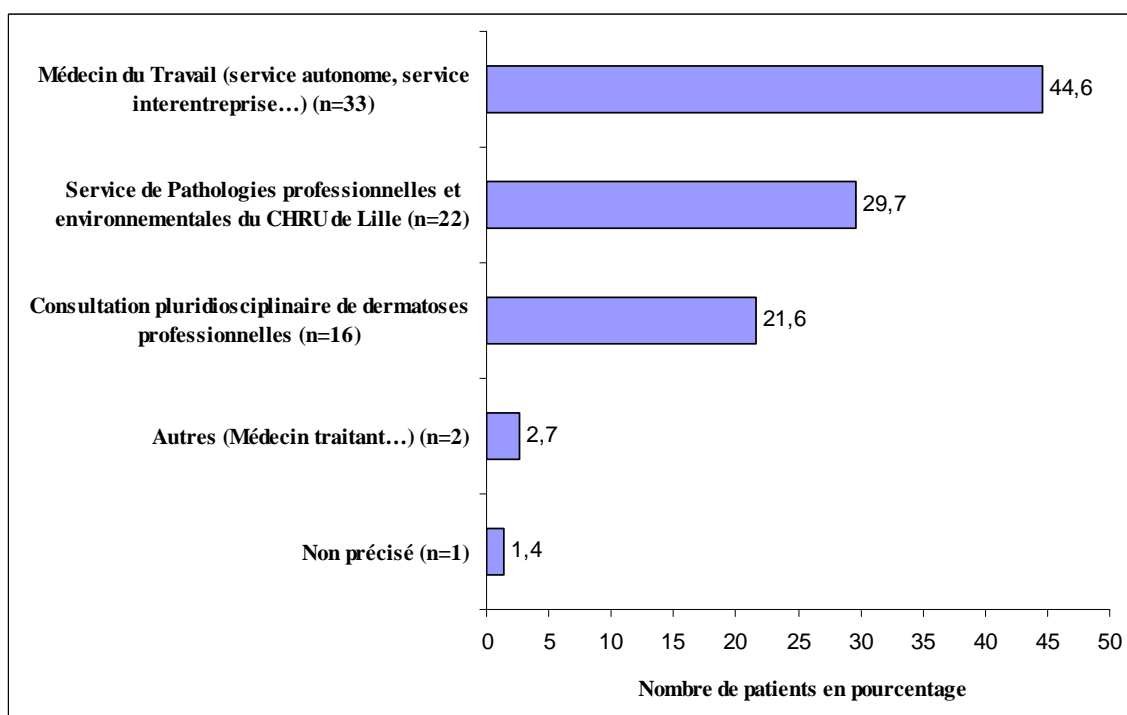
Le nombre de patients présentant un AP est plus élevé dans les classes d'âge 30-39 ans et 40-49 ans par le fait que les allergies respiratoires ne se déclarent pas précocement dans certains domaines. En revanche on retrouve également une augmentation dans la classe d'âge 20-29 ans par le fait que, dans certains métiers, notamment la coiffure ou le secteur de la boulangerie pâtisserie, les allergies peuvent se déclarer très tôt, la majorité des patients sont des patients entrant dans la vie active dès la sortie de l'enseignement secondaire et sont alors des apprentis. (Graphique 22).



GRAPHIQUE 22 : Répartition du nombre de patients en pourcentage selon la classe d'âge à laquelle ils appartiennent (n=74).

6) Provenance des signalements

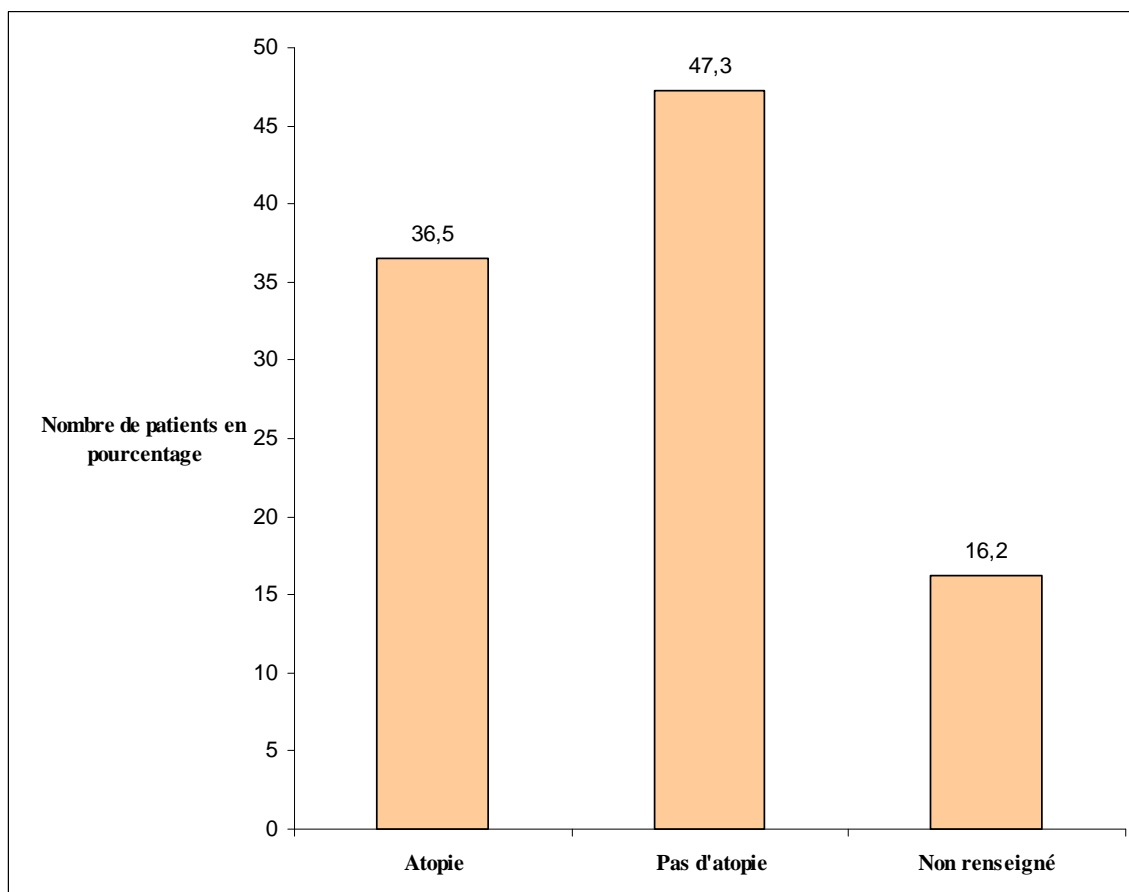
La majorité des patients nous est envoyée par le biais de médecins du travail travaillant dans des services autonomes de médecine du travail ou dans des services interentreprises, mais également par les médecins du service de pathologie professionnelle et environnementale du CHRU de Lille ainsi que par le biais de la consultation pluridisciplinaire de dermatose professionnelle car certains allergènes cutanés peuvent également donner un AP, auquel il faut systématiquement penser lors des consultations de dermatose professionnelle. (Graphique 23).



GRAPHIQUE 23 : Répartition du nombre de patients en pourcentage en fonction de l'origine de la provenance des signalements (n=74).

7) Atopie personnelle

Presque la moitié de l'effectif de notre étude ne présentait pas d'antécédent atopique personnel soit 47.3 % de notre effectif (35 patients). Dans notre effectif, 36.5 % des patients présentent un antécédent atopique personnel soit 27 patients. (Graphique 24).



GRAPHIQUE 24 : Répartition en pourcentage du nombre de patients selon leurs antécédents atopiques personnels (n=74).

La répartition des antécédents atopiques selon le secteur d'activité professionnelle montre une proportion plus élevée de sujets atopiques dans le secteur de la coiffure (63.6 %) et le secteur de soins (60%). Dans le secteur agroalimentaire et éducation, étant donné qu'il n'y a qu'un seul patient dans chacun des deux groupes, le taux est de 100% étant donné que le patient présent dans chacun des deux groupes possède des antécédents atopiques personnels et donc à considérer avec prudence étant donné le petit effectif. (Tableau 1).

Tableau 1 : Antécédents atopiques personnels des patients selon le secteur d'activité (n=74).

	Antécédents atopiques	Pas d'antécédents atopiques	Non renseigné	Total
Administration	2	8	2	12
Agroalimentaire	1	0	0	1
Autres	0	9	2	11
Boulangerie-Pâtisserie	1	1	1	3
BTP	1	2	1	4
Coiffure	7	3	1	11
Commerce	0	0	1	1
Education	1	0	0	1
Entretien-Nettoyage-Restauration	2	2	1	5
Industrie Chimique	3	3	1	7
Marine	0	0	1	1
Mécanique et Métallurgie	2	2	0	4
Soins	6	3	1	10
Non renseigné	1	2	0	3
Total	27	35	12	74

8) Répartition par grande classe d'agents identifiés

Par grande classe d'agents identifiés, on constate que la majorité est issue de la classe : produits chimiques (64.9 %) dans notre étude. (Graphique 25).

Dans la classe « produits chimiques », on retrouve (n=48) :

- Ammonium quaternaire (n=10) : 4 ASH, 1 enseignante en lycée, 3 ambulanciers, 1 secrétaire comptable dans un abattoir, 1 agent SNCF travaillant proche du local de stockage des vêtements.
- Anhydrides (n=1) : 1 chimiste électricien.
- Chlore (Di- ou tri- chlorocyanurate) (n=1) : 1 maître nageur.
- Bichromate de potassium (n=1) : 1 mécanicien automobile.

- Formaldéhyde (n=2) : 1 laborantin en anatomo-pathologie et 1 médecin biologiste en laboratoire d'anatomo-pathologie.
- Gaz, fumée de combustion (n=11) : 1 désenfumeur, 1 chef d'équipe en désenfumage, 8 agents de sécurité incendie et 1 coordinateur en hygiène et sécurité.
- Huile de coupe (n=1) : 1 agent SNCF travaillant dans la mécanique.
- Iso cyanates (n=3) : 1 doctorante en biochimie, 1 peintre au pistolet et 1 peintre en cabine.
- Ozone (n=1) : 1 agent administratif dans un service de reprographie.
- Persulfates d'ammonium (n=11) : 11 coiffeurs dont 1 gérante de salon de coiffure, 1 coloriste et 1 apprentie.
- Solvants (n=3) : 1 laborantin dans une industrie d'aluminium, 1 contrôleur qualité dans 1 raffinerie, 1 maître de conférence universitaire en physiologie.
- Indéterminé (n=3) : 1 ouvrier de blanchisserie, 1 monteur chez Renault, 1 agent de contrôle dans l'industrie chimique.

Dans la classe « végétaux », on retrouve (n=16) :

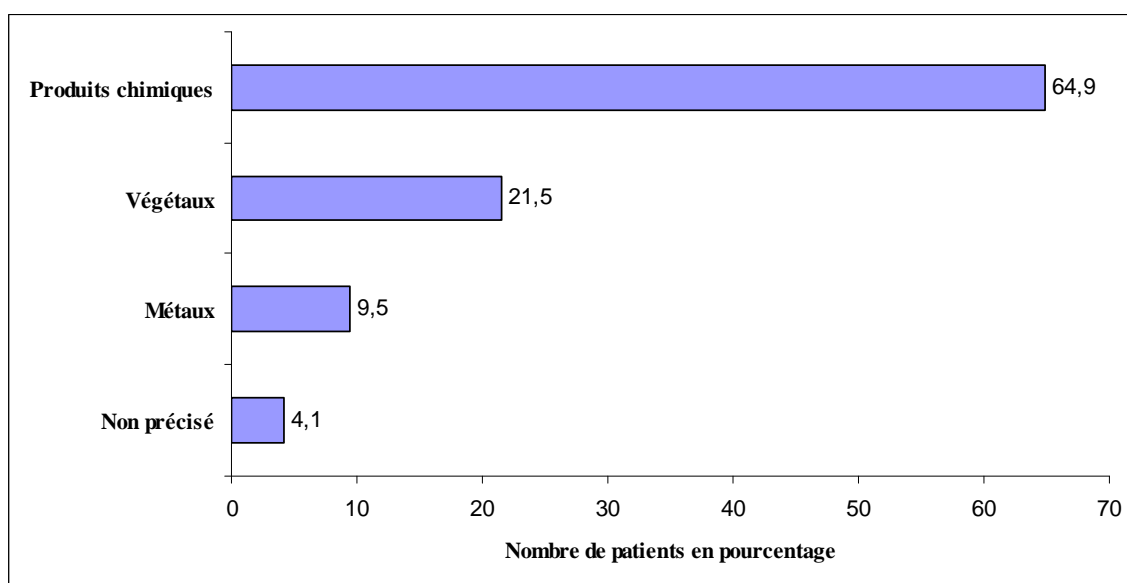
- Bois (n=1) : 1 menuisier.
- Champignons (n=8) : 8 agents administratifs travaillant en mairie.
- Farine de blé (n=4) : 3 boulangers pâtisseries, 1 opérateur en ligne de conditionnement de croquettes pour chiens.
- Latex (n=2) : 1 médecin anesthésiste, 1 patient dont la profession n'est pas précisée lors de l'interrogatoire.
- Végétaux (n=1) : 1 fleuriste gérante.

