

Université de Montréal

**Vers une meilleure caractérisation des sujets atteints d'asthme exacerbé  
au travail**

par

Samah Chiry

Département de sciences biomédicales

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès Science (M.Sc.)

en sciences biomédicales

option recherche clinique

Juillet, 2009

©, Samah Chiry, 2009

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Vers une meilleure caractérisation des sujets atteints d'asthme exacerbé  
au travail**

présenté par :

Samah Chiry

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Docteur François Madore

président-rapporteur

Docteur Catherine Lemièr

directeur de recherche

Docteur James G Martin

membre du jury

## Résumé

Introduction: L'asthme relié au travail (ART) est induit ou aggravé par le milieu du travail. L'asthme professionnel (AP) et l'asthme exacerbé au travail (AET) sont difficiles à distinguer en pratique clinique puisque dans les deux conditions les travailleurs se plaignent d'une détérioration de leur asthme au travail. De plus, les médecins sont souvent confrontés à des patients ayant des symptômes respiratoires reliés au travail (SRT) sans être asthmatiques. Ces patients sont souvent exclus des études qui visent à mieux caractériser l'ART.

Objectifs : 1. Comparer la variabilité quotidienne des débits expiratoires de pointe (DEP) durant les périodes au et hors travail chez des sujets atteints d'AP et d'AET. 2. Évaluer la prévalence des patients ayant des SRT parmi les sujets référés pour possibilité d'ART, et comparer leurs caractéristiques et leur environnement professionnel avec ceux ayant l'ART.

Résultats : L'exposition professionnelle induit une variabilité accrue des DEP chez les sujets avec AP et AET mais celle-ci est plus prononcée dans l'AP. Les sujets ayant des SRT sans être asthmatiques représentent une grande proportion des sujets référés pour possibilité d'ART.

Conclusions : L'ART devrait être considéré chez tous les individus qui présentent un asthme de novo, ou une aggravation de leur asthme. La similitude des symptômes entre les sujets ayant des SRT et l'ART rend nécessaire d'effectuer une évaluation extensive. Cette évaluation devrait se faire selon une approche par étapes dans laquelle des tests objectifs améliorent la certitude du diagnostic et aident à différencier entre l'AP et l'AET.

**Mots clés** : Asthme relié au travail, Asthme professionnel, Asthme exacerbé au travail, Débit expiratoire de pointe, symptômes respiratoires reliés au travail.

**Abstract**

Background: Work related asthma (WRA) refers to asthma that is induced or exacerbated by the workplace. Occupational asthma (OA) and work-exacerbated asthma (WEA) are difficult to distinguish in clinical practice since in both conditions workers complain of deterioration of their asthma while at work. In addition, physicians are often faced with subjects with work related respiratory symptoms (WRS) without being asthmatics. These subjects are often excluded from studies whose aim is to better characterize WRA.

Objectives: 1. To compare the diurnal variability of peak expiratory flow (PEF) during periods at and away from work between subjects with OA and WEA. 2. To assess the prevalence of subjects with work related respiratory symptoms but without asthma among subjects referred for possible WRA, and to compare their characteristics and work environment to subjects with WRA.

Results: Work exposures induce a significant PEF variability in both OA and WEA. However, the magnitude of variability is higher in OA than in WEA during work exposures. Subjects with WRS without asthma represent a large proportion of the subjects referred for possible WRA.

Conclusions: WRA should be considered in all individuals who present with new-onset or worsening asthma. The similarity of the symptoms between subjects with WRA and WRS emphasizes the need to perform an extensive investigation. This investigation should be based on a stepwise approach in which multiple objective testing improves the certainty of diagnosis and help to differentiate between OA and WEA.

**Key words:** Work-related asthma, Occupational asthma, Work-exacerbated asthma, Peak expiratory flow, Work-related respiratory symptoms.

## Table des matières

<b>Résumé</b> .....	<b>i</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>iii</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>v</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>viii</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>x</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>xi</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>xiii</b>
<b>I. Introduction générale</b> .....	<b>2</b>
<b>II. État des connaissances</b> .....	<b>8</b>
1. Prévalence de l’asthme professionnel et de l’asthme exacerbé au travail.....	9
2. Physiopathologie de l’asthme professionnel et de l’asthme exacerbé au travail....	11
3. Comment différencier l’asthme professionnel et l’asthme exacerbé au travail? ...	14
3. a. L’histoire clinique .....	14
3. b. Les tests cutanés .....	17
3. c. Les tests de fonction respiratoire .....	18
3. d. La mesure sériée des débits expiratoires de pointe .....	20
3. e. L’hyperréactivité bronchique non spécifique .....	25
3. f. Les tests de provocation spécifique .....	28
3. g. Les mesures non invasives de l’inflammation bronchique:	
L’expectoration induite .....	30
La mesure de l’oxyde nitrique expiré .....	33

3. h. L'exposition professionnelle .....	35
3. i. Les problématiques de recherche .....	41
<b>III. Article 1: Comparison of Peak-Expiratory Flow Variability Between Workers with Work-Exacerbated Asthma and Occupational Asthma .....</b>	<b>43</b>
Abstract.....	45
Introduction.....	46
Materials and Methods.....	48
Results.....	52
Discussion.....	54
References.....	57
Discussion.....	64
<b>IV. Article II: Frequency of Work-Related Respiratory Symptoms in Workers without Asthma .....</b>	<b>67</b>
Abstract.....	69
Introduction.....	70
Methods.....	72
Results.....	76
Discussion.....	79
References.....	84

Discussion.....	94
<b>V. Conclusion .....</b>	<b>99</b>
<b>VI. Bibliographie .....</b>	<b>104</b>



## Liste des tableaux

### État des connaissances

Tableau 1. Quelques exemples d'agents de haut poids moléculaire (dérivés de protéines) .....	37
Tableau 2. Quelques exemples d'agents de bas poids moléculaire (substances chimiques) .....	37
Tableau 3. Les agents communs dans l'AET .....	39

### Article 1

Tableau 1. Characteristics of subjects with OA and WEA.....	60
Tableau 2. Changes in clinical and functional indices before and after periods at work and off work periods in subjects with OA and WEA.....	61
Tableau 3. Differences between the diurnal PEF variability during periods at and away from work in subjects with WEA and OA.....	62
Tableau 4. Visual analysis of PEF by the five experts.....	63

### Article 2

Tableau 1. Baseline characteristics of subjects at initial assessment.....	89
Tableau 2. Clinical, functional characteristics and treatment at initial assessment.....	90
Tableau 3. Occupations according to the National Occupational Classification	

(NOC) .....91

Tableau 4. Industries (North American Industry Classification System (NAICS))...92

Tableau 5. Occupational agents.....93

**Liste des figures****Introduction**

Figure 1. Classification de l'asthme relié au travail.....5

**Article 2**

Figure 1. Actual diagnoses of Workers referred for respiratory symptoms suggestive  
of work-related asthma.....88

**Conclusion**

Figure 2. La démarche diagnostique de l'asthme relié au travail.....101

**Liste des sigles et abréviations**

AET	Asthme exacerbé au travail
AP	Asthme professionnel
ART	Asthme relié au travail
BPM	Bas poids moléculaire
CP <sub>20</sub>	Concentration provoquant une chute de 20% du VEMS
CSST	Commission de la santé et de la sécurité au travail
CVF	Capacité vitale forcée
DEP	Débit expiratoire de pointe
ENSP	Enquête nationale sur la santé de la population
HPM	Haut poids moléculaire
HRB	Hyperréactivité bronchique
HRBNS	Hyperréactivité bronchique non spécifique
MSDS	Material safety data sheet
NIOSH	National institute for occupational safety and health
NO	Oxyde nitrique
NOe	Oxyde nitrique dans l'air expiré
NOS	Nitric oxide synthase

OSHA	Occupational safety and health administration
SENSOR	Sentinel event notification systems for occupational risks
SIMDUT	Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail
SRT	Symptômes respiratoires reliés au travail
TPS	Test de provocation spécifique
VEMS	Volume expiratoire maximal en une seconde

## Remerciements

Au début, je remercie Dieu pour la réalisation de ce projet.

Je tiens de même à remercier sincèrement Docteur Catherine Lemière, qui m'a beaucoup aidée au début de mon séjour à Montréal, et m'a encouragée à commencer ma maîtrise à l'université de Montréal. En tant que ma directrice de recherche, elle s'est toujours montrée à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire. Merci Docteur pour votre inspiration, l'aide et le temps que vous m'avez consacré, sans qui ce mémoire et les deux articles n'auraient jamais vu le jour.

Je remercie mes parents pour leurs encouragements et leurs supports moraux. Mes deux frères Waël et Aboudi, je vous aime beaucoup et j'espère que je serai pour vous le bon exemple dans la poursuite de vos études.

J'exprime aussi ma gratitude pour tous les membres de l'axe de recherche en santé respiratoire à l'hôpital du Sacré-Cœur : Dr Jean-Luc Malo, Dr Denyse Gautrin, Sylvie, Jocelyne, Diane, Simone pour votre générosité et votre gentillesse. Merci Eva pour ton bon cœur, et Sandra pour tes conseils, tu es devenue une amie pour qui j'ai beaucoup de respect. Je remercie aussi les deux organismes Fonds de la recherche en santé du Québec et l'Institut Robert Sauvé en santé et sécurité au travail pour la bourse de maîtrise qui m'ont octroyé.

Enfin, je remercie une personne spéciale qui était à côté de moi tout au long de mes examens, et de l'écriture de ce mémoire. Elle était là pour me reconforter et m'encourager. J'apprécie beaucoup son support.

# **INTRODUCTION GÉNÉRALE**

## **Introduction**

L'asthme est « un syndrome inflammatoire chronique affectant les voies respiratoires dans lequel de nombreuses cellules jouent un rôle en particulier les éosinophiles, les mastocytes et les lymphocytes T. Cette inflammation chronique est associée à une hyperréactivité des bronches qui conduit à des épisodes récurrents de sifflements, d'essoufflements, d'oppression thoracique, et de toux particulièrement la nuit ou au petit matin. Ces épisodes sont généralement associés à une large mais variable obstruction des voies aériennes qui est souvent réversible, soit spontanément, soit avec le traitement [1]. »

Le milieu de travail peut exacerber ou induire de l'asthme [2]. L'asthme relié au travail (ART) regroupe les travailleurs dont l'asthme est causé par le milieu de travail, et les travailleurs asthmatiques dont la condition est aggravée par les conditions de travail (Fig. 1). Il est ainsi séparé en deux catégories : l'asthme professionnel (AP) et l'asthme exacerbé au travail (AET). Ces deux entités ont fait l'objet de plusieurs définitions variant selon les études épidémiologiques, les programmes de surveillance et le diagnostic clinique. De nombreuses études ont contribué à une meilleure caractérisation de l'asthme professionnel et à l'amélioration de son diagnostic. Les sujets référés pour possibilité d'asthme professionnel aux cliniques spécialisées pour les maladies pulmonaires professionnelles se plaignent de symptômes respiratoires pires lors des journées de travail. Les investigations faites chez une grande proportion de ces sujets ne confirment pas la présence d'asthme professionnel [3, 4]. Tarlo et al ont rapporté que l'asthme était pire au travail, et n'était pas pire pendant la fin de semaine ou les vacances chez 16 % des travailleurs ayant de l'asthme à l'âge adulte [5]; et ont conclu que les sujets asthmatiques rapportant une aggravation de leur asthme au travail avaient plutôt une exacerbation de leur asthme sous-jacent qu'une possibilité d'AP. Cette exacerbation appelée « asthme exacerbé au travail » [6] est



commune [5], et mal connue. Bien que le diagnostic précoce et le retrait de l'exposition demeurent les moyens les plus efficaces pour éviter les dommages permanents sur la santé des travailleurs ayant de l'AP [2], peu d'études ont été publiées sur la prise en charge et la prévention de l'asthme exacerbé au travail. En effet l'asthme exacerbé au travail est une cause importante et potentiellement évitable [7] affectant la santé du travailleur et entraînant beaucoup de conséquences socio-économiques. Cette condition doit être distinguée de l'asthme professionnel à travers une évaluation objective pour assurer une bonne prise en charge des travailleurs. Une meilleure caractérisation des sujets atteints de l'asthme exacerbé au travail est ainsi requise pour mieux protéger les travailleurs et leur assurer une bonne prise en charge.

Les objectifs du mémoire :

L'asthme professionnel et l'AET se manifestent par une détérioration des symptômes d'asthme lors des périodes de travail et une amélioration après retrait de l'exposition. Ces deux entités sont très difficiles à distinguer en pratique clinique. Les critères nécessaires pour diagnostiquer l'AET sont beaucoup moins bien établis que celles utilisées pour diagnostiquer l'asthme professionnel. L'objectif initial de ce travail est de différencier entre l'AP et l'AET à travers leurs caractéristiques cliniques, fonctionnelles et inflammatoires et leurs expositions professionnelles pour mieux caractériser les sujets ayant de l'AET et améliorer les possibilités de leur diagnostic.

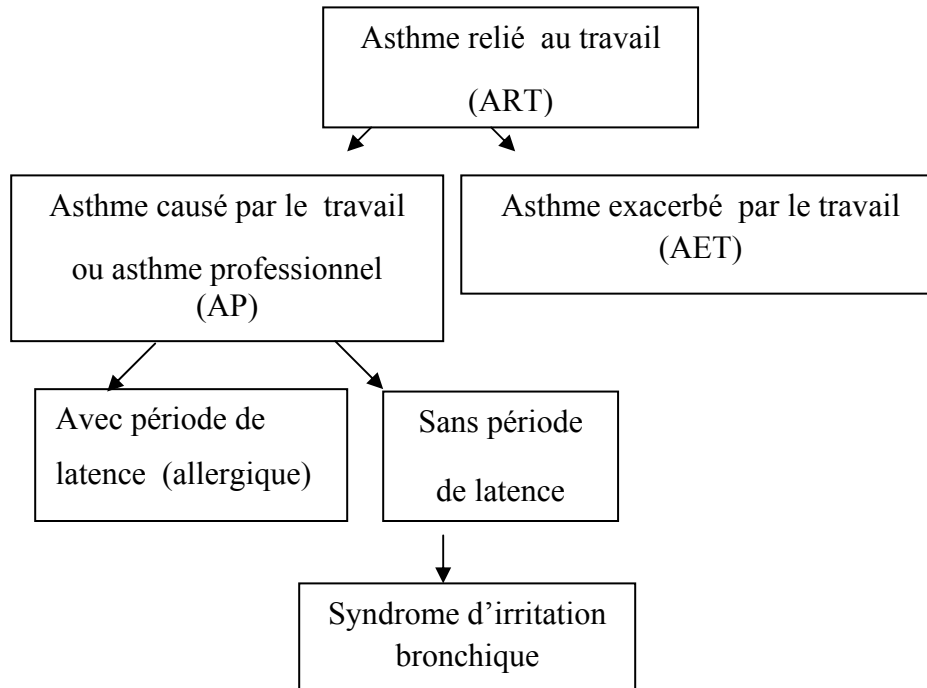
La mesure sériée des débits expiratoires de pointe (DEP) est souvent utilisée pour le diagnostic d'AP. La variabilité des DEP a été bien étudiée chez les sujets souffrant d'AP mais elle n'a jamais été étudiée chez les sujets souffrant d'AET. Il est probable que les sujets avec AET présentent lors de l'exposition professionnelle des changements de calibre

bronchique reflétés par une variabilité accrue des DEP. Les objectifs spécifiques du 1<sup>er</sup> article sont 1. Décrire la variabilité diurne de DEP chez les sujets atteints d'AET et de comparer la variabilité de DEP au et hors travail chez les sujets atteints d'AP et d'AET; et 2. Déterminer comment l'AP et l'AET se différencient par les différentes méthodes d'interprétation qualitatives et quantitatives des DEP.

L'asthme relié au travail, incluant l'AP et l'AET constitue un défi de santé majeur ayant un important potentiel de morbidité et d'invalidité à long terme. A travers les années, cette condition médicale est de plus en plus étudiée et caractérisée. De nombreux sujets se plaignent des symptômes respiratoires quand ils sont au travail et sont référés pour possibilité d'ART, or les investigations faites chez ces sujets excluent la possibilité d'ART. Cette population de sujets ayant des symptômes respiratoires reliés au travail (SRT) mais sans être asthmatiques est souvent délaissée sans diagnostic spécifique et n'a jamais été caractérisée jusqu'à date dans les études. Les objectifs spécifiques du second article sont :

1. Evaluer la proportion des sujets présentant des symptômes respiratoires reliés au travail sans être asthmatiques dans une population de sujets référés pour possibilité d'asthme relié au travail; et 2. Comparer les caractéristiques cliniques et fonctionnelles et le type de professions et d'expositions entre les deux groupes des sujets ayant des SRT et de l'ART.

**Figure 1.** Classification de l'asthme relié au travail.



## Définitions

### L'asthme professionnel

L'asthme professionnel est défini comme « une maladie caractérisée par une limitation du débit aérien et/ou une hyperréactivité bronchique non spécifique (HRB) et/ ou une inflammation du(e)s à des causes et conditions attribuables à un environnement professionnel particulier et pas à des stimuli rencontrés en dehors du lieu de travail [2].»

L'asthme professionnel est divisé en deux types : 1- AP avec période de latence ou asthme professionnel allergique qui est dû à une sensibilisation allergique (médiée par les IgE) à un agent présent dans le milieu de travail. Une période de latence précède le développement de la sensibilisation et l'asthme. 2- AP sans période de latence ou asthme professionnel non allergique ou induit par des agents irritants, il est appelé « syndrome d'irritation bronchique » dû à l'exposition à des substances irritantes à des concentrations élevées [6]. L'asthme professionnel sans période de latence n'est pas abordé dans ce travail.

### L'asthme exacerbé au travail

L'asthme exacerbé au travail est défini selon le consensus publié par le collège des pneumologues américains en 2008 [8] comme étant un asthme déclenché par divers facteurs reliés au travail (ex. les allergènes aériens, les irritants ou l'exercice) chez des travailleurs qui sont connus ayant de l'asthme préexistant ou concomitant (asthme qui se produit en même temps, mais n'est pas causé par des expositions en milieu de travail). Les individus avec de l'asthme relié au travail sont classifiés comme ayant de l'asthme exacerbé au travail selon « Sensor » (Sentinel Event Notification Systems for Occupational Risks) [9] si les conditions suivantes sont remplies: 1- le sujet a eu des symptômes

d'asthme ou a reçu un traitement antiasthmatique dans les deux ans précédant son nouveau travail, et 2- il a connu une aggravation de ses symptômes d'asthme ou une utilisation accrue des médicaments suivant sa nouvelle exposition professionnelle. Cette nouvelle exposition pourrait inclure un nouvel emploi, un changement des méthodes de travail et / ou l'introduction de nouveaux agents sur le lieu de travail.

# **ÉTAT DE CONNAISSANCES**

## État des connaissances

### 1. Prévalence de l'asthme professionnel et de l'asthme exacerbé au travail

La prévalence de l'asthme varie selon les pays [10]. L'enquête nationale de 1998-1999 sur la santé de la population (ENSP) a révélé que la prévalence globale de l'asthme diagnostiqué par un médecin est 8,4% : 7,5% chez les adultes et 10,7% chez les enfants et les adolescents [11]. Au cours des dernières décennies, la prévalence de l'asthme a augmenté dans la population générale. Aux États-Unis, elle a augmenté entre 1982 et 1994 de 40/1000 à 60/1000 [12], au Canada selon l'ENSP, entre 1994-1995 et 1998-1999 la prévalence de l'asthme diagnostiqué par un médecin a augmenté de 37.0% chez les femmes du groupe des 20 à 44 ans, et de 33.0% chez les hommes du même groupe [11]. De même, l'asthme relié au travail est une des maladies pulmonaires professionnelles les plus fréquentes dans les pays industrialisés [13]. En effet, un sur 10 cas d'asthme de l'adulte peut être causé ou aggravé par le milieu de travail d'après une revue de la littérature faite sur 23 études dans 17 pays de 1966 à 1999 [14].

La prévalence de l'asthme professionnel varie selon la définition adoptée de l'AP et de la population étudiée. Blanc et al ont reporté la prévalence de l'AP entre 6.0% et 17.0% selon la définition utilisée [15]. Une étude faite dans six villes canadiennes : Vancouver, Montréal, Winnipeg, Halifax, Hamilton et l'île de Prince Edward a trouvé la prévalence pour un AP probable ou possible de 36.1% (95% IC : 31.3 à 41.0%) [16]. Dans une revue rétrospective des questionnaires administrés à des sujets asthmatiques référés pour possibilité d'AP dans des cliniques secondaires et tertiaires, Tarlo et al ont identifié que 51 de 310 sujets (16.0%) rapportaient que leur asthme était pire au travail, et 16 de ces sujets (31.0%) ou 5.0% des 310 sujets avaient probablement de l'AP [5]. Environ 50-70 cas

d'asthme professionnel sont acceptés chaque année par la commission de la santé et de la sécurité du travail (CSST) au Québec [17].