Dans la classe « métaux », on retrouve (n=7) :

- Aluminium (n=4) : 1 laborantin, 1 conducteur d'engin dans une aluminerie, 1 ouvrier travaillant dans une industrie fabricant de l'aluminium, 1 patient dont le poste de travail n'est pas précisé.
- Nickel (n=1) : 1 infirmière anesthésiste.
- Silice (n=1) : 1 souffleur de verre.
- Non déterminé (n=1) : 1 soudeur nettoyeur de métaux dans la marine (scaphandrier).

Dans les agents non précisés, on retrouve (n=3) :

- 1 interne en anesthésie-réanimation
- 1 Infirmière au bloc opératoire
- 1 patient dont le poste de travail n'est pas précisé ainsi que les produits manipulés.



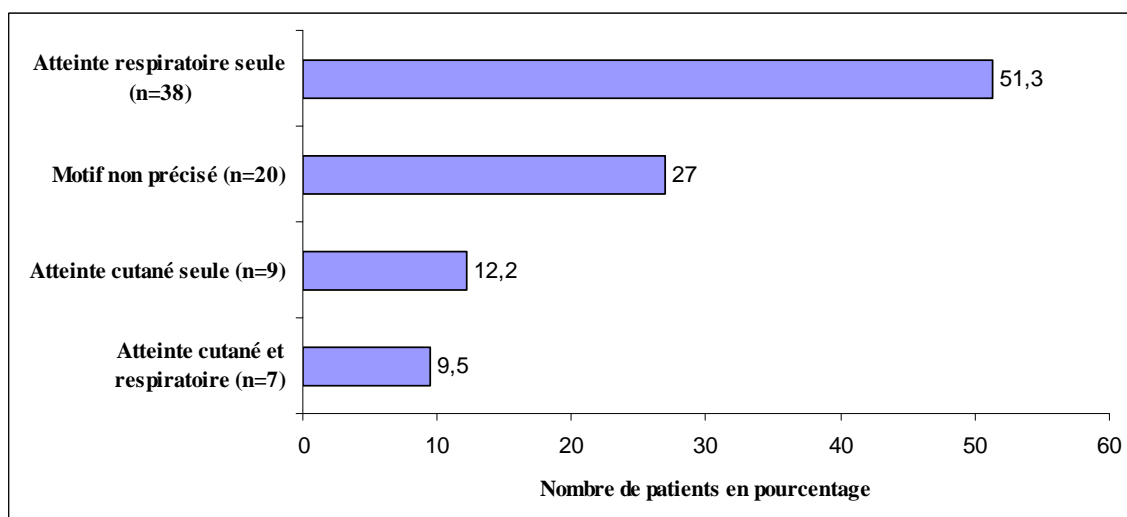
GRAPHIQUE 25 : Nombre de patients en pourcentage selon la classe d'agents identifiés (n=74).

9) Motif initial de consultation

Pour 38 patients, le motif d'orientation pour une exploration dans le service d'EFR du CHRU de Lille est l'atteinte respiratoire seule (51.3 %).

En revanche pour 12.2 % de notre effectif, l'atteinte est uniquement cutanée. Une consultation pluridisciplinaire de dermatose professionnelle au CHRU de Lille avait été faite au préalable et un complément de bilan par exploration fonctionnelle respiratoire dans le service des EFR avait été demandé car l'agent incriminé est susceptible de déclencher un AP tel que les ammoniums quaternaires dans 6 cas, les persulfates d'ammonium dans 1 cas, le bichromate de potassium dans 1 cas ou encore les iso cyanates dans 1 cas.

On constate que dans presque 10 % des patients, le motif pour une exploration initiale est à la fois une atteinte cutanée et respiratoire avec comme agents incriminés les persulfates d'ammonium dans 2 cas, les ammoniums quaternaires dans 2 cas, la farine de blé dans 1 cas, les végétaux dans 1 cas, les iso cyanates dans 1 cas. (Graphique 26).



GRAPHIQUE 26: Nombre de patients en pourcentage en fonction du motif initial (n=74).

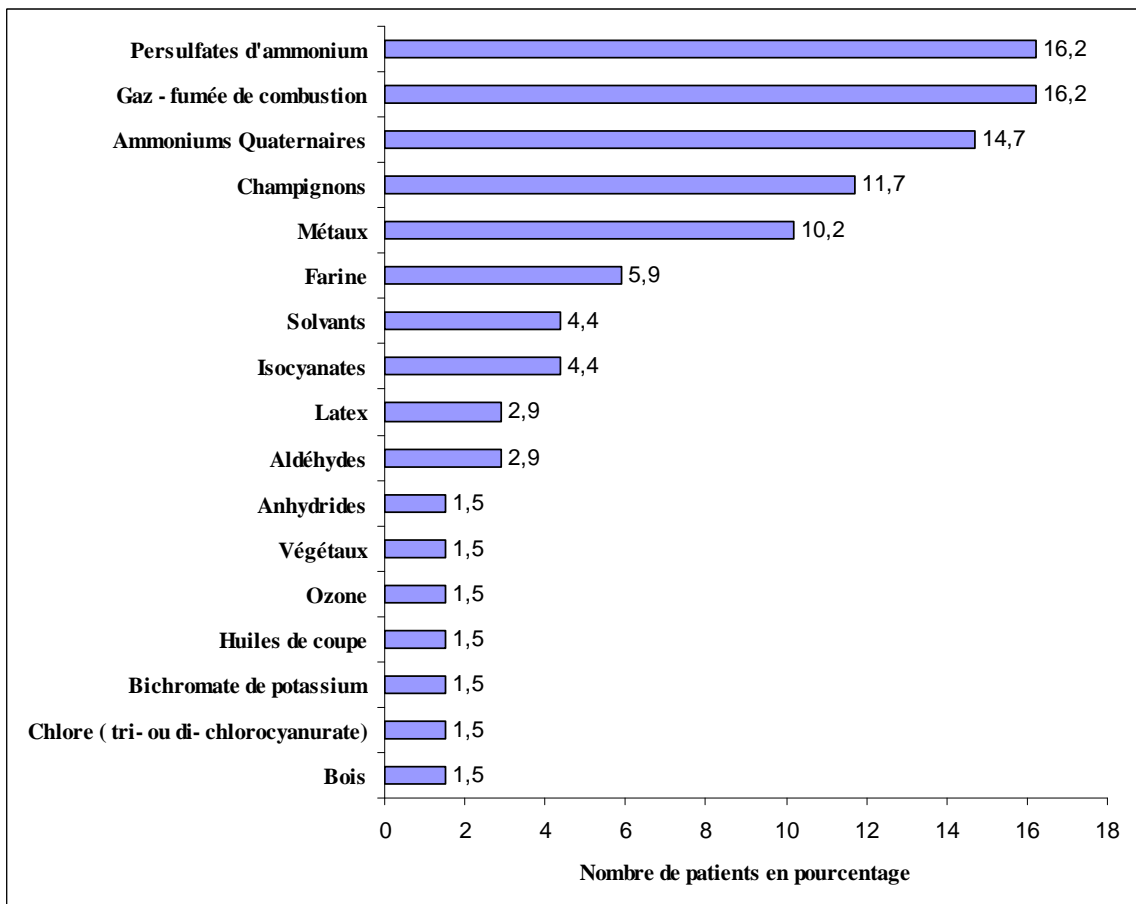
10) Principales étiologies

10.1) Principales étiologies hommes et femmes

Dans notre effectif la majorité des étiologies se caractérise par les persulfates d'ammonium dans 16.2 % des cas ainsi que pour les gaz et fumée de combustion.

Les ammoniums quaternaires sont incriminés dans 14.7 % des cas de notre effectif puis on retrouve les champignons dans 11.7 % des cas, les farines représentent 5.9 % des cas et les iso cyanates présents également dans 4.4 % des cas de notre effectif.

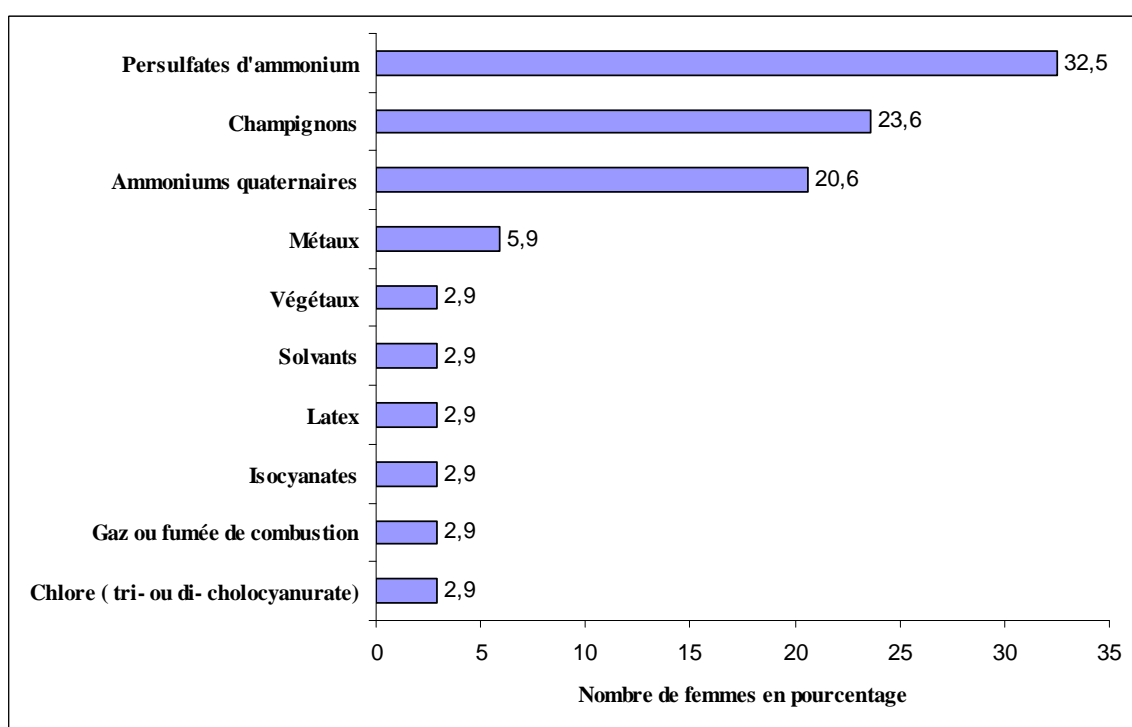
Pour 6 patients de notre effectif, le produit incriminé n'étant pas précisé, les 6 patients n'ont pas été inclus. (Graphique 27)



GRAPHIQUE 27 : Répartition en pourcentage du nombre de patients selon les principales étiologies retrouvées (n=68).

10.2) Principales étiologies chez les femmes

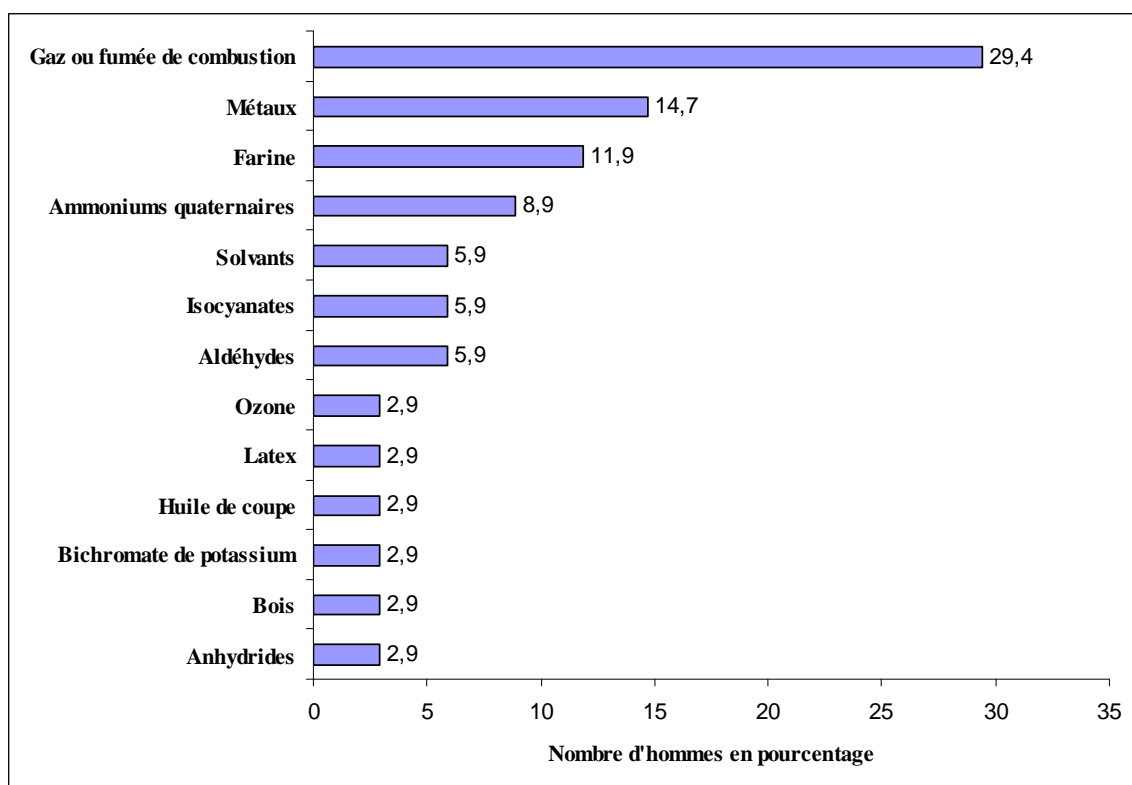
Chez les femmes, les principales étiologies retrouvées sont les persulfates d'ammonium dans 32.5% des cas en particulier dans le domaine de la coiffure, les champignons dans 23.6 % des cas retrouvés chez les employées administratives de mairie et les ammoniums quaternaires dans 20.6 % principalement incriminés dans le domaine de l'entretien nettoyage-restauration dont 4 ASH ainsi qu'une enseignante en lycée, 1 secrétaire comptable dans un abattoir et 1 ambulancier.(Graphique 28).