L'asthme exacerbé par le travail apparaît plus fréquent que l'asthme professionnel. Dans le cadre du programme « Sensor » de « National Institute for Occupational Safety and Health –sponsored (NIOSH) » pour la surveillance de l'asthme relié au travail dans 4 états américains, 19,1% des cas enregistrés entre 1993-1995 étaient classifiés comme étant de l'AET [9]. Tarlo et al ont examiné 469 réclamations acceptées par la commission des travailleurs en Ontario entre 1984 et 1988 [18], celles-ci incluaient 234 cas (49.9%) d'AET. Saarinen et al ont évalué la prévalence des symptômes d'asthme aggravés par le travail chez des sujets asthmatiques mais sans AP [19]. Ils ont trouvé qu'environ 21.0% des sujets rapportaient une aggravation de leurs symptômes d'asthme au moins chaque semaine durant le mois passé. Henneberger et al ont évalué la prévalence de l'AET chez des adultes asthmatiques. Un questionnaire téléphonique était administré et un score des symptômes reliés au travail était assigné à chaque participant suivant ses réponses concernant les symptômes respiratoires reliés au travail, la médication utilisée et les facteurs déclencheurs des symptômes. Un score d'exposition professionnelle était aussi calculé par la revue des histoires professionnelles rapportées par les participants et les taux d'exposition assignés. Vingt trois pourcent (136/598) des participants avaient suffisamment de preuves pour les symptômes reliés au travail et l'exposition professionnelle pour être classés comme ayant l'AET [20].



## **2. Physiopathologie de l'asthme professionnel et de l'asthme exacerbé au travail**

L'asthme relié au travail partage avec l'asthme classique plusieurs caractéristiques cliniques, fonctionnelles et changements pathologiques. La contraction du muscle lisse bronchique et l'œdème de la muqueuse sont les principales composantes de l'obstruction bronchique aiguë [2]. Le rétrécissement des voies aériennes peut être causé par la contraction du muscle lisse bronchique, l'inflammation des parois aériennes, l'accumulation du liquide dans la lumière des voies aériennes et la perte de l'élasticité du parenchyme pulmonaire [21]. L'obstruction bronchique chronique peut être causée par l'épaississement des parois des voies aériennes par l'accumulation des cellules inflammatoires, l'œdème, et l'augmentation de la masse du muscle lisse, le remodelage des parois des voies aériennes, l'obstruction de la lumière des voies aériennes par l'exsudat et / ou du mucus, et les changements des propriétés élastiques de la paroi des voies aériennes et / ou la perte de l'interdépendance entre les voies aériennes et le parenchyme environnant [21, 22]. Certaines études ont montré que la persistance de l'asthme professionnel est associée à l'inflammation de long terme au niveau des voies respiratoires, suggérant qu'une fois déclenché, le processus inflammatoire dans les voies aériennes peut se poursuivre même sans exposition additionnelle [23, 24]. L'hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS), une réaction excessive à des stimuli bronchoconstricteurs, est une caractéristique essentielle de l'asthme relié au travail et celui non relié au travail [25, 26]. Les travailleurs ayant l'AP ont une HRBNS même lorsqu'ils sont asymptomatiques. Cette HRBNS présente durant la phase asymptomatique de la maladie semble être de longue durée et partiellement réversible ou irréversible même après le traitement [27-29]. Tout comme l'asthme non relié au travail, les signaux qui déclenchent l'AP sont très variables dépendamment de l'agent professionnel et de l'ampleur de l'exposition. Les substances de

haut poids moléculaire (HPM) et quelques substances de bas poids moléculaire (BPM) (ex. l'acide anhydrique, les sels de platinum) induisent un asthme allergique médié par les IgE, pendant que d'autres composés chimiques de bas poids moléculaire (ex. les isocyanates, l'acide plicatique) induisent un asthme chez des sujets qui ne présentent pas de l'atopie via des mécanismes médiés par l'immunité cellulaire et indépendants des voies classiques médiées par les IgE [2]. L'asthme exacerbé au travail (AET) décrit l'aggravation d'un asthme préexistant ou concomitant (survenu à l'âge adulte) par l'exposition à l'environnement du milieu de travail [30]. L'AET est causé par un mécanisme probablement relié à une hyperréactivité bronchique due à des agents non spécifiques du milieu de travail ayant des propriétés irritantes [2].

De nombreuses cellules sont impliquées dans l'inflammation bronchique : les éosinophiles, les mastocytes, les cellules épithéliales et les neutrophiles semblent être les principales cellules qui causent les manifestations caractéristiques de l'asthme grâce à la libération de leurs médiateurs inflammatoires [2]. Plusieurs études ont confirmé le rôle des éosinophiles dans l'asthme induit par les substances à haut et bas poids moléculaires [31-33]. Lemière et al ont observé que des éosinophiles, eotaxin et IL-5 sont présents dans l'expectoration dans le jour précédent la réaction asthmatique [34]. Ces résultats étaient plus prononcés après l'exposition aux substances de BPM par rapport aux substances de HPM. D'autre part, la prédominance des neutrophiles dans quelques types d'exacerbations asthmatiques (ex. induites par des allergènes, des infections virales, et des sensibilisants professionnels) suggère que différents déclencheurs d'asthme peuvent induire l'inflammation bronchique par différents mécanismes [35]. L'inflammation neutrophilique dans l'AP est moins commune mais a été décrite après exposition aux substances à BPM [36]. La neutrophilie dans l'expectoration induite a été observée essentiellement après l'exposition aux

isocyanates [32], mais aussi chez des sujets ayant de l'AET durant les périodes au travail vs les périodes hors travail [37]. Les mécanismes expliquant l'inflammation neutrophilique ne sont pas clairs, mais peuvent être dues aux effets irritatifs des agents dans le milieu de travail chez les sujets asthmatiques [2].

### **3. Comment différencier l'asthme professionnel et l'asthme exacerbé au travail ?**

#### **a. L'histoire clinique**

Chez chaque patient dont l'asthme est causé ou aggravé par le travail, la possibilité d'asthme relié au travail devrait être considérée et évaluée. Dans le diagnostic d'asthme relié au travail, un médecin doit pouvoir répondre à 2 questions : Est-ce que le patient présente de l'asthme ? Est-ce que son asthme est relié au travail ? Comme pour la plupart des conditions médicales, le premier outil pour le diagnostic est le questionnaire détaillé posé par le médecin. Ce questionnaire comporte des questions sur les symptômes suggestifs d'asthme tels que les épisodes d'essoufflements, de sifflements, la toux et l'oppression thoracique [38]. Ce questionnaire inclut aussi une histoire professionnelle (une liste de tous les emplois actuels et anciens incluant les dates de début et de la fin de chaque emploi ainsi que l'horaire de travail), une description des différentes tâches accomplies par le patient dans son milieu de travail, de tous les processus et les substances utilisés dans son environnement de travail [39]. Le clinicien devrait documenter la durée des symptômes respiratoires ainsi que la durée de l'emploi actuel avant le début des symptômes et essayer d'établir un lien de causalité entre le début des symptômes de l'asthme et l'exposition au travail et le temps hors travail (les fins de semaines et les vacances) [30]. Il est pertinent pour le diagnostic d'asthme professionnel et d'asthme exacerbé au travail de déterminer si les symptômes respiratoires s'améliorent quand le patient est hors de son travail, et s'aggravent quand il est dans son milieu de travail. Cependant, on ne peut se fier sur une réponse positive à cette question pour poser un diagnostic d'AP. En effet, dans une étude faite par Vandenplas et al [40] pour évaluer les éléments clés devant se figurer dans un questionnaire pour identifier les sujets ayant de l'asthme professionnel, 62.0% et 74.0% des sujets ayant de l'AP et de l'asthme exacerbé

au travail respectivement éprouvaient une amélioration de leurs symptômes respiratoires pendant les fins de semaine, tandis que 43.0% et 31.0% des sujets ayant de l'AP et de l'AET respectivement avaient une résolution complète de leurs symptômes respiratoires pendant les vacances. Les auteurs ont alors conclu que l'amélioration des symptômes respiratoires pendant les fins de semaine et les vacances (le plus commun étant la résolution des symptômes pendant les vacances) est un indice sensible mais à faible spécificité. L'amélioration des symptômes d'asthme lors des fins de semaine et les vacances n'est pas spécifique à l'asthme relié au travail. En effet 41.0% et 54.0% des patients ayant de l'asthme non relié au travail [18] rapportaient respectivement une amélioration de leurs symptômes pendant les fins de semaine et les vacances, prouvant la nécessité des tests objectifs pour avoir le bon diagnostic. Bien que l'asthme exacerbé au travail soit souvent diagnostiqué chez les patients asthmatiques en se basant sur l'histoire clinique seulement (incluant l'histoire de l'exposition professionnelle et la médication utilisée), l'histoire clinique est insuffisante seule pour le diagnostic d'autres entités d'asthme relié au travail, notamment l'asthme professionnel [8]. En effet, l'histoire clinique est plus fiable à exclure que confirmer le diagnostic de l'asthme professionnel. Malo et al ont trouvé que la valeur prédictive négative de l'histoire clinique (c.-à-d. que l'asthme professionnel n'est pas présent) était de 83.0%, tandis qu'une histoire suggestive d'asthme professionnel avait une valeur prédictive positive de seulement 63.0% [41].

Quant aux caractéristiques cliniques des patients ayant de l'AET, comme la sévérité et la durée des symptômes respiratoires, l'atopie, la médication antiasthmatique utilisée, elles ne sont pas différentes de celles des autres patients ayant de l'asthme non relié au travail ou de l'AP [5, 13, 18, 19, 42]. De même, une étude faite par Larbanois et al [7] ne trouvait pas une différence statistiquement significative dans le score global de la sévérité de l'asthme

entre les sujets ayant de l'asthme professionnel et ceux ayant de l'asthme exacerbé au travail, ce score étant basé sur les hospitalisations, la fréquence des symptômes d'asthme et l'utilisation de la médication antiasthmaticque. Une autre étude faite par Girard et al [37] trouvait une diminution similaire dans le score de symptômes entre les périodes au et hors travail chez les sujets ayant de l'AP et ceux ayant de l'AET. Le score de symptômes respiratoires (les essoufflements, les sifflements, la toux, l'oppression thoracique et les expectorations) suivait l'échelle de Borg [43] allant de 0 (pas de symptôme) à 10 (symptôme très sévère). En conséquent, l'histoire clinique ne peut pas faire la distinction entre l'AET et les autres formes d'asthme. Bien que le diagnostic d'AET est souvent fait en se basant sur l'histoire clinique et l'histoire de l'exposition professionnelle, la possibilité d'AP chez ces patients devrait être considéré, et des tests objectifs devront être faits quand appropriés.

#### Caractéristiques démographiques des sujets ayant de l'asthme exacerbé au travail

Peu d'études ont comparé les sujets ayant de l'asthme exacerbé au travail avec les sujets ayant de l'asthme ou de l'asthme professionnel. Deux études [19, 42] comparant les sujets ayant de l'AET avec les autres sujets asthmatiques trouvaient les sujets ayant de l'AET plus âgés, mais il n'y avait pas de différence au niveau du genre. Une étude [42] trouvait que les sujets ayant de l'AET étaient plutôt des fumeurs, tandis que l'autre [19] ne trouvait aucune différence au niveau de l'impact de la cigarette. Une étude [42] trouvait que les races autres que blanche, le faible revenu et le bas niveau d'éducation étaient associés avec l'exacerbation de l'asthme au travail. Dans une étude descriptive de l'asthme exacerbé au travail, Goe et al [13] comparaient les sujets ayant de l'AET avec les sujets ayant de l'AP.

Ils trouvaient que les sujets ayant de l'AET étaient plutôt des femmes, plus jeunes, d'une race autre que blanche et non-fumeurs, tandis que Girard et al [37] ne trouvaient aucune différence significative en termes de l'âge, du genre, et du tabagisme.

### **b. Les tests cutanés**

Les tests cutanés aux pneumallergènes communs sont pratiqués pour déterminer le statut atopique d'un patient. Ils consistent à mettre une goutte d'un allergène (12 allergènes communs) par la méthode de piqûre dans l'épiderme du sujet selon la méthode précédemment décrite [44]. On considère qu'un sujet est atopique si au moins un test cutané est positif. Les tests cutanés sont rapides, faciles à effectuer, peu coûteux et non invasifs [45]. Les agents professionnels en particulier les agents à haut poids moléculaire provoquent l'inflammation bronchique par une réaction médiée par IgE. Les tests cutanés sont la méthode de choix pour détecter la sensibilisation aux agents de haut poids moléculaire [46]. Les tests cutanés servant à objectiver une sensibilisation IgE dépendante aux allergènes des agents à haut poids moléculaire peuvent documenter une sensibilisation à l'agent professionnel à une sensibilité et une spécificité de 95% et 100% [47], or l'usage est limité par manque de disponibilité dans le commerce des extraits des allergènes connus pour la plupart des agents professionnels [48]. Un test cutané positif favorise le diagnostic d'asthme professionnel s'il est associé à des changements appropriés de la fonction pulmonaire, mais il ne peut pas être utilisé comme un seul outil de diagnostic puisqu'il peut se produire dans jusqu'à 60% des travailleurs asymptomatiques [49]. A cause d'une valeur prédictive élevée, un test cutané négatif à un allergène d'un agent professionnel exclut la possibilité d'asthme professionnel causé par cet agent [50], mais ne peut pas exclure la possibilité de l'AP à un autre agent professionnel. Les études concernant l'utilité des tests cutanés dans l'asthme exacerbé au travail sont assez limitées. En effet, les

pneumallergènes communs (la poussière, les animaux, les moisissures..) présents dans l'environnement de travail peuvent déclencher un asthme exacerbé au travail chez des personnes atopiques sensibilisés à ces agents non spécifiques. Les tests cutanés aux extraits de ces pneumallergènes peuvent ainsi aider au diagnostic d'AET chez ces personnes. Mais l'asthme exacerbé au travail réfère aussi à l'asthme aggravé par des conditions professionnelles (les irritants, l'exercice...) autres que les pneumallergènes chez des travailleurs ayant un asthme déjà existant ou concomitant survenu au même temps sans être causé par un agent spécifique au milieu de travail [6, 9], donc les tests cutanés peuvent ne pas aider dans le diagnostic de l'AET dû à ces facteurs non allergiques présents dans le milieu de travail [8].

### **c. Les tests de fonction respiratoire**

La mesure de la fonction pulmonaire évalue la sévérité de l'obstruction des voies aériennes, sa réversibilité et sa variabilité, et confirme le diagnostic de l'asthme [1], mais ne permet pas de différencier l'asthme professionnel et l'asthme exacerbé au travail [2]. Chez des travailleurs aux cèdres rouges, Chan-Yeung et al [51] n'ont rapporté aucune différence dans la spirométrie chez des travailleurs aux cèdres rouges et des contrôles non exposés, malgré qu'un diagnostic d'AP était positif chez 1% des travailleurs. La spirométrie consiste en la mesure du VEMS (volume expiratoire maximal en une seconde) et de la CVF (capacité vitale forcée). Un indice de Tiffeneau (le rapport VEMS/CVF en pourcentage) inférieur à 70.0% est suggestif d'une obstruction bronchique [1]. Tarlo et al ne trouvaient aucune différence dans le rapport (VEMS/CVF) entre les sujets ayant de l'asthme exacerbé au travail et les autres sujets asthmatiques ( $64.0 \pm 15.0$  vs  $62.5 \pm 15.0$ ,



respectivement) [5]. Larbanois et al ne trouvaient aussi aucune différence significative dans la valeur prédite de VEMS, et VEMS/CVF chez les sujets ayant de l'AP et de l'AET [7]. Girard et al trouvaient une amélioration similaire dans la valeur prédite de VEMS entre les périodes au et hors travail chez les sujets ayant de l'AP et ceux ayant de l'AET [37].

La spirométrie peut aussi se faire avant et après les quarts de travail pour évaluer une obstruction des voies aériennes reliée au travail. Une diminution d'au moins 10% du VEMS entre les quarts de travail est considérée suggestive d'un diagnostic d'AP [39], mais la mesure de changements de VEMS entre les quarts de travail n'a pas été prouvée jusqu'à date comme une méthode sensible pour différencier les travailleurs ayant de l'AP des autres travailleurs sans cette condition [52]. La spirométrie entre les quarts de travail est considérée comme une méthode à faible sensibilité pour la documentation de l'asthme relié au travail [53]. Il reste toujours que le diagnostic de l'asthme relié au travail (AP ou AET) requiert des tests pour objectiver la relation entre l'exposition professionnelle et l'obstruction bronchique.

#### **d. La mesure sériée des débits expiratoires de pointe**

Le débitmètre de pointe est un petit appareil qui mesure le débit aérien maximal durant une expiration forcée appelé débit expiratoire de pointe (DEP). Les mesures de DEP reflètent le calibre bronchique. Il existe une variation diurne du calibre bronchique traduite par une variabilité diurne des débits de pointe chez une population adulte saine variant entre 5.0% [54] et 8.3% [55], cette variabilité se trouve exagérée chez les asthmatiques [55]. Une variabilité diurne des DEP au delà de 20% est suggestive d'un diagnostic d'asthme [1, 55]. Les mesures sériées de DEP sont ainsi utilisées dans le diagnostic et le suivi de l'asthme [56, 57]. Burge et al furent les premiers à utiliser les mesures sériées de DEP comme un outil diagnostique de l'asthme professionnel [58].

Les débitmètres modernes sont simples, peu coûteux, précis, fiables et idéaux à utiliser à domicile par les patients pour la mesure quotidienne des changements des voies aériennes [30]. Le patient doit utiliser le même appareil pour réduire les variations de mesure et les mesures de DEP doivent de préférence être comparées avec les valeurs anciennes du patient faites avec le même appareil. Le débitmètre mini-Wright a été utilisé dans la plupart des études. Les mesures sériées de DEP peuvent être enregistrées dans un carnet, où le patient peut aussi ajouter les symptômes respiratoires ressentis pendant la journée et leur fréquence, la médication anti-asthmatique utilisée, les tâches spécifiques faites au travail, l'exposition aux différents agents professionnels, et ses journées au et hors de travail. Un minimum de trois expirations forcées successives est effectué. On enregistre les meilleurs scores sur un total d'au moins trois mesures, les deux meilleurs étant à moins de 20 litres/min l'un de l'autre. Les trois mesures doivent être enregistrées. Le meilleur DEP est utilisé dans les analyses.

Burge et al ont initialement recommandé chez les travailleurs des enregistrements horaires des DEP du réveil au coucher sur plusieurs semaines [58]. Une analyse [59] a été faite pour déterminer le nombre minimal de mesures de DEP nécessaires dans la journée pour avoir une bonne spécificité et sensibilité pour le diagnostic de l'AP. Les mesures de DEP faites aux 4 heures avaient une spécificité et sensibilité similaires à celles obtenues avec les mesures aux 2 heures. Un minimum de 4 mesures de DEP par jour est donc optimal pour le calcul de la variabilité diurne. Si les mesures sont faites moins fréquemment, il y aura une ou pas de mesure de DEP durant la période de travail, moins de mesures sous-estiment ainsi les changements de DEP au et hors travail, et des mesures plus fréquentes ne donnent pas plus de précision [60]. Un minimum de 4 mesures de DEP par jour (au réveil, à midi, après le travail, et avant le coucher) est recommandé chez le sujet au travail, et hors travail. Les heures de réveil et de coucher, de début et d'arrêt de travail sont également enregistrées. La première mesure doit être faite toujours au réveil même lors des journées de repos.

La durée optimale de l'enregistrement de DEP n'a pas encore été bien établie. Dans une étude faite par Côté et al [61], les travailleurs ont enregistré leur DEP pour au moins 2 semaines lorsqu'ils étaient au travail et exposés à l'agent professionnel suspect, et pour au moins une semaine à dix jours lorsqu'ils étaient hors de leur travail. Une longue période d'enregistrement est nécessaire étant donné que les expositions dans le milieu de travail ou la récupération hors du travail peuvent prendre plusieurs jours pour affecter les DEP. Cependant, le travailleur ne peut parfois compléter ses 2 semaines d'enregistrement de DEP dans son milieu de travail si ses symptômes sont assez sévères durant cette période d'exposition ou s'il y a une chute de son DEP de 30.0 à 40.0% [30]. De même, la durée d'enregistrement de DEP hors du travail est dépendante de l'état du travailleur, les uns ont

besoin d'une à 2 semaines pour que leur état respiratoire s'améliore, d'autres récupèrent pendant la fin de semaine hors du travail. En conséquent, une période d'enregistrement de DEP de 4 semaines, incluant au moins une semaine hors du travail, semble être la durée minimale nécessaire pour identifier d'une façon fiable les changements dus au travail (de façon optimale au moins 2 semaines au travail et  $\geq 2$  semaines hors de travail) [8]. L'absence de changements dus au travail n'exclut pas l'asthme relié au travail (AP ou AET).

Il est important d'effectuer les mesures de DEP quand l'asthme du patient est stable pour mieux identifier les changements dus au travail. De même, il est important de maintenir le traitement à un niveau constant pendant l'enregistrement, car ce sont les variations de DEP que l'on veut enregistrer plutôt que des modifications de traitement. En effet, les bronchodilatateurs à longue action et les corticostéroïdes inhalés peuvent atténuer les changements dus au travail [30]. L'utilisation de ces médicaments doit être notée dans le carnet, en plus de la sévérité des symptômes. Les infections respiratoires peuvent produire des effets similaires à ceux causés par le travail, de sorte qu'il faut aussi les noter dans le carnet [62].