GRAPHIQUE 28 : Répartition en pourcentage du nombre de femmes selon les principales étiologies retrouvées (n=34).

10.3) Principales étiologies chez les hommes

Chez les hommes, les principales étiologies retrouvées sont les gaz et fumées de combustion ; Dans 29.4 % des cas principalement chez les agents de sécurité incendie, les métaux représentent 14.7 % des cas retrouvés principalement dans le domaine de l'industrie chimique, les farines dans 11.9 % des cas principalement dans le domaine de la boulangerie pâtisserie, les ammoniums quaternaires dans 8.9 % des cas principalement dans le domaine des soins incriminés chez 2 ambulanciers, les iso cyanates représentent 5.9 % principalement dans le secteur du BTP (2 peintres). Pour 6 patients hommes de notre effectif, le produit incriminé n'étant pas précisé ils n'ont pas été inclus dans la répartition. (Graphique 29).

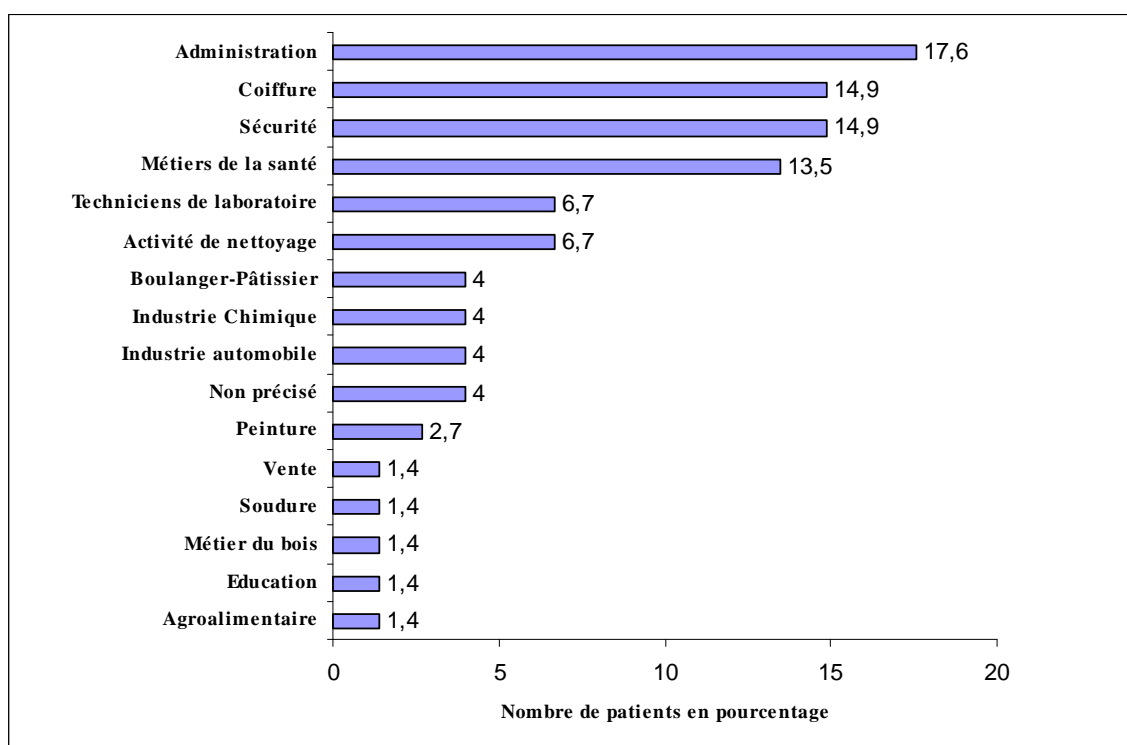


GRAPHIQUE 29 : Répartition en pourcentage du nombre d'hommes selon les principales étiologies retrouvées (n=34).

11) Principales activités professionnelles

11.1) Principales activités professionnelles dans notre effectif

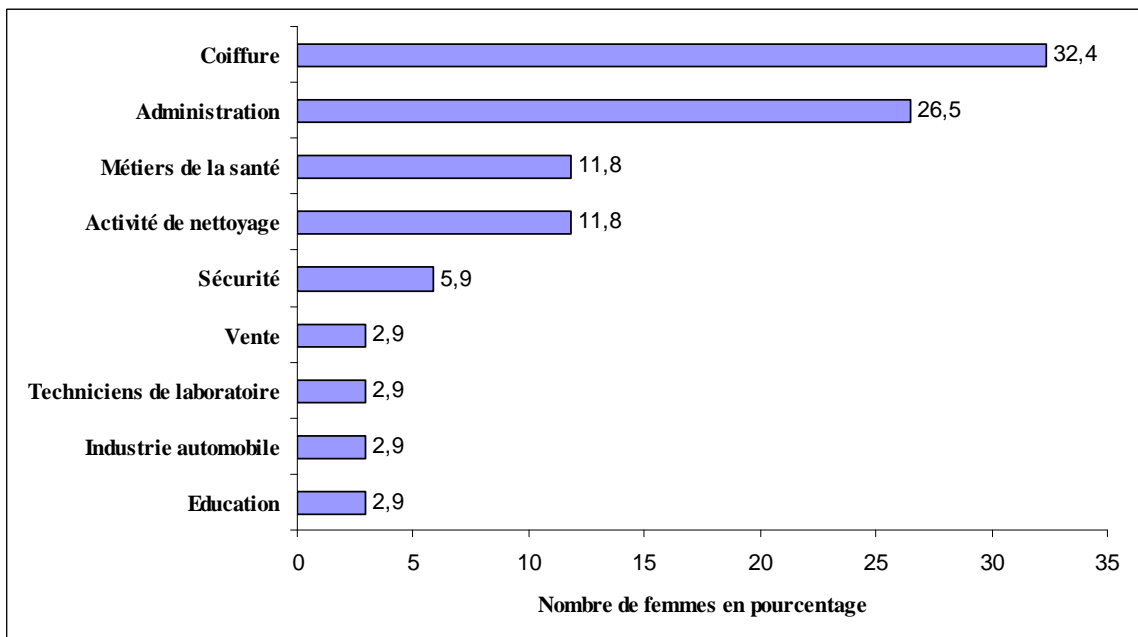
Dans notre étude, les principales activités professionnelles retrouvent les métiers dans le domaine de l'administration pour 17.6 % des patients, de la sécurité (incendie et maître nageur) pour 14.9 % des patients, les métiers de la coiffure dans 14.9 % des cas et de la santé dans 13.5 % des cas. (Graphique 30).



GRAPHIQUE 30 : Nombre de patients en pourcentage en fonction de l'activité professionnelle (n=74).

11.2) Principales activités professionnelles chez les femmes

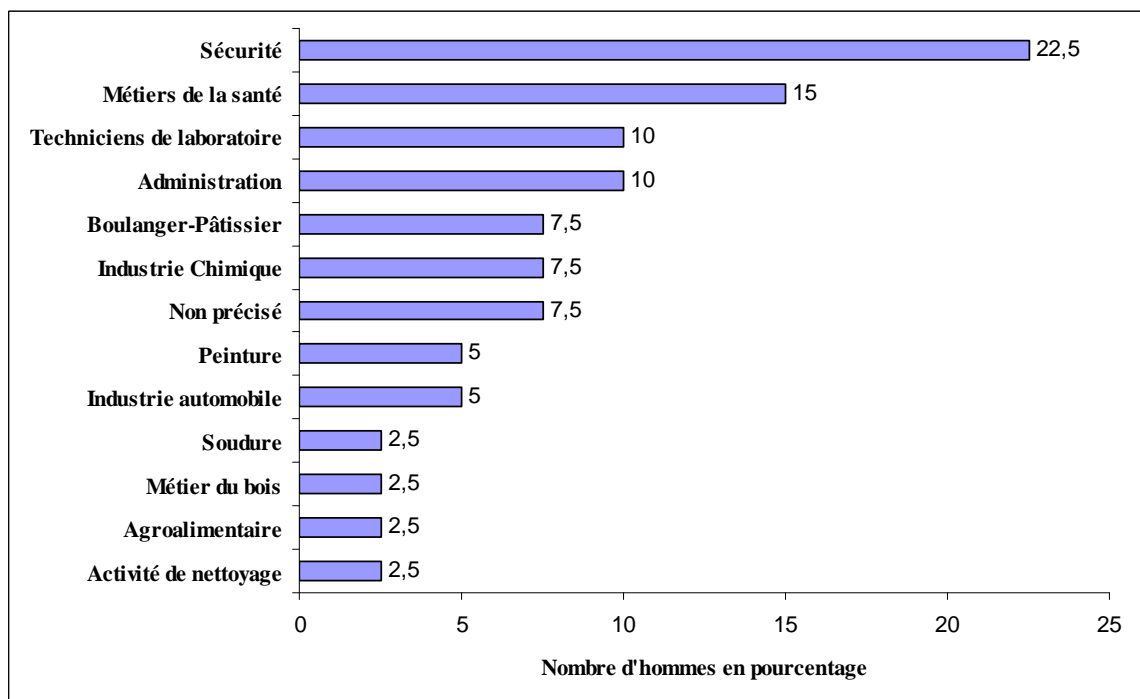
Chez les femmes, les principales activités professionnelles que l'on retrouve sont les métiers de la coiffure dans 32.4 % des cas, les métiers de l'administration dans 26.5 % des cas, les métiers de la santé et les activités de nettoyage dans 11.8 % dans les deux activités respectivement. (Graphique 31).



GRAPHIQUE 31 : Nombre de femmes en pourcentage selon l'activité professionnelle (n=34).

11.3) Principales activités professionnelles chez les hommes

Chez les hommes, on retrouve dans les principales activités professionnelles les métiers de la sécurité (incendie, surveillance en piscine) dans 22.5 % des cas, les métiers de la santé dans 15% des cas, les métiers de laboratoire et de l'administration dans 10 % des cas, les métiers de la boulangerie-pâtisserie se trouvent dans 7.5 % de notre effectif ainsi que les métiers de la peinture dans 5 % de notre effectif. (Graphique 32).



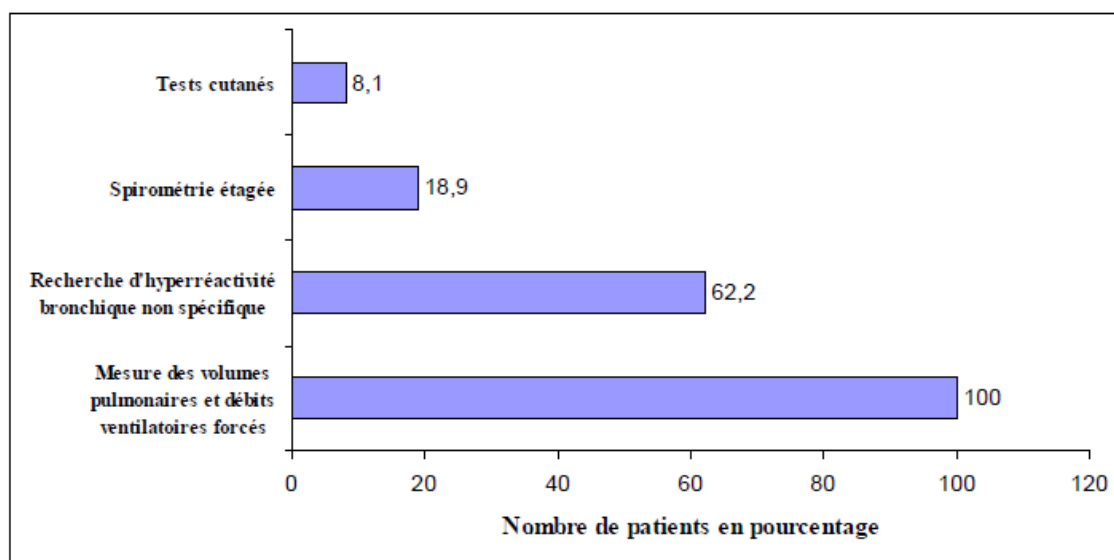
GRAPHIQUE 32 : Nombre d'hommes en pourcentage selon l'activité professionnelle (n=40).

12) Examens mis en œuvre pour le diagnostic d'asthme professionnel

Dans notre étude, tous les patients ont bénéficié d'un examen de mesure des volumes pulmonaires et des débits ventilatoires forcés soit 74 patients ; parmi eux 62 patients ont eu un examen normal, 11 patients un trouble ventilatoire obstructif et 1 patient un trouble ventilatoire restrictif.