Burge et al ont suggéré dans leurs études [53, 58] de rapporter le DEP maximum quotidien, le DEP moyen, et le DEP minimum. Les jours au travail sont différenciés de ceux hors travail par une ombre en arrière-plan. Pour maximiser la différence entre les jours au et hors travail, le jour au travail débutait par la première lecture au travail et finissait par la dernière lecture avant le travail le jour suivant. Il est important d'inclure une lecture au réveil dans le tracé de chaque jour, et de s'assurer qu'une lecture au réveil a été faite les jours hors travail car un délai après le réveil peut augmenter la valeur de DEP, ce qui peut produire une amélioration erronée les jours hors travail [63]. Côté et al [61] et Perrin et al

[64] mettaient la meilleure lecture à chaque occasion dans leurs études et vérifiaient les changements de DEP dans le temps.

Différentes méthodes sont utilisées pour l'analyse des tracés des DEP pour démontrer une relation avec le travail. Les tracés reproduits sont analysés visuellement par des experts pour déterminer s'il existe une détérioration des DEP les jours de travail qui reflètent les expositions professionnelles suivi d'un rétablissement durant chaque période de repos. Divers modèles peuvent se reproduire : une aggravation diurne au cours d'une journée de travail qui ne s'empire pas progressivement au cours de la semaine de travail et s'améliore la fin de semaine ou dans les autres jours de repos, une aggravation diurne au cours de la journée de travail avec une baisse progressive de la valeur de DEP quotidienne avant le quart de travail au cours de la semaine de travail et une aggravation de plus pendant les semaines successives de travail, et une baisse intermittente des DEP au cours de semaines de travail avec une nette amélioration après plusieurs jours hors travail [8]. Des chercheurs ont demandé que les tracés soient analysés par trois experts. Au moins deux des trois experts devaient être d'accord avant qu'un tracé soit considéré comme positif ou négatif [2]. Malo et al [59] ont trouvé que la concordance entre les trois experts est plus élevée (82.0%) si les DEP sont mesurés à des intervalles de 2 heures. Côté et al ont comparé [65] l'analyse visuelle avec d'autres méthodes d'analyse quantitative des différences de DEP entre les jours au et hors travail. Ils ont trouvé que l'analyse visuelle des tracés de DEP est la plus simple et a une bonne sensibilité et spécificité quand les résultats ont été comparés à ceux des tests de provocation spécifiques bronchiques. Liss et Tarlo [66] ont utilisé la méthode quantitative pour l'analyse des DEP. Les critères suivants ont été utilisés : 1- une variabilité diurne au delà de 20.0% entre la valeur maximale et minimale de DEP pour faire le diagnostic d'asthme, 2- identifier la survenue de cette variabilité relativement plus

fréquemment pendant les jours au travail que pendant les jours hors travail, en considérant le nombre de jours au travail par semaine pour établir la relation avec le travail. Cette méthode avait une sensibilité de 93.0% et une spécificité de 90.0% dans le diagnostic de l'AP chez les personnes pour lesquelles les tracés de DEP étaient interprétables. Les tracés de DEP peuvent aussi être analysés par un système expert informatisé (Oasys-2). Ce système a été développé pour l'identification des changements relatifs au travail au niveau des tracés de DEP [67], il calcule un score compris entre 1 (moins probable) et 4 (certain), reflétant le degré d'aggravation des symptômes durant les jours de travail par rapport aux jours de repos. Il avait une sensibilité de 75.0% et une spécificité de 94.0%, et une bonne concordance avec l'analyse visuelle faite par les experts des tracés de DEP [68, 69].

Des limites existent dans l'utilisation des enregistrements de DEP dans le diagnostic de l'AP. La mesure des débits de pointe est effort-dépendant et requiert une bonne coopération du patient. Henneberger et al [70] ont trouvé que seuls 20.0% des sujets suspects ayant de l'AP avaient des tracés de DEP non-interprétables. De même, dans une étude faite par Tarlo et al, les DEP ont été complétés par 36.0% des 152 référés pour le diagnostic d'AP. Certains patients ne sont pas en mesure d'utiliser les débitmètres ou d'effectuer et d'enregistrer leurs DEP pour une longue période. Les enregistrements de DEP sont faits uniquement par les patients, et il peut y avoir des résultats falsifiés [71]. Une méthode pour s'assurer de la précision des enregistrements des DEP faits par le patient est l'utilisation des débitmètres ayant des enregistreurs des données [30]. Les patients référés tardivement ont parfois quitté leur travail ou ont été assignés à un autre poste où ils ne sont plus exposés. L'analyse des DEP peut être faussement négative si l'agent professionnel en cause n'est pas utilisé au moment des mesures. Un tracé positif confirme la relation avec le travail, mais ne permet pas d'identifier l'agent professionnel en

cause [8]. Finalement, l'asthme professionnel et l'asthme exacerbé au travail ne sont probablement pas facilement différenciés en utilisant les tracés de DEP, étant donné que ces deux entités sont associées avec des changements des calibres bronchiques dus au travail [8].

#### **e. L'hyperréactivité bronchique non spécifique**

L'asthme est une maladie inflammatoire des voies aériennes associée à une hyperréactivité bronchique. L'hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS) se définit par une obstruction excessive des bronches en réponse à des stimuli non spécifiques variés n'entraînant pas de réponse chez l'individu normal [1]. C'est une caractéristique fonctionnelle essentielle, mais non spécifique aux asthmatiques. Dans une enquête chez la population adulte [72], la prévalence de l'HRBNS chez les adultes asymptomatiques était de 10.5%. La réactivité bronchique peut être évaluée en utilisant divers stimuli incluant la méthacholine, l'histamine, l'hyperventilation, ou l'air froid par la mesure du degré de l'obstruction des voies respiratoires. La méthacholine et l'histamine sont les plus utilisées en pratique clinique. La méthacholine est l'agent le plus utilisé en Amérique du nord car il cause moins d'effets secondaires que l'histamine [30]. Le test de provocation bronchique à la méthacholine est effectué afin d'évaluer la concentration provoquant une chute de 20.0% du VEMS ( $CP_{20}$ ) selon une méthodologie standardisée et précédemment décrite [73]. La  $CP_{20}$  est simple à calculer, reproductible et il a été démontré qu'elle corrèle avec la sévérité clinique de l'asthme [74]. Le test de provocation à la méthacholine est effectué avec un nébuliseur de Wright (débit de 0.14 ml/mn) avec une respiration à volume courant durant 2 minutes. Les concentrations de méthacholine administrées sont doublées de 0.03 à 16.0 mg/ml ou jusqu'à ce qu'une chute de 20.0% du VEMS se produise. Si, à la dernière dose, le VEMS n'a pas chuté de plus de 20.0%, le test est complété en administrant 3 doses

supplémentaires de méthacholine, 32, 64 et 128 mg/ml. Une  $CP_{20} \leq 8.0$  mg/ml est considérée comme le témoin d'une hyperréactivité bronchique non spécifique significative [75]. Ce test est relativement sécuritaire à effectuer, même chez les patients asthmatiques [76]. Les facteurs liés au sujet doivent être considérés dans l'interprétation du résultat. Les infections virales des voies respiratoires peuvent entraîner une augmentation temporaire de la réactivité bronchique pour un maximum de 8 semaines [77]. L'exposition récente dans les jours ou semaines qui précèdent le test à un agent non professionnel auquel le sujet est sensibilisé peut augmenter la réactivité bronchique [78]. L'incapacité de cesser les bronchodilatateurs dans un intervalle de temps approprié avant le test peut réduire la mesure de la réactivité, il est recommandé d'arrêter les bronchodilatateurs inhalés 12 h avant le test [30]. Les corticostéroïdes inhalés n'inhibent pas la réponse à la méthacholine [79], bien que le traitement avec ces agents peut prévenir ou diminuer l'inflammation bronchique ce qui à son tour peut diminuer la réactivité bronchique. Tous ces facteurs doivent être considérés en évaluant les changements dans la réactivité bronchique.

L'hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS) est aussi une caractéristique de l'asthme relié au travail, bien qu'elle soit présente dans d'autres conditions (la rhinite, la bronchopneumopathie obstructive chronique). L'absence d'hyperréactivité bronchique après un test à la méthacholine a une bonne valeur prédictive négative chez les sujets encore exposés dans leur milieu de travail qui ont des symptômes respiratoires, et rend le diagnostic d'asthme professionnel peu probable [80]. Cependant certains sujets peuvent présenter de l'asthme professionnel en dépit d'une  $CP_{20}$  négative [81]. Il a été suggéré [82, 83] que des mesures itératives de la réactivité bronchique sont utiles pour déterminer la relation entre l'exposition professionnelle et les symptômes d'asthme. La réactivité bronchique augmente pendant l'exposition et diminue après qu'elle a cessé. Pour



démontrer cet effet, un test à la méthacholine doit être réalisé vers la fin de la semaine de travail et répété à la fin de la période hors travail (environ 10 à 14 jours après la cessation de l'exposition professionnelle). Une diminution de la CP<sub>20</sub> de 3.2 fois ou plus lors d'une période de travail comparée à une période hors travail [83] est suggestif d'un asthme professionnel. La présence d'une réactivité bronchique normale chez un sujet chez qui on suspecte de l'asthme professionnel qui n'est plus exposé n'exclut pas le diagnostic [84, 85], étant donné que la réactivité bronchique peut se normaliser après une période durant laquelle le sujet n'est plus exposé à l'agent auquel il est sensibilisé. L'exposition à des agents responsables d'asthme exacerbé au travail peut également causer des changements de réactivité bronchique induits par le travail [7, 86], et une amélioration de la CP<sub>20</sub> hors travail a été aussi rapportée chez des sujets ayant de l'AET chez qui l'AP a été exclu [37]. En résumé, la littérature et l'expérience clinique appuie l'utilisation du test à la méthacholine comme une approche additionnelle pour montrer les changements bronchiques liés à l'exposition dans le milieu de travail, et l'HRBNS ne permet pas de différencier seule entre l'AP et l'AET.

#### **f. Les tests de provocation spécifique**

Les tests de provocation spécifique (TPS) consistent à exposer les travailleurs chez qui on suspecte la possibilité d'asthme professionnel aux agents sensibilisants soupçonnés de façon sécuritaire et contrôlée jusqu'à ce qu'une réaction asthmatique survienne. Les TPS sont destinés à démontrer un lien direct entre l'exposition à un agent professionnel et la réponse asthmatique. Jack Pepys était le premier à suggérer l'utilisation des tests de provocation spécifique dans l'investigation de l'asthme professionnel [2]. Les tests de

provocation spécifique aux agents professionnels se déroulent selon une méthodologie précédemment décrite [87]. La première journée consiste en une journée contrôle d'observation avec exposition à une substance placebo. La substance placebo utilisée dépend de la méthode envisagée pour le test spécifique, elle peut être un sérum physiologique pour les aérosols de substances hydrosolubles, une poudre de lactose pour la farine, des gants de vinyle pour les tests aux gants de latex, un diluant pour les isocyanates, ou l'emploi d'un autre produit ayant la même utilisation mais ne contenant pas l'agent suspect pour un test réaliste (ex. ponçage d'un autre bois ou utilisation d'une autre colle). Les paramètres fonctionnels respiratoires sont mesurés sur une période de 8 heures pour s'assurer de la stabilité de l'asthme du patient. La journée contrôle sera suivie de plusieurs journées d'exposition selon l'agent professionnel où le patient sera exposé de façon progressive à la substance suspecte de causer son asthme. La durée maximale de l'exposition est variable, pouvant aller jusqu'à deux heures ou plus [88]. D'après Bernstein et al, les sujets devraient être exposés pour des durées allant jusqu'à deux heures avant que le test est considéré comme négatif [2]. Le VEMS et la CVF sont mesurés initialement avant le début de l'exposition. Après la fin de l'exposition, le VEMS est mesuré toutes les 10 minutes la première heure, toutes les 30 minutes la deuxième heure puis toutes les heures jusqu'à la septième ou huitième heure après la fin de l'exposition. La CVF est mesurée aux heures. Le test est considéré comme positif si l'on obtient une chute de VEMS d'au moins 20.0% après exposition. Les TPS sont réalisés dans un laboratoire hospitalier ou dans le milieu professionnel quand l'agent causal n'est pas connu (scieries, alumineries...) ou qu'il peut y avoir plusieurs agents potentiellement responsables, ou qu'on est incapable de reproduire les conditions de travail au laboratoire. Le type d'exposition varie en fonction de l'agent professionnel (protéines, produits chimiques,

agents hydrosolubles) et son utilisation au travail, avec une tentative d'imiter l'exposition au travail [89]. Des appareils à circuit fermé permettent d'exposer dans les laboratoires hospitaliers les travailleurs à des concentrations stables et conformes aux normes d'agents professionnels générés sous forme d'aérosols secs et humides et de vapeurs [90, 91]. Le travailleur peut également simuler sa tâche de travail dans un environnement de laboratoire contrôlé, dans la « méthode réaliste » [90]. La provocation bronchique spécifique a été considérée comme l'étalon – or pour le diagnostic d'asthme professionnel, cependant une révision récente [92] concluait qu'il n'existe pas un test définitif de diagnostic d'AP et que la provocation spécifique est la norme de référence plutôt que l'étalon-or. Aussi dans certains contextes [7, 93], la provocation bronchique spécifique était utilisée pour distinguer entre l'AP et l'AET. En effet certaines études [7, 37, 93] catégorisaient leurs sujets suivant la positivité ou la négativité des TPS : les sujets ayant une aggravation de leurs symptômes d'asthme au travail et avaient des TPS positifs étaient considérés comme ayant de l'AP, alors que les sujets ayant une aggravation de leurs symptômes d'asthme au travail mais avaient des TPS négatifs étaient considérés comme ayant de l'AET sans évidence objective d'AP.

Cependant, des limitations existent pour l'utilisation de la provocation bronchique spécifique. Alors qu'elle est la méthode de référence de diagnostic, elle est seulement présente dans quelques centres dans le monde, et requiert un personnel bien qualifié et des milieux spécialisés [94]. En outre, des tests faussement positifs et faussement négatifs peuvent exister. Les tests faussement positifs peuvent être vus chez les patients dont l'asthme est instable, qui ont une réactivité bronchique bien marquée, ou lors d'une réaction « irritante » non spécifique immédiate lors de l'exposition à un agent [95]. Les tests faussement négatifs incluent ceux qui se font avec le faux agent, une concentration

inadéquate, si le mode d'administration est erroné et ne correspond pas aux conditions de travail [96], ou si le patient n'a pas été exposé depuis une longue période à l'agent professionnel en cause, ou si la médication anti-asthmatique est utilisée [97, 98]. La mesure de la réactivité bronchique pré et post TPS peut réduire le nombre des tests faussement négatifs par la détection des changements au niveau de la réactivité bronchique [99], parfois un retour au travail peut démontrer une détérioration fonctionnelle et clinique et la réapparition de l'asthme.

#### **g. Les mesures non invasives de l'inflammation bronchique**

##### L'expectoration induite

L'expectoration induite est une méthode non invasive, reproductible et valide [2] qui consiste à analyser la cellularité de l'expectoration induite reflet de la cellularité bronchique. Cette méthode consiste à induire une expectoration en administrant une solution saline hypertonique [100]. La solution saline est nébulisée avec un nébuliseur ultrasonique durant des périodes de 7 minutes pour un total de 21 minutes. Les concentrations de solution saline sont augmentées toutes les 7 minutes de 3.0% à 4.0% puis à 5.0%. L'échantillon d'expectoration recueilli est traité, des lames sont préparées. Le compte cellulaire total et les comptes différentiels des macrophages, des lymphocytes, des polynucléaires neutrophiles, des éosinophiles, et des cellules épithéliales bronchiques sont calculés. La reproductibilité de l'expectoration induite a été démontrée pour le compte cellulaire différentiel chez les sujets sains, les asthmatiques et les tabagiques [100]. Les asthmatiques avaient un pourcentage des éosinophiles, des cellules métachromatiques et des neutrophiles plus élevé que les sujets sains [100].

Les modifications de l'inflammation bronchique ont été évaluées essentiellement après l'exposition à des agents professionnels en laboratoire. Dans la majorité des cas, une

augmentation des éosinophiles de l'expectoration a été observée après l'exposition à des agents professionnels. En effet, les éosinophiles de l'expectoration sont augmentés après exposition aux agents de haut poids moléculaire [33, 101], et aux agents de bas poids moléculaire comme les isocyanates [102], le cèdre rouge [103] et le cyanoacrylate [104]. Dans certains cas, une augmentation en neutrophiles a été observée notamment après exposition aux isocyanates [32], mais aussi après exposition à d'autres agents comme le lubrifiant à métaux [105] et la poussière de grain [106]. Les sujets référés pour possibilité d'asthme relié au travail ont été investigués durant des périodes au et hors travail pour au moins 2 semaines [31]. L'induction d'expectoration a été effectuée à la fin de chacune de ces périodes. Les sujets ayant de l'asthme professionnel avaient une augmentation d'éosinophiles dans l'expectoration lors des périodes de travail, qui disparaissait quand les sujets étaient retirés du travail, alors que les sujets asthmatiques mais n'ayant pas d'AP travaillant dans le même environnement n'avaient pas montré aucun changement dans l'inflammation bronchique. Une autre étude [36] chez les sujets ayant de l'AP causé par des agents de bas poids moléculaire montrait que 37.0% des 38 sujets avaient un compte d'éosinophiles dans l'expectoration  $> 2.2\%$  quand ils étaient encore exposés dans leur milieu de travail. Une étude [37] évaluait si l'expectoration induite effectuée chez les sujets au et hors travail pouvait améliorer dans le diagnostic d'AP quand elle était combinée avec la mesure sériée des débits expiratoires de pointe. L'ajout de l'expectoration induite (avec une valeur seuil d'augmentation de 1.0% ou de 2.0% d'éosinophiles quand les sujets sont au travail, comparativement aux résultats quand les sujets sont hors travail) améliore la spécificité de diagnostic d'AP de 18.0% ou de 26.0% respectivement. Dans cette même étude [37], seulement les sujets ayant l'AP avaient un pourcentage médian d'éosinophiles de l'expectoration augmenté de manière significative durant les périodes au travail par

rapport aux périodes hors travail (2.8 (9.1%) au travail vs 0.5 (3.0%) hors travail,  $p = 0.002$ ). Parmi les 26 sujets ayant de l'asthme exacerbé au travail, seulement six sujets (24.0%) avaient une augmentation dans leur compte d'éosinophiles  $> 1.0\%$  durant les périodes au travail vs les périodes hors travail, alors que 15 (65.0%) des 23 sujets ayant de l'AP avaient cette même augmentation. Cette étude a donc montré que la plupart des travailleurs ayant l'AP avaient un compte d'éosinophiles dans l'expectoration plus élevé lors des périodes de travail qui diminue quand ils sont retirés du travail, alors que les sujets ayant l'AET ne montraient pas un tel changement au niveau du compte d'éosinophiles. Une autre trouvaille importante dans cette étude est la difficulté de différencier les sujets ayant l'AP et ceux ayant l'AET sur la seule base des variations des paramètres fonctionnels ( $FEV_1$  et  $CP_{20}$ ) lors des périodes au et hors travail. En effet, les 2 groupes montraient une amélioration de  $FEV_1$  et  $CP_{20}$  hors travail. En revanche, ces sujets peuvent être différenciés par le type d'inflammation bronchique identifiée lors du travail. En effet, les sujets ayant l'AP avaient une éosinophilie dans l'expectoration lors des périodes de travail, alors que les sujets ayant l'AET avaient une neutrophilie. On voyait dans cette étude que seuls les sujets ayant l'AET avaient une augmentation des neutrophiles de l'expectoration après les périodes au travail comparativement aux périodes hors travail (59.5 (41.6%) au travail vs 37.7 (32.3%) hors travail,  $p = 0.003$ ). Les mécanismes expliquant cette inflammation neutrophilique ne sont pas clairs, mais il se peut qu'elle soit due à l'effet irritant des agents présents dans le milieu de travail, comme c'est le cas avec différents stimulants tels que l'inhalation répétée d'une solution saline hypertonique [107], ou les polluants de l'atmosphère (l'ozone) [108]. L'exposition aux porcherie [109], ou à la poussière de grain [110] peut aussi induire une inflammation neutrophilique. D'autres études sont encore

nécessaires pour évaluer dans quelle mesure l'inflammation neutrophilique est influencée par l'exposition aux agents irritants chez les sujets ayant de l'asthme exacerbé au travail.

#### La mesure de l'oxyde nitrique expiré

L'oxyde nitrique (NO) est un gaz produit par les cellules endothéliales, épithéliales et inflammatoires de l'organisme. Le NO est synthétisé par la conversion enzymatique de l'arginine et l'oxygène en citrulline par les « nitric oxide synthases » (NOS). NOS existent sous trois isoformes : 1. neuronale NOS (NOS I ou nNOS); 2. inducible NOS (NOS II ou iNOS); et 3. endothéliale NOS (NOS III ou eNOS) [111]. Tous les trois isoformes sont exprimées dans les voies aériennes. Chez l'asthmatique, l'isoforme (NOS2) qui est induite lors de l'inflammation, est surexprimée par les cellules alvéolaires, les macrophages, les neutrophiles et les éosinophiles [112]. Cette expression est aussi renforcée par diverses cytokines inflammatoires comme le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$ , l'interleukine  $1\beta$  et l'interféron  $\gamma$ , ainsi que des facteurs exogènes tels que les toxines bactériennes, les infections virales, les allergènes et les polluants environnementaux [113, 114]. Ceci expliquerait les niveaux de NO élevés dans l'asthme [115] et dans d'autres pathologies respiratoires inflammatoires [116]. La mesure de l'oxyde nitrique dans l'air expiré (NOe) est une méthode non invasive utilisée de plus en plus fréquemment chez les sujets asthmatiques pour mesurer l'inflammation des voies aériennes [117]. Les niveaux de NOe ont généralement une bonne corrélation avec l'inflammation bronchique éosinophilique [118]. En effet, même si la mesure du NOe est un test facile à effectuer, reproductible, et très bien toléré [119], elle est affectée par plusieurs facteurs. Le tabagisme [120], le traitement par les stéroïdes inhalés [121] et l'alcool [122] diminuent les niveaux de NOe

tandis que la rhinite allergique [123] les augmente. En outre, les niveaux de NOe et l'éosinophilie de l'expectoration induite sont généralement concordants dans l'évaluation de l'inflammation bronchique chez les asthmatiques ne prenant pas des corticostéroïdes inhalés [124, 125]. Par contre, chez les sujets traités par des corticostéroïdes inhalés ou ayant un asthme sévère, il ne semble pas y avoir une corrélation entre les niveaux de NOe et l'éosinophilie de l'expectoration induite [126, 127].

Peu d'études ont examiné les niveaux de NOe chez les patients ayant de l'AP, et les résultats des études rapportant les variations de niveaux de NOe après exposition aux agents professionnels dans l'investigation de l'AP sont un peu contradictoires [103, 128]. En effet, l'asthme chez des travailleurs exposés aux animaux de laboratoire a été associé à des niveaux plus élevés de NOe, par rapport aux travailleurs asymptomatiques exposés aux animaux de laboratoire [129]. Les niveaux de NOe ont été élevés 22 heures après l'exposition au latex [130] en contraste avec une autre étude [131] qui n'a pas démontré une telle élévation chez des travailleurs exposés au latex. Les niveaux de NOe ont été élevés de façon significative après des TPS positifs chez des travailleurs ayant des niveaux de NOe normaux ou légèrement augmentés avant l'exposition aux agents professionnels [132]. L'augmentation maximale des niveaux de NOe après l'exposition aux agents professionnels varient aussi selon les études. Kharitonov et al ont rapporté une augmentation maximale des niveaux de NOe entre 10-21 heures après l'exposition [133] alors que d'autres études ont rapporté une augmentation significative des niveaux de NOe à 22-24 heures [130, 134] et 48 heures après l'exposition aux agents professionnels [128]. Dans une autre perspective, il n'y a pas d'études dans la littérature qui ont étudié l'intérêt de la mesure de NOe comme un outil de diagnostic pour différencier l'AP et l'AET. Il est probable que les niveaux de NOe seront élevés chez les patients ayant de l'AET mais cette



augmentation n'a pas été jusqu'à date évalué, de même elle n'a pas été comparé à l'augmentation observée chez les patients ayant de l'AP. En résumé, il y a peu de preuves pour l'utilisation de la mesure de NOe qui est une mesure non invasive de l'inflammation des voies aériennes comme un outil supplémentaire dans l'investigation de l'asthme professionnel. D'autres recherches doivent être réalisées pour établir l'utilité de cette mesure dans le diagnostic de l'AP et la différenciation entre l'AP et l'AET.

#### **h. L'exposition professionnelle**

Pour affirmer le caractère professionnel de l'asthme, il est capital de reconstituer l'histoire professionnelle. Une histoire de l'exposition professionnelle détaillée permettant la détermination d'une exposition probable à de multiples sensibilisants professionnels ou irritants peut influencer sur la probabilité pré-test de l'asthme relié au travail [8]. La caractérisation de l'exposition actuelle mais aussi des expositions antérieures est essentielle et doit porter sur les expositions survenant le temps quand l'asthme a commencé ou s'est aggravé au travail. On dénombre actuellement environ 250 agents professionnels et de multiples environnements de travail susceptibles de causer l'asthme professionnel. Les substances reconnues comme pouvant causer de l'asthme relié au travail sont catégorisées en agents de haut poids moléculaire (HPM) principalement des allergènes dérivés des protéines (Tableau 1) et agents de bas poids moléculaire (BPM), en majeure partie des substances chimiques (Tableau 2). La plupart de ces agents sont cités dans un site web ([www.asmanet.com](http://www.asmanet.com)). De même, Asmapro ([www.asmanet.com/asmapro/accueil-cd.html](http://www.asmanet.com/asmapro/accueil-cd.html)) est une base de données sur l'asthme relié au travail qui contient l'information sur 460 substances et sur 173 métiers. Elle est dédiée aux professionnels de santé mais peut également être utile aux employeurs et aux travailleurs. L'exposition possible dans un même milieu de travail à de multiples sensibilisants et irritants appelé environnement

mixte peut augmenter le risque de l'asthme [8]. Les professions communes à causer l'asthme relié au travail dans un rapport nord américain incluait les enseignants, les travailleurs agricoles et les travailleurs de construction [135].

**Tableau 1.** Quelques exemples d'agents de haut poids moléculaire (dérivés des protéines)

<u>Origine animale</u>	
Animaux de laboratoire (rat, souris, lapin, etc.)	Technicien de laboratoire et personnel exposé aux animaux
Crustacés et fruits de mer	Industrie alimentaire, employé de conserverie, cuisinier
Poulet et animaux de la ferme	Travailleur des abattoirs, éleveur
<u>Origine végétale</u>	
Farines	Industrie alimentaire, boulanger, cuisinier, meunier
Enzymes	Fabrication de détergents, industrie alimentaire
Latex	Professionnel de la santé humaine et animale

**Tableau 2.** Quelques exemples d'agents de bas poids moléculaire (substances chimiques)

Anhydride trimellitique et anhydride phtalique	Industrie chimique, industrie des adhésifs, industrie des matières plastiques
Colophane	Industrie des adhésifs, soudeur
Formaldéhyde et glutaraldéhyde	Industrie des cosmétiques, chimiste, personnel médical, personnel de laboratoire, tanneur
Persulfates	Coiffeur
Isocyanates	Industrie des matières plastiques (produits tels que les polyuréthanes), débosseleur, isolateur
Méthacrylate de méthyle	Industrie automobile, industrie chimique, industrie du bâtiment, manucure, dentisterie
Métaux	Industrie métallurgique, soudeur
Médicaments et produits pharmaceutiques	Industrie pharmaceutique, professionnel de la santé
Poussières de bois	Ebéniste, menuisier, ouvrier de scierie

Plusieurs expositions professionnelles, et des facteurs liés aux travailleurs ont été associés avec un risque plus élevé de l'asthme exacerbé au travail [8] (tableau 3). Plusieurs études ont suggéré que les irritants sont les plus fréquemment rapportés au niveau des expositions professionnelles chez les travailleurs ayant une histoire d'asthme exacerbé au travail [5, 13, 18, 19]. Dans une étude descriptive de l'asthme exacerbé au travail [13], les sujets ayant l'AET travaillaient dans l'industrie des services (40.0% vs 29.0%), dans les professions de technique, de vente et de soutien administratif (34.0% vs 18.0%) comparativement aux sujets ayant l'AP. En effet, la majorité des sujets ayant l'AP (46.0%) travaillaient dans l'industrie de la fabrication. D'un autre côté, l'exposition la plus fréquente était les poussières minérales et inorganiques chez les sujets ayant l'AET et les diisocyanates chez les sujets ayant l'AP.

Souvent, les expositions rapportées dans l'AET incluaient les poussières minérales et inorganiques, les produits chimiques, les peintures, les températures extrêmes, les agents de nettoyage, la fumée de cigarette et la mauvaise qualité de l'air intérieur [5, 13, 18, 19]. L'exposition au travail à des facteurs déclencheurs d'asthme tels que l'air froid, l'effort physique, les infections virales, les végétaux, les moisissures, et les allergènes d'origine animale pouvaient également aggraver l'asthme au travail [8]. L'asthme exacerbé au travail a été rapporté dans de nombreux professions et milieux de travail y compris les nettoyeurs, les enseignants, les travailleurs de production, de service et de construction [135-137].

**Tableau 3.** Les agents communs dans l'AET

L'asthme exacerbé au travail (expositions à niveau faible à modérée avec un asthme sous-jacent)	L'exposition aux poussières, à la fumée, aux vapeurs et aux aérosols (ex : les sources industrielles, la fumée de cigarette, et les produits de nettoyage dans les bâtiments)
	Les facteurs physiques (ex : température ou humidité extrêmes, et l'effort)
	Les infections respiratoires virales ou autres liées au travail qui aggravent l'asthme (ex : les travailleurs en soins de santé, les enseignants)
	L'exposition à des allergènes communs au travail (les enseignants exposés à des animaux ou aux spores fongiques dans les salles de classe, les nettoyeurs exposés à la poussière et aux acariens, les travailleurs de bureau exposés à des spores fongiques)
	Les expositions mixtes aux allergènes et aux irritants (les nettoyeurs exposés à des acariens/animaux/spores fongiques et aux produits de nettoyage)

L'identification du poste de travail ne permet pas d'identifier avec précision l'exposition du travailleur, de plus qu'il existe aussi les expositions dues aux activités menées par les autres travailleurs à proximité. Il est donc important de vérifier non seulement les expositions de l'emploi en question, mais aussi de celles des autres dans le même

environnement de travail. Le travailleur peut décrire les tâches qu'il fait dans son travail avec les différents produits utilisés de même les tâches exécutées par ses collègues. Mais le travailleur peut ne pas connaître les agents utilisés dans son milieu de travail. Ces informations peuvent être obtenues en demandant au patient d'apporter des fiches signalétiques (Material safety data sheet : MSDS) de son milieu de travail. L'organisme américain de la sécurité professionnelle et de l'administration de la santé (US occupational safety and health administration : OSHA) requiert que le fabricant devrait déclarer chaque sensibilisant qui constitue plus de 1.0% du contenu total du produit comme ingrédient dangereux [8]. De même, les produits sensibilisants font partie des éléments retenus pour l'application du système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT) au Canada et devront figurer, le cas échéant, sur les fiches signalétiques disponibles. Le fabricant est tenu de déclarer une substance qui constitue plus de 0,1 % du contenu total du produit. Une demande de la part du médecin peut aider le patient à obtenir les fiches signalétiques des produits utilisés par le patient et ses collègues dans le milieu de travail. Les fiches signalétiques contiennent la plupart des renseignements utiles comme la toxicité, les caractéristiques chimiques et physiques et les mesures à prendre en cas d'urgence. Les fiches signalétiques contenant les renseignements nécessaires peuvent être aussi obtenues sur internet. L'identification de l'agent permet d'accéder à plus d'information via les manuels et les publications. On peut également consulter les listes d'agents sensibilisants pouvant causer de l'asthme ([www.asthme.csst.qc.ca](http://www.asthme.csst.qc.ca)). Une visite au site de travail est parfois nécessaire notamment lorsque les procédés de travail et les mesures de contrôle des expositions ne sont pas claires.

## **i. Les problématiques de recherche**

L'aggravation de l'asthme au milieu de travail peut se manifester par une augmentation de la fréquence ou de la sévérité des symptômes de l'asthme et/ou une utilisation accrue de la médication antiasthmatique pour le contrôle des symptômes respiratoires durant les jours au travail. Ces caractéristiques cliniques sont semblables à celles rencontrées dans l'asthme professionnel. Alors toute personne présentant des symptômes respiratoires reliés au travail, ne souffre pas forcément d'AP et il convient tout d'abord de confirmer le diagnostic par des tests objectifs. Les tests de provocation bronchique spécifique en milieu de travail ou en laboratoire sont les tests de référence dans le diagnostic d'AP, mais ces tests sont coûteux et doivent être réalisés par des équipes spécialisées dans des laboratoires disposant d'une bonne expérience et ils ne sont disponibles que dans quelques centres dans le monde [8]. La mesure sériée des débits expiratoires de pointe (DEP) durant les périodes au et hors travail est une méthode alternative utilisée dans le diagnostic d'AP [61, 64, 138]. En utilisant la variabilité quotidienne de DEP au delà de 20% relativement plus souvent ou avec une plus grande variation lors des jours de travail que les jours hors travail [66] comme critère de diagnostic d'AP, la sensibilité de l'interprétation des DEP dans le diagnostic d'AP était de 93%, comparable aux résultats trouvés par Côté et al [65]. Comme les travailleurs ayant de l'asthme exacerbé au travail souffrent d'une augmentation des symptômes d'asthme quand ils sont au travail, ces travailleurs peuvent présenter des changements du calibre bronchique reflétés par une variabilité accrue des DEP quand au travail. Le degré de variabilité des DEP durant les périodes au et hors travail chez des sujets ayant de l'AET n'a pas été évalué ou comparé avec la variabilité des DEP chez les sujets ayant de l'AP. Par conséquent, les objectifs de 1<sup>er</sup> article sont 1. Évaluer la

variabilité des DEP des sujets avec AET lors des périodes au et hors travail et 2. Comparer la variabilité des DEP durant les périodes au et hors travail chez les sujets avec AP et AET.

Approximativement 10 à 15% des cas d'asthme chez les adultes sont attribués à des facteurs professionnels [14, 139]. Vingt cinq pourcent des adultes asthmatiques sont estimés avoir de l'asthme relié au travail qui inclut à la fois l'AP et l'AET [140]. Plusieurs consensus [8, 30] ont été établis à travers les années pour mieux caractériser l'asthme relié au travail et améliorer son diagnostic. Beaucoup de sujets se plaignent de symptômes respiratoires pires et constatent une amélioration durant leurs jours hors travail, et sont alors référés pour possibilité d'ART, or les investigations éliminent le diagnostic d'ART chez la plupart d'entre eux. La plupart de ces sujets sont parfois obligés de quitter leur travail à cause de leurs symptômes respiratoires, et constituent une charge médicale à cause de leurs visites chez les physiciens et à l'urgence. Cette population de sujets n'a jamais été caractérisée et sa prévalence n'a pas été évaluée. Dans le second article, on présente une véritable image d'une clinique tertiaire spécialisée dans le domaine de l'ART durant la période d'un an. Les objectifs spécifiques sont : 1. Evaluer la prévalence de sujets présentant des symptômes reliés au travail (SRT) sans être asthmatiques dans une population de sujets référés pour des symptômes respiratoires suggestifs d'asthme relié au travail dans deux cliniques québécoises spécialisées en maladies professionnelles pulmonaires durant un an; et 2. Comparer les caractéristiques cliniques et fonctionnelles et le type de professions et d'expositions chez les sujets ayant SRT et ceux ayant l'ART.



# Article I

**Comparison of Peak-Expiratory Flow Variability Between Workers with  
Work-Exacerbated Asthma and Occupational Asthma**

Samah Chiry<sup>1</sup> MD, André Cartier<sup>1</sup> MD, Jean-Luc Malo<sup>1</sup> MD, Susan M Tarlo<sup>2</sup> MD,  
Catherine Lemièr<sup>1</sup> MD, MSc

1. Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (Qc) Canada
2. Toronto Western Hospital, and Gage Occupational and Environmental Health unit,  
Toronto (ON) Canada

Correspondence: Dr. C. Lemièr, Department of Chest Medicine, Sacré-Coeur Hospital,

5400 Gouin West, Montreal, Quebec, Canada, H4J 1C5, Tel: (514) 338 2796, Fax:

(514) 338 3123.

The study was funded by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (MOP-42544).

Catherine Lemièr holds a scholarship from the Canadian Institutes of Health Research.

The article is published in Chest, 2007 Aug; 132(2):483-8.

Keywords: Occupational Asthma, Work-Exacerbated Asthma, Peak-Expiratory Flow

## ABSTRACT

**Background:** Peak expiratory flow (PEF) monitoring is frequently used to diagnose occupational asthma (OA). The variability of PEF between periods at work and away from work has not been described in workers with work-exacerbated asthma (WEA). We sought to assess and compare the diurnal variability of PEF during periods at and away from work between subjects with OA and WEA.

**Methods:** Workers referred for work-related asthma underwent PEF monitoring for 2 weeks at and away from work. The diagnosis of OA or WEA was subsequently made according to the respective positivity or negativity of the specific inhalation challenges. PEF mean diurnal variability was calculated during periods at and away from work. PEF graphs were also interpreted using direct visual analysis by five observers and using a computer program (Oasys-2, Expert System)

[available at: <http://www.occupationalasthma.com>].

**Results:** Thirty-four subjects were investigated (WEA, n = 15; OA, n = 19). There was a greater variability of PEF at work than away from work in both OA ( $19.8 \pm 8.7\%$  vs  $10.7 \pm 6.3\%$ ,  $p < 0.001$ ) and WEA ( $14.2 \pm 4.8\%$  vs  $10.6 \pm 5.6\%$ ,  $p = 0.02$ ). However, the magnitude of the variability was higher in OA than in WEA ( $p = 0.02$ ). The visual interpretation of PEF or the Oasys-2 program failed to distinguish WEA from OA.

**Conclusion:** Although workers with OA showed a higher PEF variability than workers with WEA when at work, clinicians were unable to reliably differentiate OA from WEA using the visual interpretation of PEF graphs or the computerized analysis.

## **Introduction**

The workplace can trigger or induce asthma leading to “work-related asthma.” (1) Work-related asthma can be classified into occupational asthma (OA) and work-exacerbated asthma (WEA). OA is defined as “a disease characterized by variable airflow limitation and/or hyperresponsiveness and/or inflammation due to causes and conditions attributable to a particular occupational environment and not to stimuli encountered outside the workplace.” (1) In contrast, WEA can be defined as preexisting or coincident asthma worsened by workplace exposures, (1) implying that the workplace triggers the asthma but does not induce it. OA and WEA are often difficult to distinguish in clinical practice because in both conditions the workers complain of a deterioration of their asthma when working. In some settings, OA and WEA have been defined according to the respective positivity or negativity of specific inhalation challenge (SIC) (2, 3). However, although SIC with the suspected agent is still acknowledged as the reference method for diagnosing OA (4), this test is only available in a few specialized centers worldwide. Peak expiratory flow (PEF) monitoring during periods at and away from work is an alternative method commonly used to investigate OA.

Diagnosing WEA entails the demonstration of a worsening of asthma when at work. However, the criteria necessary to diagnose WEA are far less established than those used for diagnosing OA. Since workers with WEA complain of increased asthma symptoms when at work, these workers may show an increased variability in PEF when working, compared to periods away from work as observed in uncontrolled asthma. However and to the best of our knowledge, the magnitude of PEF variability between periods at and away from work in subjects with WEA has not been described or compared to the changes of PEF found in workers with OA. Therefore, the aim of the present study was to assess and

compare PEF variability during periods at and away from work in subjects with OA and WEA.

## **Materials and Methods**

### **Subjects**

Workers who were referred for possible work-related asthma at the occupational clinic of Sacre-Cœur Hospital and had asthma as defined by the American Thoracic Society criteria (5) were included in the present study. Subjects with reactive airway dysfunction syndrome or irritant-induced asthma were not included in this study. All subjects were  $\geq 18$  years of age and were complaining of a worsening of their symptoms of asthma when at work.

All procedures used in this study were in accordance with the recommendations found in the Helsinki Declaration of 1975. The study was approved by the research ethics committee of Sacre-Coeur Hospital. Appropriate written informed consent was obtained from all subjects.

### **Study Design**

The study was of prospective crossover design with periods of 2 weeks at work and 2 weeks away from work. Data originating from the same study but addressing a different research question were previously published elsewhere (6). The subjects were seen within 48 h after the end of each period or whenever there was an exacerbation of symptoms. On the first visit, demographic and clinical characteristics of the subjects were recorded. Atopy status was assessed by performing skin-prick tests with common inhalants. After each period at and away from work, spirometry and methacholine challenge were performed. PEF was monitored serially during a 2-week period at work and a 2-week period away from work. All workers were asked to maintain their antiasthma controller medication unchanged throughout the study, but long-acting  $\beta_2$ -agonists were stopped 72 h before the methacholine challenge and SIC testing. Short-acting inhaled  $\beta_2$ -agonists were used on an

as-needed basis. Subjects exposed to seasonal common inhalants to which they were sensitized during the study period and within the 4 weeks prior to the first visit were not enrolled.

SICs were performed to confirm the diagnosis of OA or WEA. Subjects with a worsening of their asthma symptoms when at work who showed a positive SIC result were defined as OA, whereas subjects with worsening of their asthma symptoms at work with a negative SIC were defined as WEA.

### **Procedures**

Spirometry was performed according to American Thoracic Society standards (7). The methacholine inhalation challenge test was performed using a Wright nebulizer (Roxon Medi-Tech; Montreal, QC, Canada) as previously described (8). On all occasions, the subjects were asked to score their respiratory symptoms on a Borg scale from 0 (no symptoms) to 10 (worst symptoms ever) (9). Subjects underwent skin-prick tests with a battery of 12 common inhaled allergens (10). Atopy was defined by the presence of at least one positive skin-prick test result with a wheal diameter  $\geq 3$  mm.