Quarante-six patients soit 62.2 % de notre effectif qui ont bénéficié d'un test d'hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS) parmi eux 32 patients ont eu un test normal et 14 patients un test positif.

Enfin, 14 patients ont eu une spirométrie étagée parmi eux 4 ont eu un examen dépistant un lien entre le travail et la pathologie pulmonaire. (Graphique 33).



GRAPHIQUE 33 : Examens mis en œuvre pour le diagnostic d'AP parmi les patients explorés dans le service des explorations fonctionnelles respiratoires (n=74).

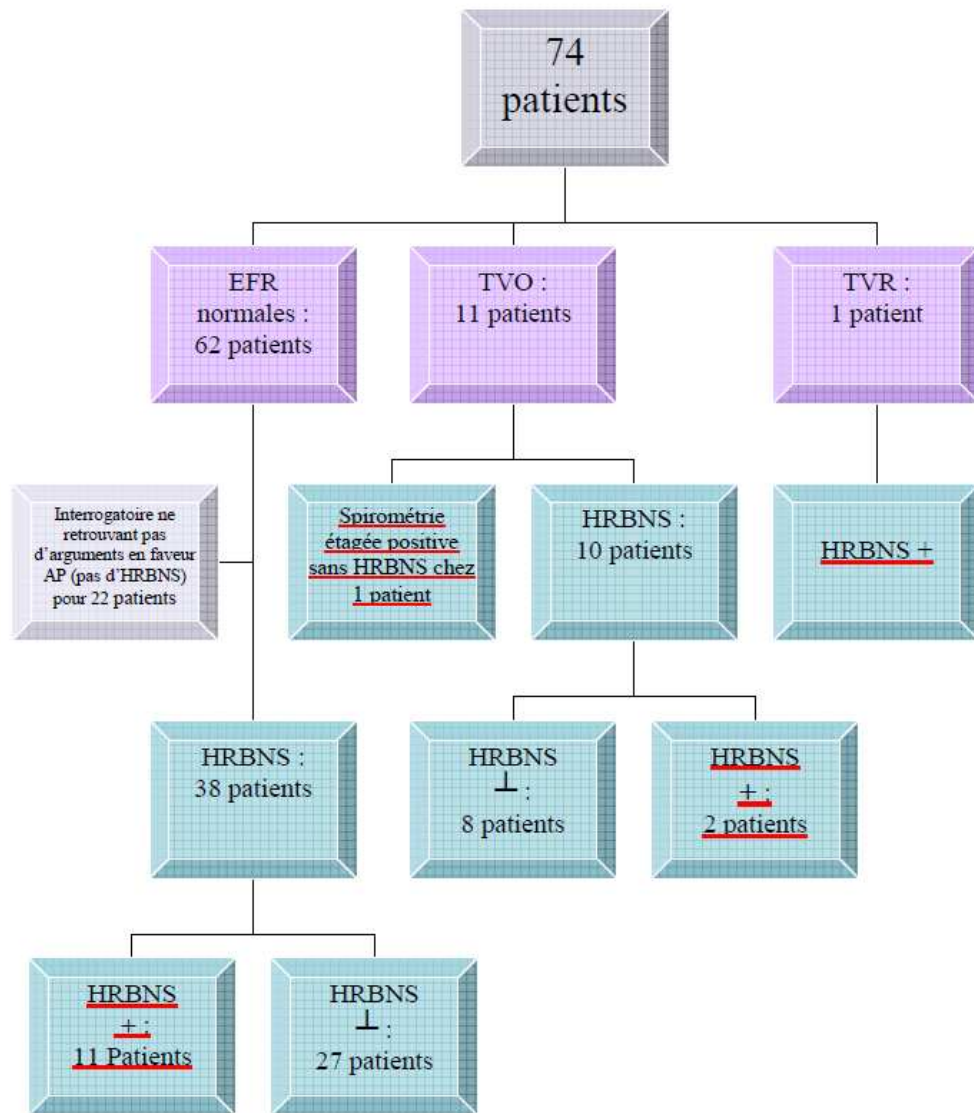
13) Contribution des examens dans le diagnostic d'asthme professionnel

Dans notre effectif, pour 49 patients (soit 66.2 % de notre effectif) les examens complémentaires ne contribuent pas dans un premier temps au diagnostic d'AP et permettent le suivi des salariés.

Parmi les 10 patients ayant eu une HRBNS associée à un TVO, pour 8 d'entre eux, celle-ci est normale. Néanmoins pour 3 patients devant le TVO et l'histoire de la maladie, un reclassement professionnel a été préconisé (1 peintre, 1 menuisier, 1 agent SNCF exposé aux huiles de coupe). Pour les 5 autres personnes, un suivi a été proposé.

Pour 15 patients soit 20.3 % de notre effectif, les tests fonctionnels respiratoires permettent une orientation vers le diagnostic d'AP. (Graphique 34).

Parmi les 14 Spirométries étagées réalisées, 10 sont revenues normales et 4 sont venues étayer le diagnostic d'AP parmi les 15 patients.



GRAPHIQUE 33 : Diagramme de flux des examens réalisés dans le dépistage d'AP.

Parmi les 15 patients, les secteurs d'activités professionnelles retrouvés sont :

- ⌘ Le secteur de la boulangerie-pâtisserie pour 2 salariés
- ⌘ Le secteur de l'entretien-nettoyage-restauration pour 1 salarié (1 ASH)
- ⌘ Administration pour 2 salariés
- ⌘ La coiffure pour 6 salariés (dont 1 gérante et 1 apprentie)
- ⌘ BTP : 1 peintre
- ⌘ Mécanique et Métallurgie : 1 mécanicien monteur dans l'automobile et 1 conducteur d'engin dans une aluminerie

∪ 1 salarié dont l'activité professionnelle n'a pas été retranscrite au décours de l'interrogatoire, orienté par le service de Pathologies Professionnelles et Environnement du CHRU de Lille.

Place du NO exhalé :

Parmi les 15 patients, 6 ont un NO < 25 ppb parmi eux 1 salarié est fumeur ; 5 ont un NO > 50 ppb ; 3 ont un NO compris entre 25 et 50 ppb, parmi eux 1 salarié est fumeur. Pour un salarié le NO n'a pas été réalisé.

_ Pour les 15 patients, des déclarations au titre des tableaux 66 et 62 du Régime Général (Annexe 2) ont été évoquées à l'issue de la consultation. (Annexe 3).

_ Parmi les 49 patients, 3 d'entre eux avaient été orientés par la consultation pluridisciplinaire de Dermatose Professionnelle du CHRU de Lille, une composante respiratoire n'a pas été mise en œuvre néanmoins l'atteinte cutanée a permis de poser un diagnostic de Dermatose Professionnelle (1 coiffeuse, 1 enseignante en lycée exposée, 1 secrétaire comptable dans un abattoir).

VII – DISCUSSION

1) Mise en œuvre de l'étude

1.1) Intérêt de l'étude

Les maladies professionnelles respiratoires sont les plus fréquentes des maladies professionnelles (13). Elles restent toujours un sujet d'actualité important au cours du temps et dans 20 % des cas environ, les pathologies respiratoires les plus connues à savoir le cancer bronchique, la BPCO et l'asthme sont chez l'homme inhérentes à une origine professionnelle (95).

L'AP par ailleurs reste la plus fréquente des maladies respiratoires professionnelles (2) et on estime que 15 % des asthmes sont d'origine professionnelle. Elle reste la pathologie la plus fréquente dans les pays industrialisés (2–4,96–98). En France, la CNAMTS (*Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés*) établit chaque année les données sur le nombre de cas d'AP indemnisés. En 2011, 222 cas d'AP ont été indemnisés (99).

Il convient donc pour cela de les dépister le plus précocement et d'effectuer les examens complémentaires qui permettront de préciser leur diagnostic. En effet, les examens complémentaires avec l'examen clinique, la connaissance des postes de travail, des expositions professionnelles participent à l'élaboration du diagnostic (100). Dans le cadre de pathologies respiratoires c'est notamment le cas pour les explorations fonctionnelles respiratoires (100).

Dans notre étude, l'AP reste le premier motif d'exploration au sein de l'unité fonctionnelle Exploration fonctionnelle en pathologie professionnelle du service des EFR avec 32.4 % des cas. En effet, notre étude confirme que l'AP représente une part importante des pathologies professionnelles respiratoires (2,4,96–98). L'AP reste toujours une pathologie d'actualité nécessitant d'évaluer les facteurs professionnels et les professions mises en cause dans cette pathologie (101) et il demande à être objectivé par la réalisation des explorations fonctionnelles respiratoires (5,102) dans le but d'une réparation éventuelle d'un préjudice au titre de la législation professionnelle dans le cadre de la reconnaissance des maladies professionnelles indemnissables (MPI). (11, 12, 100,103)

Les MPI sont des maladies professionnelles qui résultent d'un état pathologique d'installation progressive résultant de l'exposition habituelle et normale à un risque déterminé dans le cadre de l'exercice d'une profession. « C'est une maladie qui, vraisemblablement, ne se serait pas produite dans un autre métier » (P.Mazel). Les maladies professionnelles sont reconnues comme telles par un régime de couverture sociale et réparées par la suite.

Dans les régimes, général (article L.461-2 du code de sécurité sociale) et agricole est présumée d'origine professionnelle toute maladie désignée dans un tableau de maladie professionnelle, et contractée dans les conditions mentionnées à ce tableau.

Toutes affections qui répondent aux conditions médicales, professionnelles et administratives mentionnées dans les tableaux sont présumées d'origine professionnelle, le salarié ne devant pas apporter la preuve (présomption d'imputabilité).

1.2) Population et critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude les patients ayant eu au moins une exploration dans l'unité fonctionnelle explorations fonctionnelles en pathologies professionnelles du service des EFR du CHRU de Lille entre le 01 Janvier 2009 et le 31 Décembre 2011 afin d'explorer un AP.

Les patients ayant un suivi post-professionnel ou post ex positionnel n'ont pas été repris dans cette étude.

1.3) Limites et biais potentiels

L'étude est rétrospective. Par conséquent le recensement des patients dépendait et restait très lié au stockage d'informations recueillies dans la base de données au niveau du service des EFR du CHRU de Lille. On constate que plusieurs motifs d'explorations peuvent parfois être pris en compte et ce pour une même pathologie, multipliant les sources d'erreurs en ce qui concerne le recueil de données de base pour la liste initiale des patients. Il conviendrait dans ce sens de mieux harmoniser les pratiques et de regrouper sous une même catégorie Médecine du Travail, quelque soit le motif et quelque soit l'origine de la demande, l'ensemble des patients présentant une exploration dans le service des EFR du CHRU de Lille dans le cadre de la médecine du Travail, de compléter et de préciser dans un second temps, au sein de cette base unique Médecine du Travail , les motifs d'explorations.

L'effectif de notre étude reste modeste par rapport à l'ensemble des travailleurs de la Région Nord Pas-de-Calais souffrant d'un AP.

Dans notre étude, les patients sont principalement issus de la consultation de Pathologies Professionnelles et Environnementales du CHRU de Lille du Pr Frimat dans 29.7 % et de la consultation pluridisciplinaire de Dermatose Professionnelle du CHRU de Lille du Pr Thomas dans 21.6 % et également envoyés par les médecins du travail des services interentreprises et autonomes proche de la région de Lille dans 44.6 %. Par ailleurs, le rôle du pneumologue traitant est primordial dans le suivi des patients et pour en premier lieu établir clairement le diagnostic d'asthme, en se fondant sur la clinique et l'EFR ; mettre en place un parcours de soins prévoyant la conduite à tenir devant les manifestations aiguës, mais aussi pour le suivi au long cours des malades ; favoriser l'autonomie des patients dans la prise en charge de leur asthme. Néanmoins, le diagnostic est évoqué tout d'abord en présence de signes cliniques compatibles, chroniques, variables et réversibles. Il est confirmé par la mise en évidence d'un TVO en grande partie réversible. Cette confirmation avec test de réversibilité nécessite au minimum une EFR complète mais elle doit être parfois complétée afin de bénéficier d'un diagnostic rigoureux.

La place du pneumologue traitant doit être importante, et ne fait aucun doute quand il s'agit de réaliser et d'interpréter une EFR complète, cependant elle ne peut se résumer à l'EFR et justifie une prise en charge multidisciplinaire et coordonnée tel le cas pour les AP.

Parfois la distance entre le lieu de domicile et le service des EFR amène les patients à consulter les spécialistes proches de chez eux évitant ainsi des déplacements fréquents pour les différentes explorations nécessaires dans le dépistage.

Ces deux paramètres sont donc un biais de recrutement inévitable.

Notre étude ne reprend pas le devenir socioprofessionnel des patients pour lesquels un AP a été confirmé et une orientation de reclassement ou d'inaptitude conseillée ainsi que la proportion de MP déclarée et reconnue au titre de la législation professionnelle des MPI. En effet, l'AP est une maladie pouvant avoir des conséquences socioprofessionnelles importantes et parfois sombres pour les salariés (15,104–109). Une étude réalisée en Ile de France a démontré que plus de 40 % des patients perdent leur emploi dans les suites du diagnostic d'AP et éprouvent de grandes difficultés à retrouver un emploi adapté à leur état de santé.(110)

Il serait intéressant de pouvoir évaluer ce retentissement dans la population des travailleurs de la région Nord Pas-de-Calais, en effet dans le Centre de Consultation de Pathologies Professionnelles du CHRU de Lille sur la période du 01 Janvier 2009 au 31 Décembre 2011, 35 patients se sont présentés pour un asthme. Parmi eux, 23 ont été étiquetés "Asthme Professionnel".

2) Résultats

2.1) Généralités

Dans notre étude, le motif d'exploration principale dans le service des EFR est l'AP dans 32.4 % des cas.

L'AP reste une pathologie fréquente nécessitant une prise en charge adaptée et des explorations appropriées afin de le diagnostiquer (15,111).

Le diagnostic d'AP repose avant tout sur une histoire clinique qui doit faire d'abord préciser la nature des symptômes, leurs relations avec le travail et l'identification éventuelle d'un allergène. (5, 11, 112,113)

Cependant, l'histoire clinique présente une faible spécificité pour diagnostiquer à elle seule l'AP (112,114).

Des explorations fonctionnelles respiratoires restent indispensables au diagnostic d'AP (102) la spirométrie à la recherche d'un TVO réversible est recommandée (53,112).

Le diagnostic d'AP repose aussi sur la recherche d'une HRBNS (5,53,65,112), pour laquelle l'agent broncho constricteur le plus utilisé est la Métacholine. On fait d'abord inhaler la solution avec laquelle seront effectuées les dilutions ultérieures, puis des solutions progressivement croissantes du médiateur cholinergique, en doublant chaque fois la concentration (de 0.03 à 32 mg/ml). Les nébulisations successives sont séparées par un intervalle de 5 min, le VEMS étant mesuré après la fin de chaque inhalation. Ainsi la diminution de 20 % du VEMS par rapport à sa valeur initiale définit la réponse seuil (plus petite dose entraînant une modification significative du paramètre fonctionnel mesuré). Les résultats peuvent être exprimés en fonction de la concentration inhalée (PC 20 en mg/ml). Ce test permet d'objectiver l'HRBNS, il est sensible pour le diagnostic de l'asthme (112).

D'autres tests viennent également compléter les tests précédents pour confirmer le diagnostic d'AP. En effet, la mesure de la variation du DEP et la mesure des marqueurs de l'inflammation bronchique (NO exhalé) peuvent étayer d'avantage le diagnostic d'AP (5,11,53,112).

2.2) L'asthme professionnel

2.2.1) L'âge

Selon les données de l'ONAP, l'incidence de l'AP est de 24 cas par million de travailleurs et par an en France pour la période 1996-1999, avec un âge moyen recensé de 37 ans (5). Dans une étude plus récente de l'ONAP entre 2008 et 2010, l'âge moyen est toujours relativement bas, de 39 ans (101). En l'occurrence l'AP concerne en général les sujets jeunes, ce que nous retrouvons dans notre étude puisque l'âge médian des patients recensés pour notre étude était de 39.3 ans.

2.2.2) Secteurs d'activité professionnelle et agents chimiques incriminés.

Si l'AP se retrouve dans beaucoup de secteurs d'activité professionnelle, quelques secteurs particuliers représentent les plus grandes prévalences. Ce sont les secteurs du nettoyage (5,115,116), de la boulangerie pâtisserie (8,9,117–119), les métiers de la peinture (5,10,15,117,120), de la coiffure (10,15,121,122) et les métiers de la santé (9, 10, 15,123).

Effectivement ces données corroborent les résultats de notre étude retrouvés lors de l'évaluation des explorations dans le cadre de dépistage d'un AP par le fait que les principales étiologies retrouvées sont : les métiers de la coiffure dans 14.9 % des cas, les métiers de la santé dans 13.5% des cas, les activités de nettoyage dans 6.7 % des cas, les métiers de la boulangerie pâtisserie dans 4% des cas et de la peinture dans 2.7 % des cas.

Chez les hommes, les métiers de la boulangerie pâtisserie, suivis par les peintres ont les plus grands pourcentages d'AP (15,101). Par contre, dans notre étude, ces deux secteurs d'activité professionnelle ne sont pas les principaux secteurs avec respectivement pour 7.5 % et 5 % de notre recrutement.

Par ailleurs, pour les femmes, les professions du nettoyage, de la coiffure et de la santé donnent les plus grandes prévalences d'AP (15,101). Nos résultats retrouvent cette tendance.

Dans la littérature près de 300 agents étiologiques ont été recensés en ce qui concerne l'AP (5,124,125) avec une mise en évidence en France de 5 agents rendant compte de plus de 50 % des AP (5,10) : la farine, les iso cyanates, le latex, les aldéhydes, les persulfates d'ammonium.

2.2.3) Rôle de l'atopie

Le rôle de l'atopie dans la survenue de l'AP est particulièrement important et l'existence d'un terrain atopique augmente le risque de développer un asthme à l'égard de substances professionnelles de haut poids moléculaire plus particulièrement (126–128). Dans notre étude, 36.5 % de notre effectif possède un antécédent d'atopie et la répartition montre une proportion plus élevée de sujets atopiques dans le secteur de la coiffure et de soins.

Dans le secteur de soins, c'est principalement le latex qui est mis en cause (123,129–131), et dans le secteur de la coiffure, il s'agit du persulfate d'ammonium.(122,132).

2.2.4) Atteintes cutanées et respiratoires

Dans notre étude l'atteinte respiratoire motive la majorité des EFR. Dans 51.3 % des cas, néanmoins, on peut constater que l'unique atteinte cutanée peut amener à une demande d'EFR pour objectiver l'AP. Dans 12.2 % des cas, les mécanismes des allergies cutanées et respiratoires sont étroitement liés. En effet, une compréhension de la structure de base et de la fonction de la peau est nécessaire pour apprécier le rôle de celle-ci qui peut être à la fois une voie importante d'exposition et un organe immunologique qui peut contribuer à l'apparition de maladies immunitaires pulmonaires. La peau, l'organe le plus large de notre organisme, constitue une barrière de protection importante contre d'éventuelles expositions exogènes et joue également un rôle essentiel dans le développement des maladies allergiques comme la dermatite atopique.

La peau est composée de l'épiderme en surface et du derme. La couche cornée de l'épiderme est constituée de lipides et de protéines, telles que la kératine et la filaggrine qui permettent de former une barrière de protection qui empêche la perte majeure d'eau et protège contre les substances étrangères.

L'épiderme contient également les kératinocytes et les cellules de Langerhans, cellules dendritiques de la peau, qui peuvent acquérir des antigènes, migrer et produire des réponses immunitaires. La couche du derme quant à elle contient les follicules pileux, les vaisseaux sanguins et lymphatiques, les fibres nerveuses, et le tissu conjonctif.

Les produits chimiques de bas poids moléculaire, plus lipophile, incluant les vapeurs, gaz, liquides et aérosols, peuvent être absorbés par la peau et entraîner une toxicité systémique. Les allergènes de faible poids moléculaires tel que le nickel, peuvent pénétrer à travers la couche cornée et causer une dermatite de contact allergique entraînant en majorité une réaction immunitaire à médiation cellulaire de type hypersensibilité retardée Th 1. Ainsi il n'y a pas avec ce genre d'allergènes de réaction immunitaire à médiation humorale de type Th2, qui est généralement déclenchée par l'exposition à des allergènes de plus grand poids moléculaire et à certains agents chimiques tels que les isocyanates.

Des études génétiques dans certaines populations ont montré que la perte de la fonction de mutation du gène filaggrine, augmente le risque de dermatite atopique, et entraîne une sensibilisation allergénique et un développement de l'asthme. Une autre protéine de la peau est associée à une augmentation des lésions de dermatite atopique : la lymphopoïétine stromale thymique, qui est connu pour activer les cellules dendritiques et promouvoir l'inflammation de type Th2.

Les kératinocytes surexpriment en effet la lymphopoïétine stromale thymique et développent une inflammation de la peau comme dans la dermatite atopique et une plus grande susceptibilité à générer un asthme (101,133,134).

L'association de symptômes respiratoires à une dermatose professionnelle peut alors parfois modifier la prise en charge du salarié et c'est pourquoi la pluridisciplinarité et le travail en réseau prennent alors toute leur importance.

VIII – CONCLUSION

Les explorations fonctionnelles respiratoires en médecine du Travail ont un rôle fondamental.

Les EFR permettent le dépistage d'altérations précoces, le bilan d'anomalies cliniques ou radiologiques, apportent une aide dans la décision d'aptitude et entre dans le cadre de la réparation d'un préjudice (déclaration en MP ou évaluation d'un taux d'Incapacité Permanente Partielle ou IPP).

Dans le cas de l'AP, pathologie professionnelle respiratoire la plus fréquente, les EFR ont un rôle également indispensable et prioritaire à la mise en évidence du diagnostic.

Elles doivent, en outre, s'articuler dans cette pathologie, vers un travail en réseau avec d'autres disciplines du fait de l'atteinte multiple occasionnée par certains allergènes mis en évidence.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bonniaud P. Pneumologie fondée sur les preuves : actualisations SPLF Séminaire n°6 - Pathologies respiratoires professionnelles : exemple de l'asthme professionnel. *Revue des maladies respiratoires* 2007; 24(9): 1176-1178.
2. Dalphin J-C, Pairon J-C. Les maladies professionnelles respiratoires : des pathologies fréquentes mais souvent méconnues ou sous-déclarées. *Revue des maladies respiratoires* 2006; 23(SUP4): 11-12.
3. Dobashi K. Occupational asthma in Japan. *Asia Pacific Allergy*. 2012 ; 2(3) : 173.
4. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172(3): 280-305.
5. Ameille J, Choudat D, Pairon J-C, Pauli G, Perdrix A, Vandenplas O. Quelles sont les interactions entre l'asthme allergique et l'environnement professionnel ? *Revue des maladies respiratoires* 2007; 24 (8-C3): 52-67.
6. Matte T-D, Hoffman R-E, Rosenman K-D, Stanbury M. Surveillance of occupational asthma under the SENSOR model. *Chest*. 1990; 98 (5 Suppl): 173S-178S.
7. Meredith S-K, Taylor V-M, McDonald J-C. Occupational respiratory disease in the United Kingdom 1989: a report to the British Thoracic Society and the Society of Occupational Medicine by the SWORD project group. *Br J Ind Med*. 1991; 48(5): 292-8.
8. Ross D-J, Keynes H-L, McDonald J-C. SWORD '96: surveillance of work-related and occupational respiratory disease in the UK. *Occup Med (Lond)*. 1997; 47(6): 377-81.
9. Kopferschmitt-Kubler M-C, Ameille J, Popin E, Calastreng-Crinquand A, Vervloët D, Bayeux-Dunglas M-C, et al. Occupational asthma in France: a 1-yr report of the Observatoire National des Asthmes Professionnels project. *Eur. Respir. J.* 2002; 19(1): 84-9.
10. Ameille J, Pauli G, Calastreng-Crinquand A, Vervloët D, Iwatsubo Y, Popin E, et al. Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99: the ONAP programme. *Occup Environ Med*. 2003; 60(2): 136-41.
11. Choudat D. Asthme professionnel. Nouveaux outils et stratégie diagnostique. *Archives des maladies professionnelles et de l'environnement* 2002; 63(3-4): 306-313.
12. Choudat D. Déclaration, reconnaissance, indemnisation des maladies respiratoires professionnelles*. *Archives des maladies professionnelles et de l'environnement* 2000; 61(8): 536.
13. L'Huillier J-P, Choudat D. Réparation des maladies respiratoires professionnelles en France. *Revue des maladies respiratoires* 2009; 26(2): 167-182.

14. Agence de la santé publique du Canada. Maladies respiratoires chronique - Asthme.Mise à jour le 23/07/2012 [En Ligne]
Disponible sur : <http://www.santepublique.gc.ca> (Consulté le 01/12/2012).
15. Ameille J. Asthme professionnel: Présentation du thème: incidence, étiologies, pronostic médical et social. *Archives des maladies professionnelles et de l'environnement* 2002; 63(3-4): 306-313.
16. Jean-Claude Bessot, Gabrielle Pauli, Olivier Vandenplas. L'asthme professionnel. 2e éd. Paris: Margaux Orange; 2012.
17. Vandenplas O, Malo J-L. Definitions and types of work-related asthma: a nosological approach. *Eur Respir J.* 2003; 21(4): 706-12.
18. Massin N, Pillière F, Roos F, Dornier G. L'asthme Professionnel: le point des connaissances sur *Travail et sécurité* 2004; 643 : 1-4.
Disponible sur : <http://www.inrs.fr> (Consulté le 10/12/2012).
19. J.-L. Malo, L. De Guire, F. Labrèche, M. Labrecque, D. Gautrin. Asthme professionnel avec et sans période de latence - *EMC- Pathologie Professionnelle et de l'environnement* 2010 :1-17 [Article 16-535-G-20]
20. Malo J-L, Vandenplas O. Definitions and Classification of Work-Related Asthma. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 2011; 31(4): 645-62.
21. Brooks S-M, Weiss M-A, Bernstein I-L. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest.* 1985; 88(3): 376-84.
22. De Blay F. Asthme professionnel induit par les irritants. *Revue Française d'Allergologie* 2011; 51(3): 315-7.
23. Lemièrè C, Kopferschmitt-Kubler M-C. Syndrome d'irritation bronchique. *Revue Française d'allergologie* 2001; 41(3): 294-300.
24. Brooks S-M, Bernstein I-L. Irritant-induced airway disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011; 31(4): 747-768.
25. J.-L. Malo, D. Gautrin, C. Lemièrè, M. Labrecque, K. Maghni, A. Cartier. Asthme professionnel avec et sans période de latence. *EMC - Pneumologie* 2009: 1-8 [Article 6-039-V-10].
26. Tarlo S-M, Broder I. Irritant-induced occupational asthma. *Chest.* 1989; 96(2): 297-300.
27. Malo J-L, L'archevêque J, Castellanos L, Lavoie K, Ghezzi H, Maghni K. Long-term outcomes of acute irritant-induced asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179(10): 923-8.