SICs were performed as previously described (11) in the laboratory or at the workplace. PEF was monitored serially using a Mini-Wright peak flowmeter (Clement Clarke International; Harlow, UK) during a 2-week period at work and a 2-work period away from work (12).

Subjects were asked to record their PEF rates in a diary every 2 h. On each occasion, they were asked to blow three times into the peak flowmeter and to record all readings. The best

of the three attempts was kept for analysis. Days at work and days away from work were identified.

PEF graphs were drawn and interpreted independently using direct visual analysis by five experts in a double-blind fashion as previously described (13). The observers did not receive any guidance to interpret PEF graphs. They were asked to interpret the graphs as they would do it in their clinical practice. We also employed a computerized approach to analyze PEF monitoring (Oasys-2, Expert System) [available at: <http://www.occupationalasthma.com>] (14).

### **Data Analysis**

Results were expressed as mean and SDs, except for provocative concentration of methacholine inducing a 20% fall in FEV<sub>1</sub> (PC<sub>20</sub>), which was expressed as a geometric mean with minimum and maximum values. Quantitative and qualitative approaches were used to analyze the PEF data of the subjects with OA and WEA.

### **Quantitative Approach**

PEF variability was calculated for each day during the two periods at and away from work. PEF variability was expressed as the diurnal PEF variation and calculated for the two periods at and away from work using the following indexes: index 1, amplitude percentage highest ( $\text{highest} - \text{lowest} / \text{highest} \times 100$ ); index 2, amplitude percentage mean ( $\text{highest} - \text{lowest} / \text{mean} \times 100$ ) (14). These indexes were selected from previous studies (13, 15) because they showed the best diagnostic performances among other calculated indexes.

The means of PEF variability were calculated for days spent at work and away from work. The 24-h periods were defined by calendar days. A paired *t* test was used to compare the



differences of PEF variability between periods at work and away from work. A Student *t* test was used to compare the PEF variability between subjects with OA and WEA.

We also interpreted PEF records by using criteria previously described (16). We assessed the frequency of days where there was a  $\geq 20\%$  diurnal variation in PEF and determined the number of work days when this occurred, divided by the number of work days when the recordings were made. We performed the same estimation for non-work days. We considered that there was a clinically significant increase in the PEF variability between periods at and away from work if these periods differed by at least 10% in the relative frequency of days with 20% variability in PEF.

PEF records were also interpreted by using the Oasys-2 score. A total score of  $\geq 2.51$  by applying Oasys-2 was considered suggestive of OA (14). A Student *t* test was used to compare the mean of Oasys-2 scores between subjects with OA and WEA.

### **Qualitative Approach**

Graphs of PEF after periods at and away from work were analyzed visually by five experts unaware of the results of the SIC tests. The experts did not have access either to the results of methacholine challenge or sputum induction that were performed during the investigation. They estimated the probability of OA for each subject by indicating yes, no, or doubtful. The results of visual analyses of PEF graphs were studied using the  $\kappa$  coefficient of agreement between the experts. Significance was accepted at the level of 95%. The analysis was performed using statistical software (SPSS, version 12.0; SPSS; Chicago,IL)

## **Results**

Thirty-four subjects (mean age,  $41.3 \pm 11.6$  years [ $\pm$  SD]) were investigated. Nineteen subjects had a positive SIC result and were considered to have OA, whereas 15 subjects tested negative and were considered to have WEA.

### **Baseline Characteristics**

We did not find any statistically significant differences between the subjects with OA and WEA in terms of age ( $p = 0.6$ ); sex ( $p = 0.2$ ); atopic status ( $p = 0.1$ ); smoking habits ( $p = 0.4$ ); type of agents to which they were exposed (high-molecular-weight agents vs low-molecular-weight agents) [ $p = 0.1$ ]; total duration of exposure to the occupational agents ( $p = 0.2$ ); and utilization of inhaled steroids ( $p = 0.1$ ). Baseline characteristics of the subjects with OA and WEA are reported in Table 1.

### **Comparison of the Clinical and Functional Changes Between Periods at Work and Away from Work Between Subjects With OA and WEA**

There was a similar and statistically significant decrease in the symptom score and in the use of short-acting  $\beta_2$  agonists during periods away from work compared with periods at work in both groups (Table 2). There was a similar slight, although not statistically significant, improvement in FEV<sub>1</sub> and PC<sub>20</sub> during periods away from work compared with periods at work.

### **Quantitative Interpretation of PEF**

Both groups showed a greater diurnal variability of PEF during periods at work compared with periods away from work according to amplitude percentage highest (index 1) and amplitude percentage mean (index 2) [Table 3]. However, the magnitude of the variability

between periods at work and away from work was higher in subjects with OA than in subjects with WEA:  $9.1 \pm 7.4$  vs  $3.6 \pm 5.1$ ,  $p = 0.029$  (index 1); and  $11.4 \pm 10.2$  vs  $4.3 \pm 6.0$ ,  $p = 0.02$  (index 2). PEF variability was similar in OA and WEA during periods away from work according to both indexes ( $p = 0.9$ ).

A diurnal variation of PEF  $\geq 20\%$  was more common when at work than away from work in 84.2% of the subjects with OA and only 53.3% of subjects with WEA ( $p = 0.07$ ). Subjects with OA also had a diurnal variation in PEF  $\geq 20\%$  on a greater number of days ( $6.9 \pm 4.0$ ) than subjects with WEA ( $3.5 \pm 2.9$  days,  $p = 0.009$ ) during periods at work.

There was no statistically significant difference between the mean score calculated by Oasys-2 for subjects with OA ( $2.42 \pm 1.0$ ) and WEA ( $2.06 \pm 1.4$ ) [ $p = 0.4$ ]. Among the 19 records of subjects with OA, 6 records obtained an Oasys score  $\geq 2.51$ , whereas 6 of the 14 records of subjects with WEA showed an Oasys score  $\geq 2.51$ .

### **Qualitative Analysis of PEF Rate**

There was a low agreement in the interpretation of PEF between the different experts (Cohen  $\kappa$  varied from 0.27 to 0.70). The results of the visual analyses of PEF records of the five experts are reported in Table 4.

## Discussion

This study showed that work exposures induced a significant PEF variability in workers with both OA and WEA. However, the magnitude of this variability was higher in subjects with OA than in subjects with WEA during periods at work. The visual interpretation of PEF graphs or the computerized approach using the Oasys-2 software did not allow an accurate differentiation between OA and WEA.

A median and mean spontaneous diurnal PEF variability of 5 to 8.6% has been described (15, 17-19) in adult healthy subjects. In contrast, the diurnal PEF variability, expressed as amplitude percentage mean, observed in asthmatic subjects varies between 14.6% and 17.8%, depending on whether or not the subjects were treated with inhaled corticosteroids (18, 20). PEF variability reported in the present study in subjects with OA and WEA when removed from exposure was lower than the variability reported in asthmatic subjects. Subjects with OA and WEA enrolled in the present study may have had a milder asthma than the asthmatic subjects reported in the previous studies (18, 20, 21).

The magnitude of the PEF variability was higher in subjects with OA than in subjects with WEA during work exposures, a finding that to the best of our knowledge has not previously been described. The persistent exposure to an occupational agent to which the worker is sensitized may induce a significant inflammatory response inducing a poorer asthma control than in the workers whose asthma is exacerbated by a nonspecific irritant mechanism.

The comparison of the number of days during which a 20% diurnal variation in PEF occurred between periods at and away from work has been proposed as a diagnosis criteria for OA (13, 16). However, in our study although subjects with OA had a greater number of

days with a 20% diurnal variation in PEF when at work compared with periods away from work, the majority (8 of 15 subjects) with WEA also showed a 20% diurnal variation in PEF in a greater number of days when at work than when away from work.

Some studies (13, 22) have looked at the agreement between experts in the diagnosis of OA and compared the diagnostic performance of visual assessment of PEF records with quantitative analysis. Visual analysis was considered as a satisfactory method for interpreting PEF (13, 22). However, to our knowledge no study has determined whether the visual analysis performed by experts allows an accurate differentiation between OA and WEA.

In several studies (13, 22), the group of subjects with negative SIC results also include subjects who have normal airway responsiveness. It is likely that the PEF variability observed in these subjects is minimal, and thus distinguishing subjects with OA from subjects without OA was probably easier than between subjects with OA and WEA. This may explain the poor performance of PEF monitoring in our study compared to the earlier studies.

Visual interpretation is based on subjective criteria and does not rely on standardized ones. Baldwin and coworkers (23) showed that the objective scoring system provided by Oasys-2 software removes subjectivity in diagnosing OA. In the present study, the Oasys-2 Expert System, like the visual analysis, was not able to differentiate OA from WEA. One may argue that some subjects with WEA may have been misclassified and had actually OA. Although, such a misclassification is always possible, the investigation performed in this study was extensive and leaves little room for missing a diagnosis of OA.

Although PEF variability was greater in subjects with OA than in subjects with WEA, PEF monitoring alone did not allow accurately differentiating OA from WEA. The investigation of OA should not be based on a single diagnostic test but on a stepwise approach in which multiple objective testing contributes to improve the quality of diagnosis. Indeed, the changes observed in FEV<sub>1</sub> and PC<sub>20</sub> between periods at and away from work were similar in subjects with OA and WEA. Performing these functional measurements alone without any other objective testing is unlikely to allow the distinction between OA and WEA.

SIC tests are probably the most reliable tests to distinguish OA from WEA. However, they are available in only a few centers worldwide. Therefore, an alternative method of investigation is needed. Serial PEF monitoring during periods at work and away from work is certainly an asset for confirming the relationship between the workplace and symptoms (24) but additional testing such as immunologic tests and changes in airway responsiveness or in airway inflammation maybe needed to distinguish OA from WEA.

**Acknowledgments:** The authors thank Simone Chaboillez and Dr. F. Girard for collecting the data, Drs. F. E. Hargreave and J. Côté for interpreting PEF graphs, and Mr. James Hatch for reviewing the manuscript.

## References

1. Bernstein, IL Chan-Yeung, M Malo, JLet al eds. Asthma in the workplace 3rd ed. 2006,1-4 Marcel Dekker. New York, NY:
2. Larbanois A, Jamart J, Delwiche, JP, et al Socioeconomic outcome of subjects experiencing asthma symptoms at work. *Eur Respir J* 2002; 19, 1107-1113
3. Pelissier, S, Chaboillez, S, Teolis, L, et al Outcome of subjects diagnosed with occupational asthma and work-aggravated asthma after removal from exposure. *J Occup Environ Med* 2006; 48,656-659
4. Tarlo, SM, Boulet, LP, Cartier, A, et al Canadian Thoracic Society guidelines for occupational asthma. *Can Respir J* 1998; 5,289-300
5. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma: this official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136,225-244
6. Girard, F, Chaboillez, S, Cartier, A, et al An effective strategy for diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170,845-850
7. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152, 1107-1136
8. Juniper, EF Histamine and methacholine inhalation test: a laboratory tidal breathing protocol 2nd ed. 1994 Astra Draco. Lund, Sweden:

9. Borg, GA Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14,377-381
10. Perrin, LF, Dechamp, C, Deviller, P, et al Reproducibility of skin tests: a comparative study of the Pepys prick test and the Morrow-Brown needle and their correlation with the serum IgE level. *Clin Allergy* 1984; 14,581-588
11. Cartier, A Definition and diagnosis of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994; 7,153-160
12. Burge, PS, O'Brien, IM, Harries, MG Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to colophony. *Thorax* 1979; 34,308-316
13. Perrin, B, Lagier, F, L'Archeveque, J, et al Occupational asthma: validity of monitoring of peak expiratory flow rates and non-allergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenge. *Eur Respir J* 1992; 5, 40-48
14. Gannon, PF, Newton, DT, Belcher, J, et al Development of Oasys-2: a system for the analysis of serial measurement of peak expiratory flow in workers with suspected occupational asthma. *Thorax* 1996; 51,484-489
15. Higgins, BG, Britton, JR, Chinn, S, et al The distribution of peak expiratory flow variability in a population sample. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140, 1368-1372
16. Liss, GM, Tarlo, SM Peak expiratory flow rates in possible occupational asthma. *Chest* 1991; 100, 63-69
17. Hetzel, MR, Clark, TJ Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax* 1980; 35,732-738



18. Troyanov, S, Ghezzi, H, Cartier, A, et al Comparison of circadian variations using FEV<sub>1</sub> and peak expiratory flow rates among normal and asthmatic subjects. *Thorax* 1994; 49,775-780
19. Quackenboss, JJ, Lebowitz, MD, Krzyzanowski, M The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rates: relationship to symptoms and respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143,323-330
20. Douma, WR, Kerstjens, HA, Roos, CM, et al Changes in peak expiratory flow indices as a proxy for changes in bronchial hyperresponsiveness: Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease Study Group. *Eur Respir J* 2000; 16,220-225
21. Brand, PL, Postma, DS, Kerstjens, HA, et al Relationship of airway hyperresponsiveness to respiratory symptoms and diurnal peak flow variation in patients with obstructive lung disease: The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143,916-921
22. Cote, J, Kennedy, S, Chan-Yeung, M Sensitivity and specificity of PC<sub>20</sub> and peak expiratory flow rate in cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85,592-598
23. Baldwin, DR, Gannon, P, Bright, P, et al Interpretation of occupational peak flow records: level of agreement between expert clinicians and Oasys-2. *Thorax* 2002; 57,860-864
24. Moscato, G, Godnic-Cvar, J, Maestrelli, P Statement on self-monitoring of peak expiratory flows in the investigation of occupational asthma: subcommittee on Occupational Allergy of European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96,295-301

**Table 1.** Characteristics of subjects with OA and WEA

Characteristics	WEA	OA
Subjects	15	19
Age, yr	40.2 ± 12.94	42.3 ± 10.7
Male/Female gender	8/7	14/5
Atopy	9	16
Smoking status		
Smoker	1	6
Ex-smoker	9	10
Never smoker	5	3
Pack-years	11.5 ± 19.0	13.4 ± 12.3
Occupational agents	Flour (n = 1), latex (n = 1), isocyanates (n = 3), glutaraldehyde (n = 1), triethanolamine (n = 1), not identified (n = 8)	Flour (n = 4), licorice (n = 1), protease (n = 1), cat (n = 1), isocyanates (n = 5), red cedar (n = 1), heated polyethylene (n = 1), chloramine (n = 1), not identified (n = 4)
Total duration of exposure, yr	10.3 ± 10.9	15.6 ± 12.6
Asthma duration, yr	5.7 ± 11.5	6.1 ± 7.6
Subjects treated with inhaled corticosteroids	9 (60.0)	16 (84.2)
Subjects treated with long-acting $\beta$ -agonists	5 (33.3)	5 (26.3)
Period tested off work, d	12.9 ± 3.0	13.6 ± 1.7
Period tested at work, d	12.4 ± 4.0	13.4 ± 2.0

Data are presented as n., mean ± SD, or n (%).

**Table 2.** Changes in Clinical and Functional Indices Before and After Periods at Work and Off Work Periods in Subjects with OA and WEA

Variables	<u>WEA (n = 15)</u>		<u>OA (n = 19)</u>	
	Off work	At work	Off work	At work
Symptoms score	3.9 ± 5.6	16.2 ± 10.4†	5.0 ± 4.8	19.5 ± 12.5†
β2-agonist (puffs/d)	0.3 ± 0.7	1.3 ± 1.8†	0.3 ± 0.6	1.8 ± 1.7‡
FEV <sub>1</sub> , % predicted	87.6 ± 14.8	79.4 ± 21.4	89.7 ± 17.5	82.7 ± 23.3
PC <sub>20</sub> , mg/ml	5.3 (0.25-96)	2.9 (0.06-15)	2.1 (0.2-52)	1.0 (0.23-5.4)

Data are expressed as mean ± SD or geometric mean (minimum-maximum).

† p ≤ 0.001.

‡ p ≤ 0.05.

**Table 3.** Differences in Diurnal PEF Variability During Periods At and Away from Work in Subjects with WEA and OA.

Variables	<u>WEA (n = 15)</u>		<u>OA (n = 19)</u>	
	At work	Off work	At work	Off work
Highest amplitude percentage	14.2 ± 4.8	10.6 ± 5.6†	19.8 ± 8.7	10.7 ± 6.3 ‡
Mean amplitude percentage	15.8 ± 5.9	11.5 ± 6.5†	23.2 ± 11.6	11.8 ± 7.3 ‡

Data are expressed as mean ± SD.

†p = 0.02.

‡ p < 0.001.

**Table 4.** Visual Analysis of PEF by the Five Experts

Cases	Expert 1	Expert 2	Expert 3	Expert 4	Expert 5
OA (n = 19)	11 (57.9)	13 (68.4)	12 (63.1)	11 (57.9)	10 (52.6)
WEA (n = 14)	8 (57.1)	5 (35.7)	6 (42.8)	5 (35.7)	4 (28.6)
Doubtful	3	5	7	7	6

Data are presented as n (%) or n.

## **Discussion**

### **Article 1. Comparison of Peak-Expiratory Flow Variability between Workers with Work-Exacerbated Asthma and Occupational Asthma**

L'exposition professionnelle induit une variabilité accrue des débits expiratoires de pointe (DEP) chez les sujets avec AP et AET mais l'ampleur de celle-ci est plus prononcée pendant la période de travail chez les sujets ayant un AP par rapport à ceux ayant un AET.

Plusieurs facteurs confondants pourraient avoir influencé ces résultats. En effet, les DEP sont très dépendants de l'effort du sujet, ce qui requiert sa collaboration objective et totale. Les sujets participant à l'étude ont été demandés d'effectuer des mesures sériées de DEP pendant deux périodes de deux semaines au et hors travail [58]. A chaque fois trois expirations forcées sont effectuées et trois mesures sont enregistrées, on s'assure ainsi de la reproductibilité de la mesure et on peut évaluer la performance du sujet. La meilleure des trois mesures a été utilisée pour les analyses. De même, l'utilisation de la médication antiasthmatique (les corticostéroïdes et les  $\beta$ -agonistes) peut réduire les changements liés au travail [30], tous les sujets ont été demandés de ne pas changer leur médication antiasthmatique tout au long de l'étude, et il n'y avait pas de différence significative dans l'utilisation des  $\beta_2$  agonistes à courte durée d'action entre les deux groupes durant les périodes au et hors travail. Les infections respiratoires peuvent aussi causer des changements au niveau des mesures de DEP plus importants que ceux causés par le travail [62]. Les sujets participant à l'étude ont été évalués quand il y avait une exacerbation de leurs symptômes, et ceux qui avaient une infection respiratoire au sein des 4 semaines précédant la première visite n'étaient pas inclus dans l'étude.

L'AET a été diagnostiqué le plus souvent par l'auto-évaluation des symptômes de l'asthme aggravés au travail chez les travailleurs ayant un asthme préexistant [5, 13, 18]. L'utilisation de données qualitatives ou quantitatives d'évaluation de l'exposition en milieu de travail, ou d'indicateurs objectifs pour l'aggravation de l'asthme au travail comme la détérioration de la fonction pulmonaire (tel que déterminé par les mesures sériées des DEP, la spirométrie, et la réactivité non spécifique des voies respiratoires) n'a pas été à ce jour systématiquement décrite. En effet, la plupart des rapports publiés [141] ont examiné les changements de la fonction pulmonaire chez les patients atteints de l'asthme professionnel, et il existe peu de données sur l'asthme exacerbé au travail. Cette trouvaille de notre étude peut donc être utile dans l'investigation des sujets référés pour une possibilité d'asthme relié au travail. Mais il reste qu'à l'échelle individuelle les mesures sériées des DEP ne permettent pas de différencier facilement entre AP et AET puisque les deux entités peuvent se manifester par des changements du calibre bronchique reliés au travail. Mais malgré cette limitation, les mesures sériées de débits expiratoires de pointe peuvent être utiles dans le cadre de l'évaluation diagnostique surtout chez les sujets suspectés d'avoir de l'asthme relié au travail qui sont encore exposés dans leur milieu de travail. Nous n'avons pas observé d'autres différences entre les deux groupes d'AP et d'AET.

La force de notre étude est qu'elle a été réalisée en conditions réelles. En effet, Les sujets référés pour possibilité d'asthme relié au travail continuaient à prendre leur médication antiasthmatique. Les résultats peuvent être appliqués dans la pratique clinique, où la majorité des patients prennent leurs médicaments et ne peuvent pas en être sevrés sans nuire à la maîtrise de leur asthme. Les deux groupes de sujets d'AP et d'AET ont été définis suivant la positivité et la négativité des tests de provocation spécifique qui sont les tests de référence. Même si les tests de provocation spécifique sont fiables, ils peuvent être

faussement négatifs quand ils sont réalisés avec le mauvais agent, ou quand les sujets ont été retirés de l'exposition pour une longue période [97]. Par conséquent, il est possible que certains patients aient été mal diagnostiqués. Même si une telle erreur de diagnostic est possible, les investigations menées dans cette étude ont été étendues et laissent peu de place pour manquer un diagnostic d'asthme professionnel.