28. McDonald J-C, Chen Y, Zekveld C, Cherry N-M. Incidence by occupation and industry of acute work related respiratory diseases in the UK, 1992-2001. *Occup Environ Med.* 2005; 62(12): 836-42.
29. Ayres J-G, Boyd R, Cowie H, Hurley J-F. Costs of occupational asthma in the UK. *Thorax.* 2011; 66(2): 128-33.
30. Elder D, Abramson M, Fish D, Johnson A, McKenzie D, Sim M. Surveillance of Australian workplace Based Respiratory Events (SABRE): notifications for the first 3.5 years and validation of occupational asthma cases. *Occup Med (Lond).* 2004; 54(6): 395-9.
31. Hannaford-Turner K, Elder D, Sim M-R, Abramson M-J, Johnson A-R, Yates D-H. Surveillance of Australian workplace Based Respiratory Events (SABRE) in New South Wales. *Occup Med (Lond).* 2010; 60(5): 376-82.
32. Orriols R, Costa R, Albanell M, Alberti C, Castejon J, Monso E, et al. Reported occupational respiratory diseases in Catalonia. *Occup Environ Med.* 2006; 63(4): 255-60.
33. Vandenplas O, Larbanois A, Bugli C, Kempeneers E, Nemery B. Épidémiologie de l'asthme professionnel en Belgique. *Revue des maladies respiratoires* 2005; 22(3) : 421-430.
34. Mc Donald J-C, Keynes H-L, Meredith S-K. Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989–97. *Occup Environ Med.* 2000; 57(12): 823-9.
35. Vandenplas O, Lantin A-C, D'Alpaos V, Larbanois A, Hoet P, Vandeweerdt M, et al. Time trends in occupational asthma in Belgium. *Respir Med.* 2011; 105(9): 1364-72.
36. Henneberger P-K, Kreiss K, Rosenman K-D, Reilly M-J, Chang Y-F, Geidenberger C-A. An evaluation of the incidence of work-related asthma in the United States. *Int J Occup Environ Health.* 1999; 5(1): 1-8.
37. Reinisch F, Harrison R-J, Cussler S, Athanasoulis M, Balmes J, Blanc P, et al. Physician reports of work-related asthma in California, 1993-1996. *Am. J. Ind. Med.* 2001; 39(1): 72-83.
38. Popin E, Kopferschmitt-Kubler M-C, Gonzalez M, Brom M, Flesch F, Pauli G. L'asthme professionnel en Alsace : quelques particularités régionales. Résultats de l'intensification locale de l'ONAP en 2001-2002. *Revue des maladies respiratoires* 2008; 25(7): 806-813.
39. Iwatsubo Y, Ameille J, Bénézet L, Dalphin J-C, De Blay F, Imbernon E, et al. Observatoire national des asthmes professionnels (ONAP) II : phase pilote 2008–2009. *Revue des Maladies Respiratoires.* 2012; 29: A29-A30.
40. Iwatsubo Y, Bénézet L, Imbernon E. Observatoire National des Asthmes Professionnels II - Bilan de la phase pilote 2008-2009. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2011. 4p.
Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr>

41. Nikolova-Pavageau N, Ganem Y. Allergies professionnelles: pratiques et perspectives (Symposium INRS, 6 juin 2012, Clermont-Ferrand) *Références en Santé au Travail* 2012; 131: 117-126.
42. Barnig C, De Blay F. Relation entre les tests cutanés, les IgE spécifiques et les tests de provocation bronchique. *Revue Française d'Allergologie* 2011; 51(3): 329-31.
43. C. Straus, M. Zelter. Explorations fonctionnelles respiratoires. EMC- AKOS (Traité de Médecine) 2005: 1-10 [Article 6-0955]
44. Sobaszek A, Edme J-L, Boulenguez C, Shirali P, Mereau M, Robin H, et al. Respiratory symptoms and pulmonary function among stainless steel welders. *J. Occup. Environ. Med.* 1998; 40(3): 223-9.
45. Sobaszek A, Boulenguez C, Frimat P, Robin H, Haguenoer J-M, Edme J-L. Acute respiratory effects of exposure to stainless steel and mild steel welding fumes. *J. Occup. Environ. Med.* 2000; 42(9): 923-31.
46. Hervé P, Pharm S. Explorations fonctionnelles respiratoires. [En Ligne]
Disponible sur :
<http://www.mapar.org/article/pdf/55/Explorations%20fonctionnelles%20respiratoires.pdf>
47. Guillot S, Beillot J, Meunier C, Dassonville J. Intérêts et difficultés d'interprétation du coefficient de transfert du CO (T_{LCO} / V_A). *Revue des maladies respiratoires* 2005; 22(5): 759-766.
48. Mac Intyre N, Crapo R-O, Viegi G, Johnson D-C, Van Der Grinten C-P-M, Brusasco V, et al. Standardisation de la détermination de la diffusion du monoxyde de carbone par la méthode en apnée. *Revue des maladies respiratoires* 2007; 24(3-c2): 65-82.
49. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo R-O, Burgos F, Casaburi R, et al. Stratégies d'interprétation des explorations fonctionnelles respiratoires. *Revue des maladies respiratoires* 2007; 24(3-c2): 83-108.
50. Collard P, Njinou B, Nejadnik B, Keyeux A, Frans A. Single breath diffusing capacity for carbon monoxide in stable asthma. *Chest.* 1994; 105(5): 1426-9.
51. Kopferschmitt-Kubler M-C, Popin E, Pauli G. Diagnostic et prise en charge de l'asthme professionnel. *Revue des maladies respiratoires* 2008; 25(8): 999-1012.
52. Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing—1999 This Official Statement of the American Thoracic Society Was Adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161(1): 309-29.
53. Global Initiative For Asthma - Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2011). [En Ligne]
Disponible sur :
http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report2011_May4.pdf (Consulté le 17/10/2012)

54. Jares E-J, Baena-Cagnani C-E, Gómez R-M. Diagnosis of occupational asthma: an update. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012; 12(3): 221-31.
55. Rappels sur les EFR. *Revue des maladies respiratoires* 2005; 22: 3S87-3S90.
56. Tiffeneau R, Pinelli A. Régulation bronchique de la ventilation pulmonaire. *J Fr Med Chir Thorac.* 1948; 2(3): 221-44.
57. Cockcroft D-W. Direct Challenge Tests Airway Hyperresponsiveness in Asthma: Its Measurement and Clinical Significance. *Chest.* 2010; 138(2_suppl): 18S-24S.
58. Cockcroft D-W, Killian D-N, Mellon J-J, Hargreave F-E. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin. Allergy.* 1977; 7(3): 235-43.
59. Cockcroft D-W, Davis B-E, Todd D-C, Smycniuk A-J. Methacholine Challenge*Comparison of Two Methods. *Chest* 2005; 127(3): 839-44.
60. Sterk P-J, Fabbri L-M, Quanjer P-H, Cockcroft D-W, O'Byrne P-M, Anderson S-D, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. 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: 53-83.
61. Anderson S-D. Indirect challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010; 138(2 Suppl): 25S-30S.
62. Pauli G, Kopferschmitt-Kubler M-C. Asthme professionnel : stratégie diagnostique et prise en charge. Le point de vu du pneumologue. *Revue des maladies respiratoires* 2006; 23(SUP 2): 490.
63. Pauli G, Bessot J-C, Vervloet D, Ameille J. Investigations diagnostiques de l'asthme professionnel: nécessité et limites. *Revue des maladies respiratoires* 2002; 19(3): 289-291.
64. Moscato G, Godnic-Cvar J, Maestrelli P, Malo J-L, Burge P-S, 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(9): 1605-10.
65. Tarlo S-M, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, et al. Diagnosis and Management of Work-Related Asthma American College of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest* 2008; 134(3 suppl): 1S-41S.
66. Burge P-S, O'Brien I-M, Harries M-G. Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to colophony. *Thorax* 1979; 34(3): 308-16.
67. Burge P-S, O'Brien I-M, Harries M-G. Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to isocyanates. *Thorax* 1979; 34(3): 317-23.

68. Miller M-R, Hankinson J, Brusasco V, Burgo F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation de la spirométrie. *Revue des maladies respiratoires* 2007; 24(3-c2): 27-49.
69. Anees W, Gannon P-F, Huggins V, Pantin C-F-A, Burge P-S. Effect of peak expiratory flow data quantity on diagnostic sensitivity and specificity in occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2004; 23(5): 730-4.
70. Malo J-L, Côté J, Cartier A, Boulet L-P, L'Archevêque J, Chan-Yeung M. How many times per day should peak expiratory flow rates be assessed when investigating occupational asthma? *Thorax.* 1993; 48(12): 1211-7.
71. De Broucker V, Hulo S, Cherot-Kornobis N, Lartigau-Sezary I, Matran R, Sobaszek A, et al. Interest of exhaled biomarkers in occupational asthma to latex: a case report. *Arch Environ Occup Health.* 2012; 67(3): 170-6.
72. Pepys J, Hutchcroft B-J. Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1975; 112(6): 829-59.
73. 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(2): 569-78.
74. Nicholson P-J, Cullinan P, Taylor A-J-N, Burge P-S, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med.* 2005; 62(5): 290-9.
75. Vandenplas O, Malo J-L. Inhalation challenges with agents causing occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 1997; 10(11): 2612-29.
76. D'Alpaos V, Vandenplas O, Evrard G, Jamart J. Inhalation challenges with occupational agents: Threshold duration of exposure. *Respir Med.* 2013; 107(5): 739-744.
77. Cartier A, Bernstein I-L, Burge P-S, Cohn J-R, Fabbri L-M, Hargreave F-E, et al. Guidelines for bronchoprovocation on the investigation of occupational asthma. Report of the Subcommittee on Bronchoprovocation for Occupational Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989; 84(5 Pt 2): 823-9.
78. Chiron R, Vachier I, Godard P, Chanez P. Pneumologie - La mesure du monoxyde d'azote exhalé, un nouvel outil dans la prise en charge de l'asthme ? *La presse médicale* 2004; 33(20): 1451-1458.
79. Kharitonov S-A, Chung K-F, Evans D, O'Connor B-J, Barnes P-J. Increased exhaled nitric oxide in asthma is mainly derived from the lower respiratory tract. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153(6 Pt 1): 1773-80.
80. Gustafsson L-E, Leone A-M, Persson M-G, Wiklund N-P, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1991; 181(2): 852-7.

81. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160(6): 2104-17.
82. Dweik R-A, Boggs P-B, Erzurum S-C, Irvin C-G, Leigh M-W, Lundberg J-O, et al. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184(5): 602-15.
83. Mahut B, Louis B, Delclaux C. Mesure du NO expiré : méthodologie. *Revue des maladies respiratoires* 2006; 23(SUP 3): 636.
84. Munakata M. Exhaled Nitric Oxide (FeNO) as a Non-Invasive Marker of Airway Inflammation. *Allergol Int.* 2012; 61(3): 365-72.
85. Kharitonov S-A, Barnes P-J. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163(7): 1693-722.
86. Ferrazzoni S, Scarpa M-C, Guarnieri G, Corradi M, Mutti A, Maestrelli P. Exhaled nitric oxide and breath condensate pH in asthmatic reactions induced by isocyanates. *Chest.* 2009; 136(1): 155-62.
87. Sundblad B-M, Larsson B-M, Palmberg L, Larsson K. Exhaled nitric oxide and bronchial responsiveness in healthy subjects exposed to organic dust. *Eur. Respir. J.* 2002; 20(2): 426-31.
88. Bohadana A-B, Hannhart B, Ghezzi H, Teculescu D, Zmirou-Navier D. Exhaled nitric oxide and spirometry in respiratory health surveillance. *Occup Med (Lond).* 2011; 61(2): 108-14.
89. Barnes P-J, Dweik R-A, Gelb A-F, Gibson P-G, George S-C, Grasemann H, et al. Exhaled Nitric Oxide in Pulmonary Diseases A Comprehensive Review. *Chest* 2010; 138(3): 682-92.
90. Smith A-D, Cowan J-O, Filsell S, Mc Lachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Le NO expiré est plus sensible que les tests d'explorations fonctionnelles respiratoires pour détecter l'hyperréactivité bronchique dans l'asthme. *Am.J.Respir.Crit.Care.Med.* 2004; 169: 473-8.
91. Kharitonov S-A, Donnelly L-E, Montuschi P, Corradi M, Collins J-V, Barnes P-J. Dose-dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma. *Thorax* 2002; 57(10): 889-96.
92. C. Renkin, J-L. Corhay, R. Louis. La place de l'Analyse du condensat de l'air exhalé dans les maladies pulmonaires obstructives. *Rev Med Liege* 2008. 63(4):193-8.
93. Horváth I, Hunt J, Barnes P-J. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J.* 2005; 26(3): 523-48.

94. Cherot-Kornobis N, Hulo S, de Broucker V, Hassoun S, Lepage N, Edmé JL, et al. Induced sputum, exhaled NO, and breath condensate in occupational medicine. *J. Occup. Environ. Med.* 2012; 54(8): 922-7.
95. Dalphin J-C, Maitre J, Pairon J-C. Les maladies respiratoires professionnelles: la fin d'une série... et une histoire sans fin. *Revue des Maladies Respiratoires.* 2009; 26(8): 821-3.
96. Fournier E, Vandenplas O, Ameille J, Glas N, Guillot-Gautier M. De l'épidémiologie au conseil professionnel. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités.* 2010; 2(4): 399-402.
97. Meyer J-D, Holt D-L, Cherry N-M, Mc Donald J-C. SWORD '98: surveillance of work-related and occupational respiratory disease in the UK. *Occup Med (Lond).* 1999; 49(8): 485-9.
98. Torén K, Blanc P. Asthma caused by occupational exposures is common – A systematic analysis of estimates of the population-attributable fraction. *BMC Pulmonary Medicine.* 2009; 9(1): 7.
99. Institut National de Recherche et de Sécurité - Statistiques AT-MP 2011 de l'Assurance maladie. [En Ligne]
Disponible sur : <http://www.inrs.fr/accueil/header/actualites/statistiques-ATMP-2011.html> (Consulté le 14/10/2012)
100. Peyrethon C, Choudat D. Exploration de la fonction respiratoire en santé au travail. *Archives des maladies professionnelles et de l'environnement* 2007; 68(1): 35-46.
101. Nikolova-Pavageau N, Ganem Y. Allergies professionnelles Pratiques et perspectives. Symposium INRS, 6 Juin 2012, Clermont-Ferrand. *Références en santé au travail* 2002; 131 : 117-126.
102. Tarlo S-M, Liss G-M. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med.* 2005; 62(5): 288-9.
103. Institut National de Recherche et de Sécurité - Les maladies professionnelles Guide d'accès aux tableaux du régime général et du régime agricole de la Sécurité sociale. [En Ligne]
Disponible sur: <http://www.inrs.fr/> (Consulté le 14/10/2012)
104. Larbanois A, Jamart J, Delwiche J-P, Vandenplas O. Socioeconomic outcome of subjects experiencing asthma symptoms at work. *Eur. Respir. J.* 2002; 19(6): 1107-13.
105. Ameille J, Pairon J-C, Bayeux M-C, Brochard P, Choudat D, Conso F, et al. Consequences of occupational asthma on employment and financial status: a follow-up study. *Eur. Respir. J.* 1997; 10(1): 55-8.
106. Ameille J, Descatha A. Outcome of occupational asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; 5(2): 125-8.

107. Moscato G, Dellabianca A, Perfetti L, Bramè B, Galdi E, Niniano R, et al. Occupational asthma: a longitudinal study on the clinical and socioeconomic outcome after diagnosis. *Chest*. 1999; 115(1): 249-56.
108. Miedinger D, Lavoie K-L, L'Archevêque J, Ghezze H, Zunzunuegui M-V, Malo J-L. Quality-of-life, psychological, and cost outcomes 2 years after diagnosis of occupational asthma. *J. Occup. Environ. Med.* 2011; 53(3): 231-8.
109. Gannon P-F, Weir D-C, Robertson A-S, Burge P-S. Health, employment, and financial outcomes in workers with occupational asthma. *British Journal of Industrial Medicine*. 1993; 50(6): 491.
110. Ameille J. Mieux prendre en charge et prévenir l'asthme professionnel. *Revue des maladies respiratoires* 2005; 22(2-C3): 22-24.
111. Descatha A, Leproust H, Choudat D, Garnier R, Pairon J-C, Ameille J. Factors associated with severity of occupational asthma with a latency period at diagnosis. *Allergy*. 2007; 62(7): 795-801.
112. Moscato G, Pala G, Barnig C, De Blay F, Del Giacco S-R, Folletti I, et al. EAACI consensus statement for investigation of work-related asthma in non-specialized centres. *Allergy*. 2012; 67(4): 491-501.
113. Vandenplas O, Ghezze 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(6): 1056-63.
114. Malo J-L, Ghezze H, L'Archevêque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143(3): 528-32.
115. Karjalainen A, Kurppa K, Martikainen R, Klaukka T, Karjalainen J. Work is related to a substantial portion of adult-onset asthma incidence in the Finnish population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164(4): 565-8.
116. Sénécal-Fouquoire S, Coget M-A, Calastreng-Crinquand A, Ameille J et les correspondants régionaux de l'ONAP. Asthmes professionnels des employés de nettoyage : description et étiologies. *Archives des maladies professionnelles* 2001; 62: 30-34.
117. Meredith S, Nordman H. Occupational asthma: measures of frequency from four countries. *Thorax*. 1996; 51(4): 435-40.
118. Cirila A-M. [Asthma and baker's allergy: experience with health programs]. *G Ital Med Lav Ergon*. 2011; 33(1): 20-5.
119. Fourgaut G, Popin E, Kopferschmitt M-C, Newinger G, Pauli G. L'asthme à la farine: étude clinique de 27 cas (nécessité d'un algorithme décisionnel). *Revue Française d'allergologie* 2002; 42(7): 633-639.

120. Rosenberg N. Affections respiratoires professionnelles allergiques chez les peintres. *Documents pour le médecin du Travail* 2008; 114: 273-284.
121. Espuga M, Muñoz X, Plana E, Ramón M-A, Morell F, Sunyer J, et al. Prevalence of possible occupational asthma in hairdressers working in hair salons for women. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011; 155(4): 379-88.
122. De Vooght V, Cruz M-J, Haenen S, Wijnhoven K, Muñoz X, Hoet P-H-M, et al. Ammonium persulfate can initiate an asthmatic response in mice. *Thorax.* 2010; 65(3): 252-7.
123. Kopferschmitt-Kubler M., Ameille J, Popin E, Calastreng A, Kroger C, Letourneux M, et al. Asthme professionnel (AP) chez les professionnels de santé. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.* 2003; 43(4): 289-90.
124. Mapp C-E. Agents, old and new, causing occupational asthma. *Occup Environ Med.* 2001; 58(5): 354-60.
125. Quirce S, Bernstein J-A. Old and new causes of occupational asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011; 31(4): 677-698.
126. Rémen T, Acouetey D-S, Paris C, Zmirou-Navier D. Diet, occupational exposure and early asthma incidence among bakers, pastry makers and hairdressers. *BMC Public Health.* 2012; 12(1): 387.
127. Ameille J, Larbanois A, Descatha A, Vandenas O. Épidémiologie et étiologies de l'asthme professionnel. *Revue des maladies respiratoires* 2003; 23(6): 726-740.
128. Vandenas O. Occupational Asthma: Etiologies and Risk Factors. *Allergy, Asthma and Immunology Research.* 2011; 3(3): 157.
129. Proceedings of the First Jack Pepys Occupational Asthma Symposium. This statement of the American Thoracic Society (ATS) was approved by the ATS Board of directors, March 2002. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167(3): 450-71.
130. Rask-Andersen A, Tarlo S-M. Asthma among health care professionals. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175(7): 633-4.
131. Bousquet J, Flahault A, Vandenas O, Ameille J, Duron J-J, Pecquet C, et al. Natural rubber latex allergy among health care workers: a systematic review of the evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118(2): 447-54.
132. Leino T, Tammilehto L, Hytönen M, Sala E, Paakkulainen H, Kanerva L. Occupational skin and respiratory diseases among hairdressers. *Scand J Work Environ Health.* 1998; 24(5): 398-406.
133. Redlich C-A. Skin exposure and asthma: is there a connection? *Proc Am Thorac Soc.* 2010; 7(2): 134-7.

134. Progrés en Dermato-Allergologie Grenoble 2005. GERDA. Paris, John Libbey Eurotext, 2005. 360 p.

ANNEXES

ANNEXE 1

Tableau III : Liste des tableaux de maladies professionnelles des régimes de Sécurité sociale avec demande d'EFR (18).

TRG	TRA	Produits responsables	Pathologies	Test demandé
10 bis		Acide chromique, chromates et bichromates alcalins	Asthme	EFR sans précision
15 bis		Amines aromatiques	Asthme	EFR sans précision
30 A	47 A	Poussières d'amiante	Asbestose	EFR sans précision
30 B	47 B	Poussières d'amiante	Lésions pleurales bénignes	EFR sans précision
33		Béryllium et ses composés	Fibrose pulmonaire diffuse	EFR sans précision
37 bis		Oxydes et sels de nickel	Asthme	EFR sans précision
41		Bêta-lactamines et céphalosporines	Asthme	EFR sans précision
43	28	Aldéhyde formique et ses polymères	Asthme	EFR sans précision
47 A	36 B	Bois	Asthme	EFR sans précision
49 bis		Amines aliphatiques, alicycliques ou éthylamines	Asthme	EFR sans précision
50		Phénylhydrazine	Asthme	EFR sans précision
62	43	Isocyanates organiques	Asthme	EFR sans précision
63		Enzymes	Asthme	EFR sans précision
66	45	Rhinite et asthmes professionnels	Asthme	EFR sans précision
66 bis		Pneumopathies d'hypersensibilité	Bronchoalvéolite	EFR sans précision
			Fibrose pulmonaire	EFR sans précision
70		Cobalt et ses composés	Asthme	EFR sans précision
70 bis		Poussières de carbures métalliques frittés ou fondus contenant du cobalt	Fibrose pulmonaire diffuse	EFR sans précision
74		Furfural et alcool furfurylique	Asthme	EFR sans précision
82		Méthacrylate de méthyle	Asthme	EFR sans précision
90 A	54 A	Poussières de textiles végétales	Syndrome respiratoire obstructif aigu	EFR à la reprise du travail et 6 à 8 heures après
90 B	54 B	Poussières de textiles végétales	Broncho-pneumopathie chronique obstructive	VEMS abaissé d'au moins 40 %
91		Broncho-pneumopathie chronique obstructive du mineur de charbon	Syndrome ventilatoire obstructif	VEMS abaissé d'au moins 30 %
94		Broncho-pneumopathie chronique obstructive du mineur de fer	Syndrome ventilatoire obstructif	VEMS abaissé d'au moins 30 %
95		Protéines du latex	Asthme	Confirmé par test

Extrait de l'article : Peyrethon C., Choudat D. : Exploration de la fonction respiratoire en santé au travail. *Arch Mal Prof Env*, 2007 ; 68 : 35-46.

ANNEXE 2

Régime général Tableau 66

Rhinites et asthmes professionnels

Date de création : décret du 2 juin 1977

Dernière mise à jour : décret du 11 février 2003

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Rhinite récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par test.	7 jours	1. Travail en présence de toute protéine en aérosol.
Asthme objectivé par explorations fonctionnelles respiratoires récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmé par test.	7 jours	2. Élevage et manipulation d'animaux (y compris la préparation et le conditionnement d'arthropodes et de leurs larves).
Insuffisance respiratoire chronique obstructive secondaire à la maladie asthmatique.	1 an	3. Utilisation et conditionnement de carmin et poudres d'insectes. 4. Préparation et manipulation des fourrures et feutres naturels. 5. Préparation, emploi, manipulation de produits contenant de la séricine. 6. Emploi de plumes et duvets. 7. Travaux exposant aux résidus d'extraction des huiles, notamment de ricin et d'ambrette. 8. Broyage des grains de céréales alimentaires, ensachage et utilisations de farines. 9. Préparation et manipulation des substances d'origine végétale suivantes : ipéca, quinine, henné, pollens et spores, notamment de lycopode. 10. Ouverture des balles, cardage, peignage, filature et tissage de textiles d'origine végétale (notamment coton, sisal, kapok, chanvre, lin). 11. Travaux comportant l'emploi de gommages végétales pulvérisées (arabique, adraquanthe, psyllium, karaya notamment). 12. Préparation et manipulation du tabac. 13. Manipulation du café vert et du soja. 14. Exposition à des poussières végétales notamment asparaquées, légumineuses, papilionacés, ombellifères, labiées, solanacées, pyrèthres. 15. Manipulation de gypsophile (<i>Gypsophila paniculata</i>). 16. Manipulation ou emploi des macrolides, (notamment spiramycine et oléandomycine), de médicaments et de leurs précurseurs notamment : glycols, salbutamol, pipérazine, cimetidine, hydralazine, hydralazine de l'acide nicotinique (isoniazide), chlorure d'acide de la phényl glycine, tétracyclines, alpha-méthyl-dopa. 17. Travaux exposant aux sulfites, aux bisulfites ou aux persulfates alcalins. 18. Préparation, emploi, manipulation de chloroplatinates pentoxyde de vanadium, notamment dans la fabrication des

catalyseurs.

19. Travaux exposant à l'inhalation d'anhydrides d'acides volatils, notamment anhydrides maléique, phtalique, trimellitique, tétrachlorophtalique, hexahydrophthalique, himique.