En conclusion, la mesure sériée de DEP pendant les périodes au et hors travail est certainement un atout pour confirmer la relation causale entre l'exposition professionnelle et les symptômes respiratoires. La mesure des DEP possède l'avantage d'être simple, peu coûteuse et facilement accessible. Ces mesures peuvent être utilisés par tout le corps médical (les généralistes et les médecins spécialistes) au contraire des tests de provocation spécifiques qui ne sont disponibles que dans des centres assez spécialisés. Des tests additionnels tels que les tests cutanés, les variations de la réactivité bronchique ou même les tests de provocation spécifique sont la plupart du temps nécessaires pour distinguer entre l'AP et l'AET. La démarche diagnostique chez les sujets référés pour une possibilité d'asthme relié au travail ne devait donc pas être fondée sur un seul test diagnostique, mais sur une approche par étapes dans laquelle plusieurs tests objectifs contribuent à améliorer la qualité du diagnostic. Ce travail est une contribution utile à la compréhension de la façon d'identifier l'AET qui devrait bénéficier à la fois des cliniciens et des chercheurs.



## **ARTICLE II**

**Frequency of Work-Related Respiratory Symptoms  
in Workers Without Asthma**

Samah Chiry<sup>1</sup> MD, Louis-Philippe Boulet MD<sup>2</sup>, Johanne Lepage,<sup>2</sup> BSc, Amélie Forget<sup>1</sup> MSc, Denis Bégin<sup>3</sup> MSc, Simone Chaboillez<sup>1</sup> RT, Jean-Luc Malo MD<sup>1</sup>, Michel Gérin<sup>3</sup> PhD, Catherine Lemiere<sup>1</sup> MD, MSc

1. Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (Québec) Canada
2. Unité de recherche en pneumologie, Institut de cardiologie et de pneumologie de l'Université Laval, Hôpital Laval, Québec, Canada.
3. Département de santé environnementale et santé au travail, Université de Montréal, Montréal (Québec), Canada

Correspondence: Dr. C. Lemièrre, Department of Chest Medicine, Sacré-Coeur Hospital, 5400 Gouin West, Montreal, Quebec, Canada, H4J 1C5, Tel: (514) 338 2796, Fax: (514) 338 3123.

Funding: Cooperative Agreement number R01 OH008391 from the CDC.

Catherine Lemiere holds a scholarship from « Fonds de la Recherche en Santé du Québec »

This article is published in Am J Ind Med, 2009 Mar 23; 52(6):447-454.

Keywords: Asthma, Work-Related Asthma, Occupational Asthma, Occupational Health, Occupational Exposure.

**ABSTRACT:**

**Background:** Clinicians are faced with subjects complaining of work-related respiratory symptoms (WRS) without any evidence of asthma. We sought to assess the prevalence of subjects with WRS without asthma in a cohort of workers referred for possible work-related asthma (WRA) as well as compare the characteristics and the work environment of subjects with WRS to subjects with WRA.

**Methods:** A prospective observational study of workers referred for possible WRA over a one-year period. Detailed medical and occupational questionnaires were administered. Pulmonary function tests as well as specific-inhalation challenges were performed.

**Results:** One hundred and twenty workers were investigated. Fifty-one had WRA while 69 had WRS. The type and the severity of the respiratory symptoms were similar in both groups, except for wheezing which was more frequently reported in subjects with WRA (32 (62.7%) than in subjects with WRS (16 (23.2%)) ( $p < 0.01$ ). Both the workers with WRS and WRA were mainly employed in the manufacturing sector (64.7% (WRA) and 71% (WRS)). At the time of the first assessment 64.7% of subjects with WRA and 56.5% with WRS had left their workplace because of their cumbersome respiratory symptoms.

**Conclusions:** Subjects with WRS without asthma represent a large proportion of the subjects assessed in clinics specialized in the field of WRA. Like subjects with WRA, the population with WRS is likely to represent a significant medical burden. The similarity of the symptoms between the WRA and the WRS groups emphasizes the need to perform a thorough and objective investigation to diagnose WRA.

## **Introduction**

Work-related asthma (WRA) is asthma that is attributable to, or is worsened by environmental exposures in the workplace (1). Work-related asthma can be divided into occupational asthma (OA) and work-exacerbated asthma (WEA). Occupational asthma is defined as asthma caused by specific agents in the workplace (2), whereas WEA can be defined as the worsening of pre-existing or coincident (new-onset) asthma by workplace exposures (3). Over the past years, there have been tremendous efforts to improve the understanding of WRA. A number of studies helped to better characterize this condition and improve its diagnosis. Several guidelines (4, 5) have been published to improve the management of OA. Patients referred for possible WRA to specialized occupational clinics complain of a worsening of their respiratory symptoms when at work. However, the investigation of a fair number of those patients excludes the diagnosis of WRA or even asthma. Although these subjects do not present the hallmarks of a specific disease, they are frequently unable to remain at their workplace due to these cumbersome symptoms. Therefore, these subjects are often left with no other choice than leaving their current employment without any compensation. This population of subjects is usually excluded from those studies whose aim is to describe specific ailments such as occupational asthma or work-exacerbated asthma. Therefore, this population is seldom characterized and according to our knowledge, its prevalence has never been reported in a tertiary clinic.

In the present study, we wished to draw a bona fide portrait of the attendance of a tertiary clinic specialized in the field of WRA during one year. The specific aims of the current study are: 1. To assess the prevalence of subjects with respiratory symptoms without WRA in a cohort of workers referred for respiratory symptoms suggestive of WRA to two Quebec's tertiary centers specialized in occupational respiratory diseases over a period of

one year; and 2.To compare the clinical, functional characteristics, and the work environment of subjects with non specific respiratory symptoms with subjects with WRA.

## **METHODS**

### **Subjects**

All the subjects older than 18 years of age who had been referred to one of two Quebec referral centers for WRA - Sacré-Coeur and Laval Hospitals - for respiratory symptoms suggestive of WRA during one year were enrolled in the present study. In an effort to present a real life picture of our clinic, all subjects who agreed to sign the consent form were included.

The study was approved by the research ethics committee of each participating center. All subjects gave their written consent.

### **Study Design**

This was a one-year prospective observational study. The study was undertaken prospectively between November 2005 and November 2006. During the first visit, detailed medical and occupational questionnaires were administered. Questions were asked about respiratory symptoms at work, medication, smoking habits, and work environment. Skin-prick testing, respiratory function tests including methacholine inhalation challenge were subsequently performed. Specific-inhalation challenges (SIC) to occupational agents were subsequently performed when asthma was possibly work related in order to differentiate OA from WEA.

We considered that a subject had asthma if the individual had symptoms consistent with asthma with either a reversible airflow limitation, or a  $PC_{20}$  lower than 8 mg/ml. However, the diagnosis of OA was based upon a positive reaction to SIC. Indeed, some patients normalize their respiratory function tests after removal from exposure, but experience an asthmatic reaction upon re-exposure to their offending agents (6). Therefore, a patient

without airflow obstruction or airway hyperresponsiveness but with a positive specific inhalation challenge was considered as having occupational asthma.

Subjects with a worsening of their asthma symptoms when at work who had a positive SIC were defined as OA, whereas subjects with a worsening of their asthma symptoms at work with a negative SIC were defined as WEA. Subjects with OA and WEA were categorized as subjects with WRA. Subjects who complained of work-related respiratory symptoms, but did not fill the criteria for asthma, were categorized as having work-related respiratory symptoms (WRS).

## Procedures

### *Questionnaires*

Respiratory symptoms (dyspnea, cough, sputum production, chest tightness, and wheezing) were scored according to a validated ten-point Borg scale from 0 (no symptoms) to 10 (worst symptoms) (7). The occupational questionnaire used was adapted from a previous questionnaire. Occupations were classified into one of the National Occupational Classification's (NOC) ten major groups (8). In addition, industries were classified according to the North American Industry Classification System (NAICS) (9), which divides the economy into twenty major industrial groups.

The clinicians who investigated the subjects were experts in the field of occupational asthma. Based upon open questions, the Material Safety Data Sheets and their own experience in the field, they identified the different potential harmful occupational agents and classified them into high- and low-molecular weight agents.

### *Respiratory Function Tests*

At the initial assessment, spirometry was assessed according to the standards of the American Thoracic Society (10). The methacholine challenge was performed as previously described by Juniper et al. (11) using a Wright's nebulizer (output 0.14 ml/min) at tidal volumes for two minutes.

### *Skin-Prick Tests*

Subjects underwent skin-prick tests with an array of common inhalant allergens and with the occupational agents where extracts were available (12). A subject was considered as atopic when there was at least one positive skin test with a wheal diameter equal or greater than 3mm.

### *Specific-Inhalation Challenges*

Specific-inhalation challenges were performed as previously described (13) in the laboratory or at the workplace. On the first day, subjects were exposed to a control substance with irritant properties to ensure that their asthma was stable. On subsequent days, they were progressively exposed to the occupational agent suspected of causing their asthma. When the challenge was negative in the laboratory or when the work exposure could not be reproduced in the laboratory, the subjects could be returned to their workplace under the supervision of a respiratory technologist, who assessed their respiratory function hourly for 7 hours on two consecutive days. A SIC was considered positive if there was a 20% fall in FEV<sub>1</sub>. A methacholine challenge was performed at the end of the control day and upon the last day of exposure.



*Data Analysis*

Normally distributed data were expressed as mean and standard deviations. Non-normally distributed data were expressed as median and interquartile range. The two groups were compared according to their characteristics, their occupations and their work exposures using the Chi-square test. Continuous variables were compared by the Student t-test and Mann Whitney test where appropriate. A p value less than or equal to 0.05 was considered to be statistically significant. The analysis was performed using the SAS software.

## Results

One hundred and twenty subjects with a mean age of  $41.4 \pm 11.3$  years were referred to Sacré-Coeur and Laval Hospitals for respiratory symptoms suggestive of WRA during one year. Among the 120 subjects who were referred for respiratory symptoms suggestive of WRA, 102 (85.0%) subjects submitted a claim to the Quebec Workers' Compensation Board (WCB) in accordance with their respiratory physician and underwent SIC. The clinicians who were experts in the field of occupational asthma decided not to submit a claim to the WCB for eighteen subjects, because it was obvious that the respiratory symptoms as well as the respiratory function tests of these workers were not consistent with asthma. In those subjects the diagnoses were: hyperventilation syndrome (n=6), non-specific respiratory symptoms (n = 9), alveolitis (n=1), rhinitis (n =1) and COPD (n=1). Seventy-eight subjects had a SIC in the laboratory and 24 at their workplace. Thirty-three subjects who had a positive SIC were diagnosed with OA and received a financial compensation. Sixty-nine subjects had a negative challenge. Eighteen of them were diagnosed with WEA. Sixty-nine subjects (57.5%) subjects had work-related respiratory symptoms (WRS) without asthma or WRA. Different diagnoses were identified among the subjects who complained about WRS (Figure 1).

### Baseline Characteristics of the Population Studied

The baseline characteristics of subjects upon the initial assessment are reported in Table 1. We did not find any statistically-significant differences between the subjects with WRA and WRS in terms of age ( $p = 0.6$ ), gender ( $p = 0.7$ ), and atopic status ( $p = 0.9$ ). Subjects with WRA included a higher proportion of smokers than subjects with WRS ( $p = 0.03$ ). Seventy-two subjects (60%) were away from work at the time of the initial assessment (64.7% with WRA and 56.5% with WRS). The subjects with WRA were removed from

exposure for a longer period (median (interquartile range): 4.0 (5.5) months) of time than subjects with WRS (0.9 (3.0) months) ( $p = 0.003$ ). Subjects with WRA complained of respiratory symptoms for a longer duration (3.0 (6.0) years) than subjects with WRS (1.0 (3.6)) ( $p = 0.01$ ).

The overall severity of the respiratory symptoms were similar between both groups, but subjects with WRA (32 (62.7%)) complained more frequently of wheezing than subjects with WRS (16 (23.2%)) ( $p < 0.01$ ). Thirty-nine (76.5 %) subjects with WRA and 31 (44.9%) with WRS reported that their asthma had been previously diagnosed by a physician.

Fifty-one subjects (73.9%) with WRS but without asthma were taking a treatment for asthma at the time of the initial visit. There was no difference in the type of asthma medication in terms of the use of inhaled corticosteroids and, short and long-acting  $\beta$  agonists between the two groups of subjects, but subjects with WRA were more often treated with a regimen combining inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$  agonists than subjects with WRS ( $p = 0.04$ ). Subjects with WRA had to increase the dosage of their inhaled corticosteroids more often ( $0.7 \pm 1.8$  occasions) during the last year than subjects with WRS ( $0.2 \pm 0.5$ ) ( $p = 0.04$ ). By definition, the subjects with WRA had a lower FEV<sub>1</sub> ( $89.8 \pm 14.9$ ), FEV<sub>1</sub>/FVC ( $75.4 \pm 8.0$ ) and PC<sub>20</sub>( $3.7 (1.1-13.9)$ ) than the subjects with WRS ( $101.6 \pm 16.7$ ,  $80.6 \pm 6.5$  and  $32.0 (16-64)$  respectively). The clinical & functional characteristics and the treatment of subjects at initial assessment are reported in Table 2. The same analysis was performed only with the subjects who underwent a SIC (51 OA and 51 WRS). The results were similar for all the variables studied (data not shown).

## **Occupational Environment**

One hundred and three subjects (85.8%) reported being exposed to a dusty environment at their workplace with no significant difference between both groups. Subjects with WRA were more likely to report exposures to fumes 29 (56.9%) and gases 22 (43.1%) at work than subjects with WRS (exposure to fumes: 25 (36.2%)  $p = 0.02$ ; exposure to gas: 17 (24.6%)  $p = 0.03$ ).

According to the NOC, subjects with WRA and WRS were mainly employed in occupations specifically related to processing, manufacturing and utilities (41.2% and 43.5%, respectively), followed by trades, transport and equipment operators and related operations (33.3% and 24.6%, respectively) with no significant difference between the two groups (Table 3).

The major industries were manufacturing (68.3%), followed by the service industry except for public administration (10.8%) and health care and social assistance (6.7%). The three most common industries were the same for the two groups with no significant difference (Table 4).

Although non statistically significant, there was a trend toward a more frequent exposure to high-molecular weight agents in subjects with WRA, (20 (39.2%) compared with subjects with WRS 12 (17.4%) ( $p = 0.08$ ) (Table 5).

## **Discussion**

This study showed that among 120 subjects referred for symptoms suggestive of WRA, 57.5% had work-related respiratory symptoms (WRS) without asthma whereas only 42.5% had a confirmed diagnosis of WRA. To the best of our knowledge, this is the first time that such a high prevalence of subjects with work-related respiratory symptoms without asthma has been reported in a tertiary clinical setting. Tarlo et al. found that among 609 claims submitted for occupational asthma in Ontario, 13.5% of the cases did not show asthma (14). In our cohort, only 50% of the cases who submitted a claim for possible OA had asthma. The difference between these two Canadian provinces can be explained by the difference between the two provincial compensation systems. In Quebec, an extensive investigation including full pulmonary function tests with a methacholine inhalation challenge test as well as specific inhalation challenges is mandatory to establish the diagnosis of OA and, prior to obtaining financial compensation. In Ontario, Tarlo et al reported that only 52% of the subjects assessed by the Workers Compensation Board underwent a spirometry while either a methacholine or a histamine challenge test was performed in 34% of the cases (14). The diagnostic criteria for WRA differ in many other locations as well, such as in the United States. Indeed, in a review of medical records in Michigan and New Jersey, 5.2% of patients had medical record documentation of pulmonary function testing. Of these, 3.4% had documentation of pulmonary function testing to be work-related (15).

Our results are close to the findings of Fishwick et al.(16) who showed that among 94 subjects assessed for symptoms suggestive of occupational asthma in a primary care setting in the United Kingdom, 38 (40.4%) did not have a final diagnosis of asthma.

This group of subjects with WRS is likely to represent a significant medical burden in terms of visits to physicians, visits to the emergency department and, medication costs, although these costs have never been assessed.

Although the subjects with WRS did not have asthma, they were impaired by their workplace environment to the extent that they had to leave their workplace. Indeed, 56.5 % of them had already left their employment at the time of the investigation because of their respiratory symptoms. The current management of these subjects is a challenge since there is no specific or effective treatment that can be proposed to the majority of those subjects. Therefore, removal from exposure seems to be the only solution in most cases where the work environment cannot be modified. Whether the occurrence of non-specific respiratory symptoms can precede the occurrence of asthma or other respiratory diseases is unknown. Symptoms of rhinitis were reported in the vast majority of subjects who were referred to our clinics. The high proportion of rhinitis in the WRA group is consistent with the prevalence rate of rhinitis reported in asthmatic subjects (17). However, the proportion of rhinitis in subjects with WRS was much higher than the prevalence rate of rhinitis reported in the general population (18) or in the subjects who were complaining of symptoms suggestive of occupational asthma in a primary care setting (16). Our workers reported being exposed in a work environment with fumes and gas. A work environment in which the subjects are exposed to irritants such as fumes, gas or particles is likely to favor the occurrence of symptoms of rhinitis.

Interestingly, the characteristics of the subjects with WRS were very similar to those of subjects with WRA except for the functional changes related to asthma. They had the same age, atopic status and same severity of respiratory symptoms. Only the wheezing was more prevalent among asthmatic subjects. They were also working in the same work

environment. One may argue that some of our subjects with WRS did not show functional changes of asthma anymore because they were taking anti-asthma medication. Although some subjects with mild asthma normalize their respiratory function while treated (19), they usually do not show respiratory symptoms anymore at this time which was not the case of our subjects. We did not find any difference in term of symptoms or respiratory function between subjects with WRS who were or were not treated with asthma medication or between subjects with WRS whose asthma was or was not previously diagnosed by a physician. Although some misclassification is always possible, we believe that if one occurred in our study, this was likely to be minimal due to the magnitude of the investigation performed. Furthermore, our results are consistent with a recent Canadian study performed in the general population showing that asthma was not confirmed in 30% of the subjects who reported having asthma diagnosed by a physician. In this study the treatment for asthma was stopped and the subjects followed for 6 months (20). The high proportion of subjects treated inappropriately with asthma medications is a matter of concern. An effort should be made to improve the accuracy of the diagnosis of asthma.

Fifty (42%) of the 120 referred cases, had not been diagnosed with asthma before being sent to a tertiary clinic for possible work-related asthma. The high proportion of subjects is likely to reflect the medical practice in Quebec. Indeed, in a previous Canadian study, only 42.7% of the 1128 family physicians participating to the study reported using spirometry for diagnosing asthma (20). Furthermore, in Quebec, the accessibility to primary care services is far from optimal. For example, in Montreal, approximately 25% of patients do not have a family physician (22). Therefore, it is likely that a fair proportion of the referrals to our clinic were seen in a walk-in clinic where they did not receive an extensive investigation for asthma but were referred to our clinics. It would be interesting to see how

the proportion of subjects with WRS and WRA seen in our clinic would compare to other countries where the medical practice may be different. Despite the variation in medical practice worldwide, we believe that the similarity of the symptoms between the WRA and the WRS groups emphasizes the need to perform a thorough and objective investigation to diagnose WRA. As previously demonstrated, a questionnaire by itself does not have the ability of distinguishing subjects with WRS and WRA with a high level of confidence (23). The distinction between asthmatic and non-asthmatic subjects has important consequences for the workers at least in the province of Quebec. Indeed, all workers with OA and some workers with WEA can obtain financial compensation and retraining which is not the case for the subjects with WRS.

A high proportion of both subjects with WRS (71.0%) and WRA (64.7%) were employed in the manufacturing sector. Many subjects worked as processing and manufacturing machine operators, assemblers and laborers and as such were exposed to occupational asthmogens - antigens of animals in the food processing, formaldehyde, acrylate and adhesives - and to irritants - lubricants, solvents dust and vapors. This distribution was similar to what was found in previously published studies (15, 24). However, only 15.4% of Quebec's general working population and 12.8% of the Canadian general working population (25) (17.4 % of men vs. 7.7% of women (26)) were employed in the manufacturing sector in 2006 indicating that the manufacturing sector seems to be at risk for workers to develop work-related respiratory symptoms. The second occupational category that was the most frequently reported in both groups was trades, transport and equipment operations. This category of occupations included motor vehicle body repairers exposed to isocyanates and welders, which are both well known occupations at risk of



developing WRA (27-29). Therefore, this work environment can be not only the cause of asthma exacerbations, but can also induce non-specific respiratory symptoms.

In conclusion, subjects with work-related respiratory symptoms without asthma represent a large proportion of the subjects assessed in a clinic specialized in the field of work-related asthma. An effort should be made to monitor closely those subjects and to improve their work environment in order to being able to maintain those subjects at their workplace. Special attention should be directed towards the manufacturing industry in order to improve the management of the workers with respiratory symptoms.

#### Acknowledgments:

Catherine Lemière holds a scholarship from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR). The authors want to thank Mr James Hatch for reviewing the manuscript and Drs Cartier and Labrecque for helping with the recruitment of the study subjects.

## References

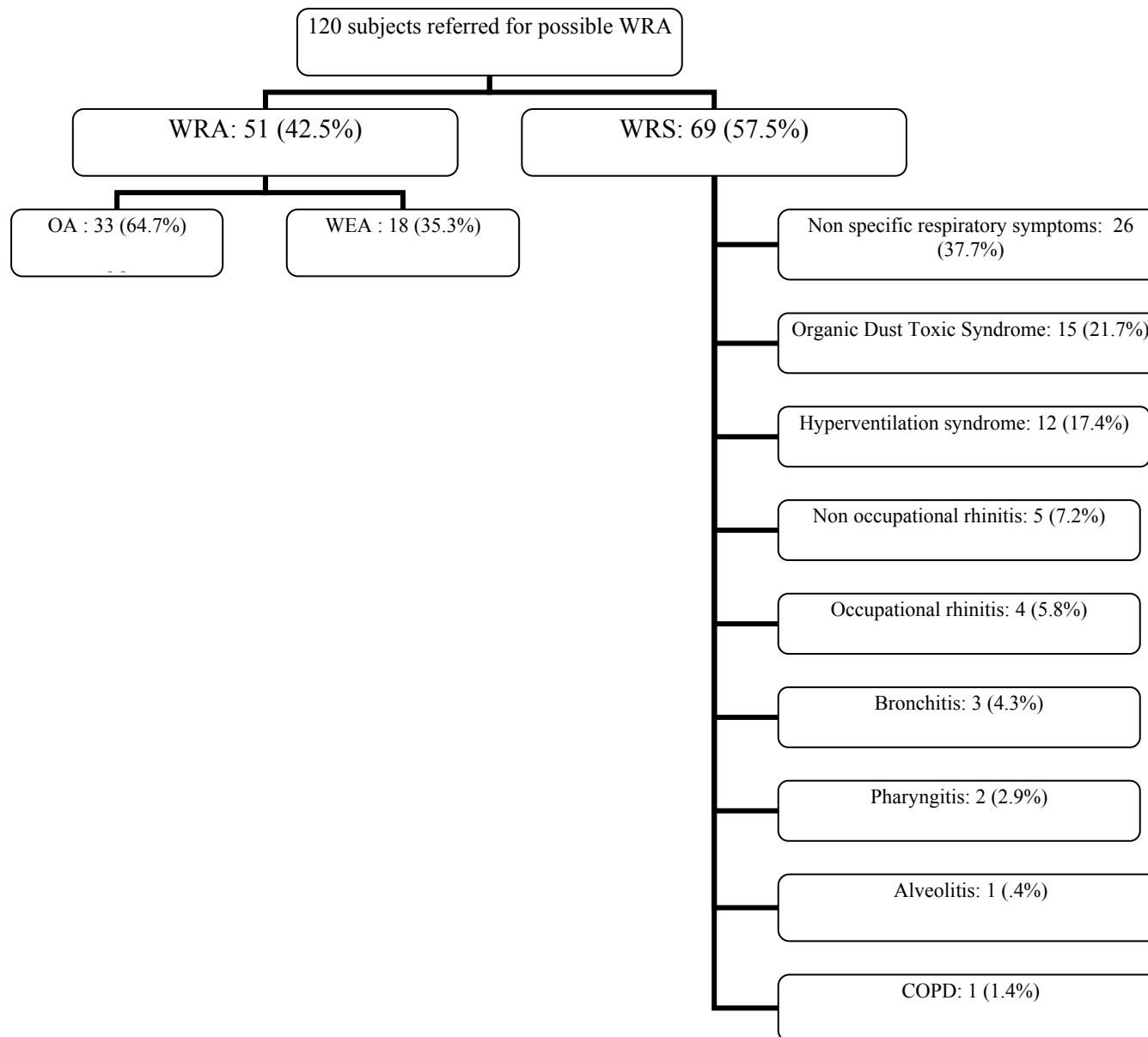
1. Lombardo LJ, Balmes JR. Occupational asthma: a review. *Environ Health Perspect* 2000; 108 Suppl 4:697-704.
2. Chan-Yeung M, Malo JL. Occupational asthma. *Chest* 1987; 91: 130S-136S.
3. Bernstein I, Chan-Yeung M, Malo J, Bernstein D. Definition and Classification of Asthma in the workplace. In: *Asthma in the Workplace*, 3rd edition, Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds Francis & Taylor, New York, NY. 2006: 1-8.
4. Moscato G, Godnic-Cvar J, Maestrelli P, Malo J, Burge P, Coifman R. Statement on self-monitoring of peak expiratory flows in the investigation of occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 295-301.
5. Tarlo SM, Boulet LP, Cockcroft DW, Côté J, Hargreave FE, Holness L et al. Canadian Thoracic society guidelines for occupational asthma. *Can Respir J* 1998; 5:289-300.
6. Lemiere C, Cartier A, Malo JL, Lehrer SB. Persistent specific bronchial reactivity to occupational agents in workers with normal nonspecific bronchial reactivity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:976-980.
7. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14(5):377-81.
8. Canada HHRasD. National Occupational Classification 2006. Ottawa; 2006; Available from: <http://www23.hrdcdrhc.gc.ca/2001/e/generic/welcome.shtml>.
9. Canada S. North American Industry Classification System (NAICS) 2007- Canada. <http://www.statcan.ca/english/Subjects/Standard/naics/2007/naics07-menu.html>.
10. Society AT. Standardization of Spirometry. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3):1107-1136.

11. Juniper EF, Cockcroft D, Hargreave FE. Histamine and metacholine inhalation test: a laboratory tidal breathing protocol, 2nd ed. Lund, Sweden: Astra Draco 1994.
12. Perrin LF, Dechamp C, Deviller P, Joly P. Reproducibility of skin tests. A comparative study of the Pepys prick test and the Morrow-Brown needle and their correlation with the serum IgE level. *Clin Allergy* 1984; 14(6):581-88.
13. Cartier A. Definition and diagnosis of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994; 7(1):153-160.
14. Tarlo S, Liss G, Corey P, Broder I. A workers' compensation claim population for occupational asthma. *Chest* 1995; 107: 634-641.
15. Jajosky RA, Harrison R, Reinisch F, Flattery J, Chan J, Tumpowsky C et al. Surveillance of work-related asthma in selected U.S. states using surveillance guidelines for state health departments--California, Massachusetts, Michigan, and New Jersey, 1993-1995. *MMWR CDC Surveill Summ* 1999; 48(3):1-20.
16. Fishwick D, Bradshaw L, Davies J, Henson M, Stenton C, Burge S et al. Are we failing workers with symptoms suggestive of occupational asthma? *Prim Care Respir J* 2007; 16(5):304-310.
17. Togias AG. Systemic immunologic and inflammatory aspects of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(5 Suppl):S247-S250.
18. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(5 Suppl):S147-S334.
19. Godon P, Boulet LP, Malo JL, Cartier A, Lemiere C. Assessment and evaluation of symptomatic steroid-naive asthmatics without sputum eosinophilia and their response to inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 2002; 20(6):1364-1369.

20. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, McIvor RA, Fitzgerald JM, Hernandez P, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ*. 2008 Nov 18; 179 (11): 1121-31.
21. Jin R, Choi B, Chan B, McRae L, Li F, Cicutto L, et al. Physician asthma management practices in Canada. *Can Respir J*. 2000; 7: 456-65.
22. Haggerty JL, Pineault R, Beaulieu MD, Brunelle Y, Gauthier J, Goulet F, et al. Room for improvement: patients' experiences of primary care in Quebec before major reforms. *Can Fam Physician*. 2007 Jun; 53 (6): 1057, 2001:e 1-6, 1056.
23. Malo J, Ghezzi 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; 143:528-532.
24. Rosenman KD, Reilly MJ, Kalinowski DJ. A state-based surveillance system for work-related asthma. *J Occup Environ Med* 1997; 39(5):415-425.
25. Statistics Canada. North American Industry Classification System (NAICS) 2007 Canada. Available from: <http://www40.statcan.ca/101/cst01/labor21b.htm>.
26. 2007 S. North American Industry Classification System (NAICS) 2007. Available from: <http://www40.statcan.ca/101/cst01/labor10a.htm>.
27. Bradshaw LM, Fishwick D, Slater T, Pearce N. Chronic Bronchitis, work related respiratory symptoms, and pulmonary function in welders in New Zealand. *Occup Environ Med* 1998; 55:150-154.
28. Sferlazza S, Beckett W. The respiratory health of welders. *Am Rev Respir Dis* 1991:1134-1148.

29. Kogevinas M, Anto JM, Soriano JB, Tobias A, Burney P. The risk of asthma attributable to occupational exposures. A population-based study in Spain. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(1):137-143.

**Figure 1.** Actual Diagnoses of Workers Referred for Respiratory Symptoms Suggestive of Work-Related Asthma



Legend: COPD: chronic obstructive pulmonary disease; OA: occupational asthma; ODTS: organic dust toxic syndrome; WEA: Work-Exacerbated Asthma; WRA: Work-Related Asthma, Data are expressed as n (%)

**Table 1.** Baseline Characteristics of subjects at initial assessment

	WRA	WRS	p value
n	51	69	
Age, y	41.8 ± 11.9	40.8 ± 9.2	0.6
Gender, M/F	33/18	42/27	0.67
Smoking, S/exS/NS	16/16/19	8/30/31	0.03
Packs – year	17.0 ± 12.7	11.6 ± 9.4	0.04
Atopy, n (%)	30 (58.8)	39 (56.5)	0.87
Subjects off work, n (%)	33 (64.7)	39 (56.5)	0.36
Time lapse from last exposure to first visit, m	4.0 (5.5)	0.9 (3.0)	0.003
Duration of respiratory symptoms, y	3.0 (6.0)	1.0 (3.6)	0.01
Duration of exposure before onset of respiratory symptoms, y	4.0 (8.5)	5.0 (12.0)	0.3
Duration of exposure after onset of respiratory symptoms, y	2.0 (3.5)	1.0 (2.7)	0.07

Legend: exS: ex-smoker; ns: non significant; NS: non smoker; S: current smoker. Data are presented as means ± SD or median (interquartile range).

**Table 2.** Clinical, functional characteristics and treatment at initial assessment

	WRA (n = 51)	WRS (n = 69)	p value
Symptoms-severity score	1.9 ± 1.6	1.6 ± 1.3	0.19
Dyspnea, n (%)	37 (72.5)	42 (60.9)	0.27
Chest tightness, n (%)	28 (54.9)	30 (43.5)	0.30
Cough n (%)	32 (62.7)	43 (62.3)	0.86
Wheezing, n (%)	32 (62.7)	16 (23.2)	≤ 0.0001
Expectorations, n (%)	23 (45.1)	34 (49.3)	0.50
Rhinorrhea, n (%)	36 (70.6)	42 (60.9)	0.27
Nasal congestion, n (%)	37 (72.5)	45 (65.2)	0.39
Sneezing, n (%)	42 (82.3)	51 (73.9)	0.27
Short-acting bronchodilators, n (%)	40 (78.4)	45 (65.2)	0.11
Inhaled corticosteroids, n (%)	16 (31.4)	21 (30.4)	0.91
Long-acting $\beta_2$ agonists, n (%)	1 (2.0)	1 (1.4)	0.83
Inhaled CS + LA $\beta$ A, n (%)	19 (37.2)	14 (20.3)	0.04

Legend: CS: corticosteroids; FEV1: forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity; LA $\beta$ A: long-acting  $\beta$  agonist; ns: non significant



**Table 3.** Occupations according to the National Occupational Classification (NOC).

	<u>WRA (n = 51)</u>	<u>WRS (n = 69)</u>
Occupations unique to processing, manufacturing and utilities, n (%)	21 (41.2)	30 (43.5)
Trades, transport and equipment operators and related operations, n (%)	17 (33.3)	17 (24.6)
Sales and service occupations, n (%)	6 (11.8)	5 (7.2)
Health occupations, n (%)	4 (7.7)	6 (8.7)
Natural and applied sciences and related occupations, n (%)	1 (2.0)	5 (7.2)
Business, finance and administration occupations, n (%)	1 (2.0)	1 (1.4)
Occupations unique to primary industry, n (%)	1 (2.0)	0 (0.0)

**Table 4.** Industries (North American Industry Classification System (NAICS))

	<u>WRA (n = 51)</u>	<u>WRS (n = 69)</u>
Manufacturing, n (%)	33 (64.7)	49 (71.0)
Other services (except Public Administration), n (%)	6 (11.8)	7 (10.1)
Health care and social assistance, n (%)	4 (7.8)	4 (5.8)
Professional, scientific and technical services, n (%)	2 (3.9)	3 (4.3)
Wholesale trade, n (%)	3 (5.9)	1 (1.4)

**Table 5.** Occupational agents

	WRA (n = 51)	WRS (n = 69)
HMW/LMW/NI	20/27/4	12/35/22
HMW agents	Flour (n = 7), animals (n = 8), crustacea (n = 2), latex (n=2), lobster (n = 1)	Animals (n = 6), Flour (n = 2), tea (n = 1), latex (n =1), crustacea (n =1), molds (n=1)
LMW agents	Isocyanates (n = 12), wood dust (n = 6), metals (n = 3), formaldehyde (n = 2), acrylates (n = 2), amines (n = 2)	Isocyanates (n = 7), metals (n = 7), wood dust (n = 6), dust (n = 4), epoxy resins (n = 3), persulfates (n = 2), amines (n = 2), adhesives (n = 2), formaldehyde (n = 1), hexachlorophene (n = 1)

Legend: HMW: high molecular weight; LMW: low molecular weight; NI: not identified.

## **Discussion**

### **Article 2. Frequency of Work-Related Respiratory Symptoms in Workers without Asthma**

Les sujets ayant des symptômes respiratoires reliés au travail (SRT) sans être asthmatiques représentent dans notre étude une grande proportion des sujets référés pour des symptômes respiratoires suggestifs d'asthme relié au travail dans deux cliniques québécoises spécialisées en maladies pulmonaires professionnelles. La grande proportion des sujets sans asthme est assez surprenante. En effet, la majorité des sujets a été vue par d'autres médecins avant qu'ils soient référés à une clinique tertiaire spécialisée dans le domaine de l'asthme relié au travail. Ces résultats concordent avec une récente étude [142] démontrant qu'environ un tiers des patients chez qui un diagnostic d'asthme avait été posé par un médecin n'avaient pas d'évidence d'asthme quand ils étaient objectivement évalués. Dans une autre perspective, 42% de ces sujets ont été référés dans une clinique spécialisée pour l'ART sans qu'un diagnostic d'asthme soit confirmé objectivement. Il est sûr que l'anamnèse est la première étape dans l'évaluation individuelle. L'interrogatoire est plus utile pour exclure que pour confirmer le diagnostic d'AP. Chez les asthmatiques, la valeur prédictive d'une histoire négative est de 83% et la valeur prédictive positive d'une histoire suggestive de seulement de 63% [41]. Dans l'étude, les caractéristiques des sujets avec SRT étaient similaires à celles des sujets ayant de l'asthme relié au travail excepté pour les caractéristiques fonctionnelles reliées à l'asthme. La sévérité des symptômes respiratoires chez les deux groupes était similaire, excepté pour les sifflements qui étaient plus prévalent chez les sujets ayant de l'asthme relié au travail. En effet, même si le sifflement est le principal signe présent dans l'examen physique d'un asthmatique [8], il peut être présent dans d'autres maladies respiratoires comme la bronchite aigüe ou chronique, et peut être

absent chez les patients ayant un diagnostic confirmé d'asthme [143]. Donc le questionnaire seul n'est pas suffisant pour établir un diagnostic d'asthme et il importe dans une seconde étape de confirmer le diagnostic d'asthme en faisant des tests de fonction respiratoire pré et post bronchodilateur, et déterminer la présence d'HRBNS [138]. Le lien de causalité entre les symptômes d'asthme et l'exposition au milieu de travail peut être vérifié ensuite en effectuant des mesures sériées de DEP durant des périodes au et hors travail jusqu'à ce que le patient soit vu par un spécialiste tel qu'a été recommandé dans les directives canadiennes [138].

Bien que les sujets ayant des SRT n'aient pas d'asthme, leurs symptômes respiratoires les incommode au point où une grande majorité a dû quitter son lieu de travail. La prise en charge de ces sujets est un défi car il n'existe pas un traitement efficace ou spécifique qui puisse être proposé à la majorité de ces sujets. Par contre, dans le cas de l'AP, une revue [92] a conclu que des meilleurs résultats quant à la régression de la maladie ont été obtenus chez les patients ayant l'AP qui ont quitté leur travail vs ceux qui sont restés au travail. La cessation de l'exposition à l'agent sensibilisant en milieu travail peut être accomplie par l'élimination complète de l'agent du milieu de travail (les isocyanates retirés des procédés de travail [144]) ou le retrait du travailleur ayant l'AP de l'exposition en cause [145]. Le retrait de l'exposition a montré des effets bénéfiques à l'égard des symptômes respiratoires et de la fonction pulmonaire [146, 147]. La plupart des études [148, 149] ont montré que les sujets ayant de l'AP se détériorent s'ils continuent dans le même milieu de travail. Alors qu'il n'existe pas des données sur la prise en charge des sujets avec des SRT, le retrait du milieu de travail demeure aussi la seule solution dans de nombreux cas. Une meilleure caractérisation de ces sujets est essentielle pour une meilleure prise en charge car

ce groupe de sujets ayant des SRT peut représenter une importante charge médicale en termes de visites chez les médecins, de visites à l'urgence et des coûts de la médication.

Des symptômes de rhinite ont été rapportés par la majorité des sujets dans les deux groupes de l'étude. En effet, les symptômes des voies respiratoires supérieures comme la rhinite et la conjonctivite peuvent précéder l'apparition des symptômes des voies respiratoires inférieures [2]. Malo et al ont montré que la rhinite et la conjonctivite apparaissent le plus souvent avant le développement de l'asthme chez les patients exposés aux agents de haut et de bas poids moléculaire [150]. Gautrin et al ont aussi montré que la rhinoconjonctivite peut précéder le développement de l'AP malgré que la valeur prédictive soit seulement de 30% [151]. La proportion de rhinite rapportée chez les sujets ayant des SRT est plus élevée que celle rapportée dans la population générale [152]. Un environnement de travail dans lequel les sujets sont exposés à des irritants tels que des gaz, des fumées et des particules peut favoriser l'apparition de symptômes de la rhinite. Mais on peut se questionner aussi si l'apparition des symptômes de rhinite chez ces sujets est un stade précoce à l'apparition de l'asthme.

Une grande proportion des sujets des deux groupes travaillent dans le secteur de la fabrication en étant des opérateurs de machines, des assembleurs...qui sont exposés à des agents sensibilisants (formaldéhyde, acrylate) et des irritants (la poussière, les vapeurs, et les solvants). En second rang viennent les métiers, transport et machinerie incluant les débosseleurs exposés aux isocyanates, les soudeurs et les ébénistes. La connaissance des milieux de travail capables de causer non seulement de l'asthme relié au travail mais aussi des SRT est importante. En effet, une attention particulière doit être dirigée vers ces secteurs afin d'améliorer la prise en charge des travailleurs avec des symptômes respiratoires et de mettre en œuvre des programmes de prévention primaire et secondaire.

Les mesures de prévention primaires reposent sur des méthodes de contrôle de l'exposition (l'amélioration de la ventilation, l'isolation du procédé de travail utilisant l'agent sensibilisant, l'utilisation des appareils de protection respiratoire), ce qui pourrait prévenir l'exposition des travailleurs à des concentrations élevées des agents sensibilisants et irritants.

L'originalité de notre étude est la caractérisation des patients avec des symptômes respiratoires reliés au travail dont l'évaluation a révélé qu'ils n'avaient pas de l'asthme relié au travail. Ce groupe de patients est généralement exclu des études portant sur l'asthme professionnel ou l'asthme exacerbé au travail. Le fait que la majorité des patients ont eu des tests de provocation bronchique spécifiques pour confirmer le diagnostic d'asthme relié au travail est une force dans notre étude car ceci a minimisé les erreurs de diagnostic. En effet, certains des sujets dans notre étude ont déjà été retirés de l'exposition au moment où ils étaient référés, ce qui rend important le fait d'effectuer les TPS pour confirmer le diagnostic d'AP. Certains de ces sujets ont eu le diagnostic d'AP quand ils étaient évalués malgré une fonction respiratoire normale. Ces sujets ont eu une réaction asthmatique quand ils étaient ré-exposés à l'agent professionnel. Ceci est cohérent avec les résultats d'une étude antérieure [153]. Par contre, nous convenons qu'il peut y avoir un doute sur le diagnostic d'asthme relié au travail chez les sujets avec des SRT qui n'ont pas eu des TPS. Par conséquent, nous avons répété la même analyse en comparant seulement les sujets qui ont eu des TPS, et les résultats étaient similaires.

Le type des symptômes respiratoires rapportés par les patients a été évalué, et il est important de savoir que les sifflements est le seul symptôme respiratoire qui diffère entre les deux groupes. Cela souligne la nécessité de poser une question spécifique sur les sifflements aux travailleurs référés pour possibilité d'asthme relié au travail.

En conclusion, les résultats de notre étude peuvent être un message sur la nécessité de bien suivre les sujets ayant des symptômes respiratoires reliés au travail sans être asthmatiques et d'assurer une bonne prise en charge sur le plan médical et le plan socioéconomique, et d'essayer d'améliorer les conditions de leur environnement de travail afin de les maintenir dans leur milieu de travail.