20. Fabrication, manipulation et utilisation de fongicides notamment les phtalimide et tétrachlorophtalonitrile.

21. Travaux exposant à la colophane chauffée, notamment de la soudure en électronique.

22. Travaux exposant à des émanations de produits de pyrolyse du chlorure de polyvinyle (notamment dans sa soudure thermique), fréons, polyéthylène, polypropylène.

23. Travaux exposant à l'azodicarbonamide, notamment dans l'industrie des plastiques et du caoutchouc et au styrène, isophoronediamine, aziridine polyfonctionnelle, triglycidyl isocyanurate.

24. Préparation et mise en œuvre de colorants, notamment à hétérocycles halogénés, acryloylamines ou vinyl-sulfones, pipéridinyl triazine, ninhydrine.

25. Préparation et utilisation de colles au cyanoacrylate.

26. Travaux exposant à des émanations de glutaraldéhyde.

27. Travaux exposant à des émanations d'oxyde d'éthylène, notamment lors de la stérilisation.

28. Travaux de désinfection et de stérilisation exposant à des émanations de : chlorhexidine, hexachlorophène, benzisothiazoline-3-one et ses dérivés, organomercurels, ammoniums quaternaires et leurs dérivés, notamment le benzalkonium et le chlorure de lauryl diméthylbenzylammonium.

29. Fabrication et utilisation de détergents notamment l'isononanoyl oxybenzène sulfonate de sodium.

30. Fabrication et conditionnement du chloramine T.

31. Fabrication et utilisation de tétrazène.

32. Synthèse des polypeptides exposant notamment au dicyclohexyl carbodiimide, 4méthyl-morpholine, dichlorobenzène sulfonate.

33. Travaux de reprographie exposant notamment aux sels de diazonium ou à l'hydroquinone.

34. Travaux exposant aux dérivés aminés des produits chlorés tels que la chloramine dans les piscines.

Régime général Tableau 62

Affections professionnelles provoquées par les isocyanates organiques

Date de création : décret du 23 février 1973

Dernière mise à jour : décret du 1^{er} août 2006

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Blépharo-conjonctivite récidivante.	3 jours	Travaux exposant à l'inhalation ou à la manipulation d'isocyanates organiques, notamment : - Fabrication et application de vernis et laques de polyuréthanes, fabrication de fibres synthétiques ; - Préparation des mousses polyuréthanes et application de ces mousses à l'état liquide ; - Fabrication et utilisation des colles à base de polyuréthanes ; - Fabrication et manipulation de peintures contenant des isocyanates organiques.
Rhinite récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par test.	7 jours	
Syndrome bronchique récidivant.	7 jours	
Asthme objectivé par explorations fonctionnelles respiratoires récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmé par test.	7 jours	
Lésions eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test épicutané.	15 jours	
Pneumopathie interstitielle aiguë ou subaiguë d'hypersensibilité objectivée par : - des signes respiratoires (toux, dyspnée) et/ou des signes généraux ; - des signes radiographiques et/ou tomodynamométriques compatibles, lorsqu'ils existent ; - une diminution de la DLCO ou une hypoxie d'effort ; - des signes immunologiques significatifs : présence d'anticorps précipitants dans le sérum contre l'agent pathogène présumé responsable ou, à défaut, lymphocytose au lavage broncho-alvéolaire.	30 jours	
Pneumopathie d'hypersensibilité chronique avec altération des explorations fonctionnelles respiratoires (trouble ventilatoire restrictif ou obstructif), signes radiologiques compatibles et signes immunologiques significatifs : présence d'anticorps précipitants dans le sérum contre l'agent pathogène présumé responsable ou, à défaut, lymphocytose au lavage broncho-alvéolaire.	3 ans	

Extrait du site : [www.inrs.fr/tableaux de maladies professionnelles.html](http://www.inrs.fr/tableaux_de_maladies_professionnelles.html)

ANNEXE 3

Comment déclarer votre maladie professionnelle ?

En matière de maladies professionnelles, ce sont les travailleurs eux-mêmes, lorsqu'ils en sont victimes, qui doivent s'ils le souhaitent en faire la déclaration à la Caisse Primaire d'Assurance Maladie dont ils dépendent. Contrairement à ce qui est prévu pour les accidents du travail, l'employeur n'a pas à faire cette déclaration lui-même. En effet, il n'est généralement pas au courant de la nature de la maladie qui a pu motiver un arrêt de travail chez un de ses salariés.

Vos démarches

Vous devez déclarer votre maladie professionnelle à votre caisse d'Assurance Maladie en lui adressant le **formulaire S6100b « Déclaration de maladie professionnelle »** (disponible dans votre caisse ou sur www.ameli.fr rubrique formulaire) accompagnée de :

- **votre attestation de salaire** remplie par votre employeur (formulaire n° S6202), que vous pourrez remettre ultérieurement ;
- **Le certificat médical initial** qu'a établi votre médecin (médecin traitant, du travail ou spécialiste). Ce certificat peut être rédigé sur simple ordonnance en double exemplaire ou sur un formulaire spécifique (Formulaire n° S6909) de la Sécurité sociale. Ce certificat mentionnera au minimum la maladie et évoquera le lien avec la profession. Il pourra aussi mentionner la maladie avec référence au tableau concerné, la date de la première constatation médicale, l'exposition professionnelle incriminée (travaux ou substance).
- La déclaration de maladie professionnelle aura toutes les chances d'être rapidement traitée si vous joignez à la déclaration, les données cliniques observées par le médecin ainsi que les examens complémentaires qu'ils soient obligatoires ou non selon les tableaux. Les renseignements suivants seront utiles à fournir : périodicité des lésions par rapport au travail, récurrence en cas de nouvelle exposition, résultat des tests.

Attention : La déclaration doit être effectuée cela **au plus tard 2 ans** à compter de la date à laquelle la victime est informée par un certificat médical du lien possible entre sa maladie et une activité professionnelle ou bien dans les 2 ans à partir de la cessation du travail motivée par la maladie.

Votre caisse dispose d'un délai de 3 mois pour étudier votre déclaration de maladie professionnelle. Si votre dossier est complexe, un délai supplémentaire de 3 mois peut être nécessaire. Au cours de l'étude du dossier, votre caisse peut vous demander d'autres justificatifs, si elle le juge nécessaire.

Votre prise en charge en cas de maladie professionnelle ?

La reconnaissance d'une maladie professionnelle entraîne pour le salarié un certain nombre d'avantages.

- **Vous bénéficiez alors d'une prise en charge à 100 %** des soins médicaux et chirurgicaux, d'analyse ou de pharmacie **liés à votre maladie professionnelle**, sur la base et dans la limite des tarifs de l'Assurance Maladie. Votre caisse vous adresse une « *Feuille d'accident du travail ou de maladie professionnelle* » (formulaire S6201). Elle vous permettra de ne pas avancer les frais.

Attention : les dépassements d'honoraires et les éventuels suppléments ne sont pas pris en charge par l'Assurance Maladie.

- **En cas d'arrêt de travail dû à une maladie professionnelle** et pour compenser votre perte de salaire, vous pourrez percevoir des **indemnités journalières plus avantageuses qu'en arrêt maladie** puisqu' il n'existe pas de délai de carence, que les indemnités ne sont pas dégressives et qu'elles ne sont pas imposables. Les décomptes d'indemnités journalières valident vos droits à la retraite. Le montant de vos indemnités journalières évolue dans le temps : l'indemnité sera égale à 60 % de votre salaire journalier de base les 28 premiers jours. A partir du 29^e jour d'arrêt l'indemnité est majorée et portée à 80 % de votre salaire journalier de base. Au-delà de trois mois d'arrêt votre indemnité journalière peut être revalorisée en cas d'augmentation générale des salaires. Pour plus de détails, consultez votre caisse d'Assurance Maladie.

- **En cas d'inaptitude à votre poste**, constatée par le médecin du travail, la reconnaissance en maladie professionnelle signifie pour l'employeur une obligation élargie de reclassement. En cas d'impossibilité de reclassement et donc de licenciement, il vous sera versé le **double des indemnités de licenciement**.

Attention : la reconnaissance de votre maladie professionnelle ne protège pas du licenciement.

Consolidation, guérison et rechute

Consolidation ou guérison : vos démarches

À l'issue de la période de soins et, éventuellement, de votre arrêt de travail, votre médecin doit établir un certificat médical, le certificat médical final, indiquant les conséquences de la maladie professionnelle.

- Le **certificat médical final de guérison**, lorsqu'il y a disparition apparente des lésions.
- Le **certificat médical final de consolidation**, lorsque les lésions se fixent et prennent un caractère permanent, sinon définitif, tel qu'un traitement n'est plus en principe nécessaire, et avec des séquelles entraînant une incapacité permanente.

Dans les deux cas, une rechute est toujours possible.

Les volets 1 et 2 de ce certificat médical sont à adresser à votre Caisse d'Assurance Maladie. Après réception du certificat médical final de guérison ou de consolidation, et après avis du médecin conseil, votre caisse vous adressera, par lettre recommandée avec accusé de réception, une notification de votre date de guérison ou de consolidation.

En cas de rechute

Après votre guérison ou votre consolidation, une rechute peut entraîner un traitement médical et, éventuellement un arrêt de travail.

La rechute suppose un fait nouveau : soit une aggravation des lésions initiales, soit l'apparition d'une nouvelle lésion résultant de votre maladie professionnelle.

Votre médecin doit alors établir un **certificat médical de rechute**, mentionnant la date de la maladie initiale. Après examen médical, la caisse vous informe si la rechute est reconnue comme une suite de la maladie professionnelle.

Elle ne peut intervenir qu'après une guérison ou une consolidation

Votre indemnisation

A l'issue du traitement, si votre état de santé est consolidé et si des séquelles affectent votre capacité de travail, vous pourrez éventuellement bénéficier soit :

- d'une **indemnité en capital forfaitaire** (taux d'incapacité inférieur à 10%). Son montant, fixé par décret, est forfaitaire et variable selon votre taux d'incapacité.

- d'une **rente** (à partir d'un taux d'incapacité de 10%). Le montant de cette rente est fonction du taux d'incapacité et des salaires perçus au cours des douze mois qui précèdent votre arrêt de travail.

Pour cela, vous serez convoqué par le service du contrôle médical de votre caisse d'Assurance Maladie, pour y être examiné par un médecin conseil. Celui-ci rédigera un rapport, proposant, si les séquelles le justifient, un taux d'incapacité permanente.

Ce taux d'incapacité permanente tient compte

- de **critères médicaux et professionnels**, suivant la nature de votre maladie, votre état général ou, encore, votre âge et vos qualifications personnelles
- d'un **barème indicatif d'invalidité des maladies professionnelles**.

AUTEUR : Nom : GLAPIAK

Prénom : Virginie

Date de soutenance : Mardi 28 Janvier 2014

Titre de la Thèse : Apport des Explorations Fonctionnelles Respiratoires dans le diagnostic et les déclarations d'Asthme Professionnel au CHRU de Lille.

Thèse – Médecine – Lille 2014.

Cadre de classement : DES de Médecine du Travail

Mots-clés : Asthme Professionnel / Explorations Fonctionnelles Respiratoires / Diagnostic / Déclaration de Maladie Professionnelle / Etude rétrospective et descriptive

Résumé : - Apport des Explorations Fonctionnelles Respiratoires dans le diagnostic et les déclarations d'Asthme Professionnel au CHRU de Lille.

- Les maladies professionnelles respiratoires sont les plus fréquentes des maladies professionnelles et dans 20 % des cas les pathologies respiratoires les plus connues sont inhérentes à une origine professionnelle. L'Asthme Professionnel (AP) quant à lui reste la plus fréquente des pathologies professionnelles dans 15 % des cas. Il convient de le dépister et d'effectuer les examens complémentaires afin de préciser le diagnostic notamment les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR).

- Notre étude est une étude rétrospective et descriptive concernant les patients explorés dans l'unité fonctionnelle : explorations fonctionnelles respiratoires en pathologie du Travail entre le 01 Janvier 2009 et le 31 Décembre 2011. Seules les explorations effectuées dans le cadre de l'AP ont été gardées, recueillies et exploitées afin d'étudier entre autre l'apport des résultats de ses explorations dans le diagnostic et les déclarations d'AP.

- L'AP reste le motif d'exploration principal avec 32.4 % des cas de notre étude. Certains secteurs représentent les plus grandes prévalences : nettoyage, boulangerie-pâtisserie, peinture, coiffure et métiers de la santé. Notre étude corrobore ces résultats avec respectivement 6.7 %, 4 %, 2.7 %, 14.9 % et 13.5 % des cas d'AP. Dans 20.3 % de notre effectif par ailleurs, les EFR permettent une orientation vers un AP.

- Ainsi dans le cas de l'AP, les EFR jouent un rôle fondamental dans le diagnostic et les déclarations de maladies professionnelles, elles doivent en outre s'articuler en réseau avec d'autres disciplines du fait de l'atteinte multiple occasionnée par certains allergènes mis en évidence.

Composition du Jury :

Président : Monsieur Le Professeur Paul FRIMAT

Asseseurs : Monsieur Le Professeur Régis MATRAN
Madame Le Professeur Annie SOBASZEK
Monsieur Le Docteur Jean-Louis EDME