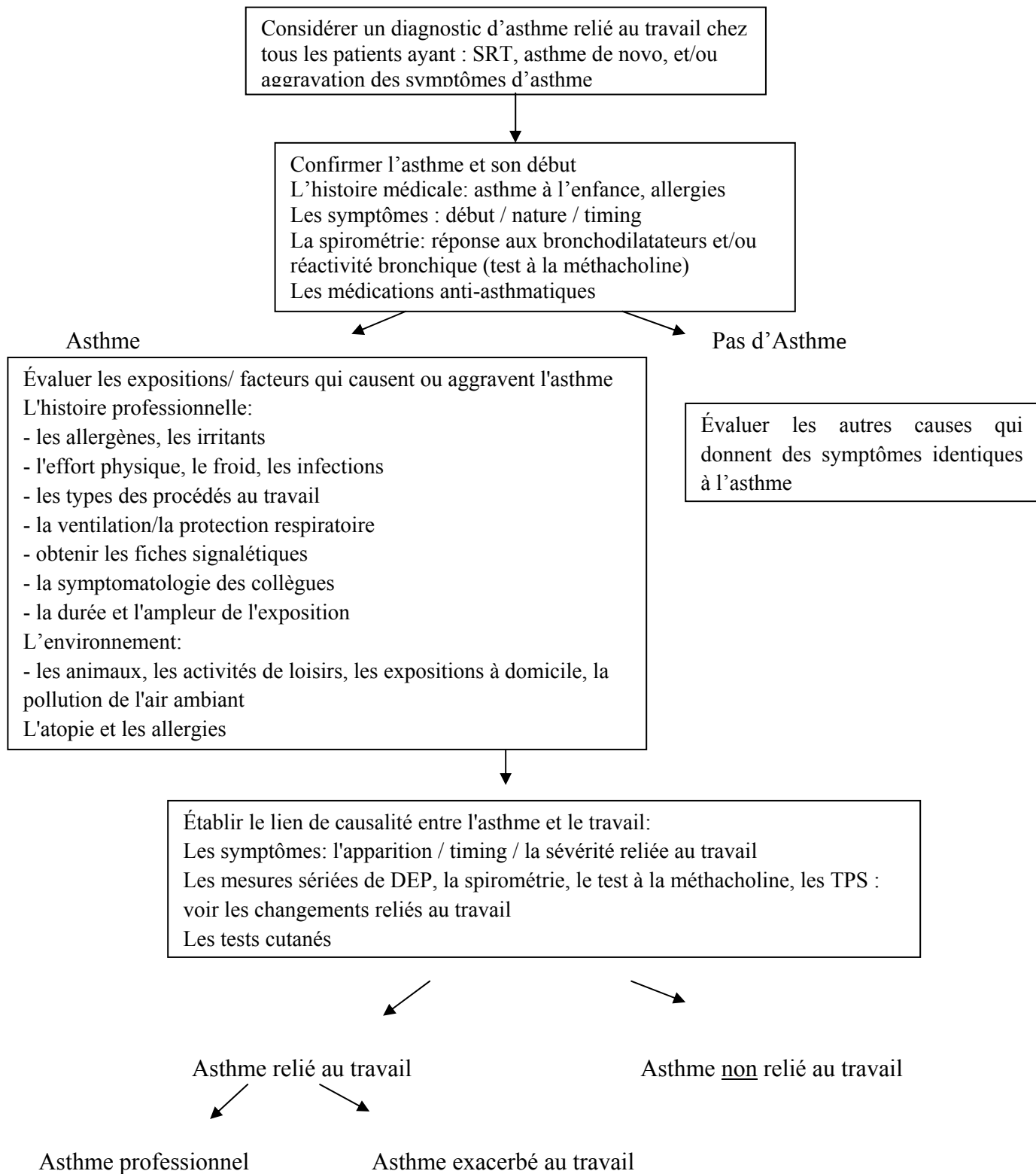
## **Conclusion**

## **Conclusion**

Quarante à 70 travailleurs sont indemnisés annuellement pour de l'asthme causé par le travail au Québec ([www.irsst.qc.ca](http://www.irsst.qc.ca)). L'asthme relié au travail devrait être considéré chez tous les individus présentant un asthme de novo, ou une aggravation d'un asthme déjà préexistant, et une histoire professionnelle détaillée devrait être obtenue. Le diagnostic de l'ART requiert en premier que l'asthme soit diagnostiqué, et en second qu'un lien de causalité soit établi avec le travail. L'évaluation de l'asthme par l'histoire clinique et l'examen physique peut induire en erreur, alors il est important d'effectuer des tests de fonction respiratoire [8]. Vue la grande proportion des sujets présentant des symptômes respiratoires reliés au travail qu'on a évalué dans l'article 2, des tests diagnostiques tels que les mesures sériées de débits de pointe, les tests de réactivité bronchique non spécifique à la méthacholine, les tests cutanés, et les tests de provocation bronchique spécifiques (si disponibles) selon une approche par étapes (voir fig. 2) augmentent la certitude du diagnostic et permettent de différencier entre l'asthme professionnel et l'asthme exacerbé au travail.

L'incidence de l'asthme exacerbé au travail chez les travailleurs adultes asthmatiques varie entre 8.0% et 25.0% dépendamment des critères épidémiologiques utilisées [2]. Les études sur l'asthme exacerbé au travail sont réduites comparés à ceux de l'asthme professionnel, ce qui conduit à une relative incertitude quant à la définition, la prévalence, le diagnostic et la prise en charge de l'asthme exacerbé au travail. Ces études doivent être interprétées avec prudence en raison de différents critères de diagnostic, et groupes de comparaison. En effet, l'asthme exacerbé au travail est l'aggravation d'un asthme préexistant ou concomitant par des facteurs liés au milieu de travail [8].

**Figure 2.** La démarche diagnostique de l'asthme relié au travail [8]



L'AET est à considérer chez tous les individus dont l'asthme n'est pas causé par le milieu de travail, mais s'aggrave lors du travail. Cette aggravation se manifeste par une détérioration des symptômes respiratoires au travail et/ou une utilisation accrue de la médication antiasthmatique [8]. Le diagnostic différentiel avec l'asthme professionnel peut se faire en effectuant des tests de provocation spécifique (si disponibles) qui peuvent confirmer le diagnostic d'AP lorsque les résultats d'autres tests sont peu concluants [154]. Cependant ces tests doivent être effectués dans des laboratoires spécialisés avec une supervision médicale tout au long des tests. La mesure sériée des DEP est une méthode alternative utile dans l'investigation de l'ART et dans la différenciation entre l'AP et l'AET. Chez les sujets qui travaillent toujours dans leur milieu professionnel, des mesures sériées de DEP peuvent être effectuées durant deux périodes de deux semaines au et hors travail. L'ampleur de la variabilité diurne de DEP est moindre chez les sujets avec AET que chez les sujets avec AP durant les expositions professionnelles comme on a montré dans l'article 1.

L'asthme relié au travail est une maladie potentiellement évitable, et étant donné l'augmentation de son incidence, de meilleurs efforts de prévention devront être établis [155]. Pour Les travailleurs qui sont exposés à des agents sensibilisants ou des concentrations incontrôlables d'irritants, il a été recommandé [8] des mesures de prévention primaire en contrôlant l'exposition professionnelle soit par le retrait de l'agent, sa substitution, la modification du processus, l'utilisation des appareils de protection respiratoire, et l'amélioration de la ventilation. En concentrant les efforts sur des industries spécifiques au sein des secteurs des services et de la fabrication avec un risque élevé d'asthme relié au travail et des symptômes respiratoires reliés au travail, une grande proportion de cas pourrait être évitée [13]. La prévention secondaire pourrait être orientée

vers l'éducation des professionnels de santé pour être plus conscients de l'asthme relié au travail, et de la population qui est le plus à risque.

Des études sur l'asthme exacerbé au travail sont encore indispensables pour mieux caractériser cette population afin d'aider les cliniciens à mieux diagnostiquer cette condition sans recours aux tests de provocation bronchique spécifiques ce qui serait très utile dans la plupart des centres. Aussi un suivi à long terme pour les patients ayant l'AET et des SRT est nécessaire pour confirmer si ces sujets qui restent exposés au travail auront plus d'exacerbations de leur asthme ou de leurs symptômes, plus d'incapacité de travailler et plus de recours aux ressources de santé que les sujets ayant l'AP qui sont retirés de l'exposition, ceci pourrait conduire à une manière différente de gérer et d'indemniser ces travailleurs. En parallèle, l'évaluation économique aidera à trouver l'approche la plus rentable pour ces cas. De même, une comparaison de l'incidence de l'AP et de l'AET dans les secteurs les plus à risque avant et après l'implantation des mesures de contrôle de l'environnement de travail, pour identifier les mesures les plus efficaces pour la protection de la santé des travailleurs est nécessaire. De grands progrès ont été réalisés, mais il reste encore beaucoup à faire et à comprendre avant d'assurer aussi parfaitement que possible la santé des travailleurs.

## **Bibliographie**

## Références

1. Health, N.I.o., *Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI - WHO.* . 2006
2. Bernstein IL, C.-Y.M., Malo JL, Bernstein D, *Asthma in the Workplace.* . Third ed. 2006.
3. Karol, M.H., et al., *Predictive value of airways hyperresponsiveness and circulating IgE for identifying types of responses to toluene diisocyanate inhalation challenge.* Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(3 Pt 1): p. 611-5.
4. Banks, D.E., et al., *Role of inhalation challenge testing in the diagnosis of isocyanate-induced asthma.* Chest, 1989. **95**(2): p. 414-23.
5. Tarlo, S.M., et al., *Asthmatic subjects symptomatically worse at work: prevalence and characterization among a general asthma clinic population.* Chest, 2000. **118**(5): p. 1309-14.
6. Vandenas, O. and J.L. Malo, *Definitions and types of work-related asthma: a nosological approach.* Eur Respir J, 2003. **21**(4): p. 706-12.
7. Larbanois A, J.J., Delwiche JP, Vandenas O, *Socioeconomic outcome of subjects experiencing asthma symptoms at work.* Eur Respir J 2002. **19**(6): p. 1107-1113.
8. Tarlo, S.M., et al., *Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement.* Chest, 2008. **134**(3 Suppl): p. 1S-41S.
9. Jajosky, R.A., et al., *Surveillance of work-related asthma in selected U.S. states using surveillance guidelines for state health departments--California, Massachusetts, Michigan, and New Jersey, 1993-1995.* MMWR CDC Surveill Summ, 1999. **48**(3): p. 1-20.
10. Janson, C., et al., *The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? European Community Respiratory Health Survey II.* Eur Respir J, 2001. **18**(3): p. 598-611.
11. Association, C.L., *Respiratory Disease in Canada*, H. Canada, Editor. 2001.
12. Sears, M.R., et al., *Comparison of reported prevalences of recent asthma in longitudinal and cross-sectional studies.* Eur Respir J, 1997. **10**(1): p. 51-4.
13. Goe, S.K., et al., *A descriptive study of work aggravated asthma.* Occup Environ Med, 2004. **61**(6): p. 512-7.

14. Blanc, P.D. and K. Toren, *How much adult asthma can be attributed to occupational factors?* Am J Med, 1999. **107**(6): p. 580-7.
15. Blanc, P.D., et al., *Occupational asthma in a community-based survey of adult asthma.* Chest, 1996. **109**(3 Suppl): p. 56S-57S.
16. Johnson, A.R., et al., *Occupational asthma in adults in six Canadian communities.* Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(6): p. 2058-62.
17. Lagier, F., A. Cartier, and J.L. Malo, [*Medico-legal statistics on occupational asthma in Quebec between 1986 and 1988*]. Rev Mal Respir, 1990. **7**(4): p. 337-41.
18. Tarlo, S.M., et al., *A workers' compensation claim population for occupational asthma. Comparison of subgroups.* Chest, 1995. **107**(3): p. 634-41.
19. Saarinen, K., et al., *Prevalence of work-aggravated symptoms in clinically established asthma.* Eur Respir J, 2003. **22**(2): p. 305-9.
20. Henneberger, P.K., et al., *The frequency of workplace exacerbation among health maintenance organisation members with asthma.* Occup Environ Med, 2006. **63**(8): p. 551-7.
21. Kaliner, M.A., *Human nasal respiratory secretions and host defense.* Am Rev Respir Dis, 1991. **144**(3 Pt 2): p. S52-6.
22. Macklem, P.T., *Mechanical factors determining maximum bronchoconstriction.* Eur Respir J Suppl, 1989. **6**: p. 516s-519s.
23. Maghni, K., et al., *Airway inflammation after cessation of exposure to agents causing occupational asthma.* Am J Respir Crit Care Med, 2004. **169**(3): p. 367-72.
24. Saetta, M., et al., *Effect of cessation of exposure to toluene diisocyanate (TDI) on bronchial mucosa of subjects with TDI-induced asthma.* Am Rev Respir Dis, 1992. **145**(1): p. 169-74.
25. Chan-Yeung, M., *Occupational asthma.* Environ Health Perspect, 1995. **103 Suppl 6**: p. 249-52.
26. Venables, K.M. and M. Chan-Yeung, *Occupational asthma.* Lancet, 1997. **349**(9063): p. 1465-9.
27. Allard, C., et al., *Occupational asthma due to various agents. Absence of clinical and functional improvement at an interval of four or more years after cessation of exposure.* Chest, 1989. **96**(5): p. 1046-9.



28. Mapp, C.E., et al., *Persistent asthma due to isocyanates. A follow-up study of subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate (TDI)*. Am Rev Respir Dis, 1988. **137**(6): p. 1326-9.
29. Malo, J.L., et al., *Influence of inhaled steroids on recovery from occupational asthma after cessation of exposure: an 18-month double-blind crossover study*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. **153**(3): p. 953-60.
30. Chan-Yeung, M., *Assessment of asthma in the workplace. ACCP consensus statement. American College of Chest Physicians*. Chest, 1995. **108**(4): p. 1084-117.
31. Lemiere, C., et al., *Diagnosing occupational asthma: use of induced sputum*. Eur Respir J, 1999. **13**(3): p. 482-8.
32. Lemiere, C., et al., *Airway inflammation and functional changes after exposure to different concentrations of isocyanates*. J Allergy Clin Immunol, 2002. **110**(4): p. 641-6.
33. Lemiere, C., et al., *Changes in sputum cell counts after exposure to occupational agents: what do they mean?* J Allergy Clin Immunol, 2001. **107**(6): p. 1063-8.
34. Lemiere, C., et al., *Characterization of airway inflammation after repeated exposures to occupational agents*. J Allergy Clin Immunol, 2000. **106**(6): p. 1163-70.
35. Holgate, S., Busse, WW, ed. *Inflammatory Mechanisms in Asthma*. 1998.
36. Anees, W., et al., *Occupational asthma due to low molecular weight agents: eosinophilic and non-eosinophilic variants*. Thorax, 2002. **57**(3): p. 231-6.
37. Girard, F., et al., *An effective strategy for diagnosing occupational asthma: use of induced sputum*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **170**(8): p. 845-50.
38. Levy, M.L., et al., *International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care*. Prim Care Respir J, 2006. **15**(1): p. 20-34.
39. Moscato, G., J.L. Malo, and D. Bernstein, *Diagnosing occupational asthma: how, how much, how far?* Eur Respir J, 2003. **21**(5): p. 879-85.
40. Vandenplas, O., et al., *What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma?* Eur Respir J, 2005. **26**(6): p. 1056-63.

41. Malo, J.L., et al., *Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma?* Am Rev Respir Dis, 1991. **143**(3): p. 528-32.
42. Henneberger, P.K., et al., *Work-related exacerbation of asthma.* Int J Occup Environ Health, 2002. **8**(4): p. 291-6.
43. Borg, G.A., *Psychophysical bases of perceived exertion.* Med Sci Sports Exerc, 1982. **14**(5): p. 377-81.
44. Perrin, L.F., et al., *Reproducibility of skin tests. A comparative study of the Pepys prick test and the Morrow-Brown needle and their correlation with the serum IgE level.* Clin Allergy, 1984. **14**(6): p. 581-8.
45. Moscato, G., L. Perfetti, and E. Galdi, *Clinical evaluation of occupational asthma.* Monaldi Arch Chest Dis, 1997. **52**(5): p. 469-73.
46. Bernstein, I., *Proceedings of the task force on guidelines for standardizing old and new technologies used for the diagnosis and treatment of allergic diseases.* J. Allergy Clin Immunol 1988. **82**: p. 488-499.
47. Hamilton, R.G. and N.F. Adkinson, Jr., *Diagnosis of natural rubber latex allergy: multicenter latex skin testing efficacy study. Multicenter Latex Skin Testing Study Task Force.* J Allergy Clin Immunol, 1998. **102**(3): p. 482-90.
48. Malo, J.L. and M. Chan-Yeung, *Occupational asthma.* J Allergy Clin Immunol, 2001. **108**(3): p. 317-28.
49. Bernstein, J.A., et al., *A cross-sectional survey of sensitization to Aspergillus oryzae-derived lactase in pharmaceutical workers.* J Allergy Clin Immunol, 1999. **103**(6): p. 1153-7.
50. Vandenplas, O., et al., *Occupational asthma in symptomatic workers exposed to natural rubber latex: evaluation of diagnostic procedures.* J Allergy Clin Immunol, 2001. **107**(3): p. 542-7.
51. Chan-Yeung, M., et al., *A respiratory survey of cedar mill workers. I. Prevalence of symptoms and pulmonary function abnormalities.* J Occup Med, 1978. **20**(5): p. 323-7.
52. Bardy, J.D., et al., *Occupational asthma and IgE sensitization in a pharmaceutical company processing psyllium.* Am Rev Respir Dis, 1987. **135**(5): p. 1033-8.
53. Burge, P.S., *Single and serial measurements of lung function in the diagnosis of occupational asthma.* Eur J Respir Dis Suppl, 1982. **123**: p. 47-59.

54. Quackenboss, J.J., M.D. Lebowitz, and M. Krzyzanowski, *The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rates. Relationship to symptoms and respiratory disease.* Am Rev Respir Dis, 1991. **143**(2): p. 323-30.
55. Hetzel, M.R. and T.J. Clark, *Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate.* Thorax, 1980. **35**(10): p. 732-8.
56. Kimmel, S.R., *Use of the peak flow meter in office practice.* Am Fam Physician, 1986. **34**(6): p. 107-11.
57. Murray, A.B., et al., *Assessing severity of asthma with Wright peak-flow meter.* Lancet, 1977. **1**(8013): p. 708.
58. Burge, P.S., I.M. O'Brien, and M.G. Harries, *Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to isocyanates.* Thorax, 1979. **34**(3): p. 317-23.
59. Malo, J.L., et al., *How many times per day should peak expiratory flow rates be assessed when investigating occupational asthma?* Thorax, 1993. **48**(12): p. 1211-7.
60. Gannon, P.F., et al., *Effect of the number of peak expiratory flow readings per day on the estimation of diurnal variation.* Thorax, 1998. **53**(9): p. 790-2.
61. Cote, J., S. Kennedy, and M. Chan-Yeung, *Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma.* J Allergy Clin Immunol, 1990. **85**(3): p. 592-8.
62. O'Brien C, B.P., Nicholson C, Burge PS, *Pattern of peak expiratory low response to upper respiratory tract infections in asthmatics.* . Eur J Respir, 1995. **19**: p. 272.
63. Venables, K.M., et al., *Pseudo-occupational asthma.* Thorax, 1989. **44**(9): p. 760-1.
64. Perrin, B., et al., *Occupational asthma: validity of monitoring of peak expiratory flow rates and non-allergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenge.* Eur Respir J, 1992. **5**(1): p. 40-8.
65. Cote, J., S. Kennedy, and M. Chan-Yeung, *Quantitative versus qualitative analysis of peak expiratory flow in occupational asthma.* Thorax, 1993. **48**(1): p. 48-51.
66. Liss, G.M. and S.M. Tarlo, *Peak expiratory flow rates in possible occupational asthma.* Chest, 1991. **100**(1): p. 63-9.

67. Gannon, P.F., et al., *Development of OASYS-2: a system for the analysis of serial measurement of peak expiratory flow in workers with suspected occupational asthma*. Thorax, 1996. **51**(5): p. 484-9.
68. Baldwin, D.R., et al., *Interpretation of occupational peak flow records: level of agreement between expert clinicians and Oasys-2*. Thorax, 2002. **57**(10): p. 860-4.
69. Burge, P.S., et al., *Development of an expert system for the interpretation of serial peak expiratory flow measurements in the diagnosis of occupational asthma*. Midlands Thoracic Society Research Group. Occup Environ Med, 1999. **56**(11): p. 758-64.
70. Henneberger, P.K., et al., *The use of portable peak flowmeters in the surveillance of occupational asthma*. Chest, 1991. **100**(6): p. 1515-21.
71. Quirce, S., et al., *Peak expiratory flow monitoring is not a reliable method for establishing the diagnosis of occupational asthma*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**(3): p. 1100-2.
72. Woolcock, A.J., et al., *Prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in a rural adult population*. Thorax, 1987. **42**(5): p. 361-8.
73. Cockcroft, D.W., et al., *Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey*. Clin Allergy, 1977. **7**(3): p. 235-43.
74. Juniper, E.F., P.A. Frith, and F.E. Hargreave, *Airway responsiveness to histamine and methacholine: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma*. Thorax, 1981. **36**(8): p. 575-9.
75. Cockcroft, D.W., et al., *Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students*. J Allergy Clin Immunol, 1992. **89**(1 Pt 1): p. 23-30.
76. James, A. and G. Ryan, *Testing airway responsiveness using inhaled methacholine or histamine*. Respiriology, 1997. **2**(2): p. 97-105.
77. Empey, D.W., et al., *Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection*. Am Rev Respir Dis, 1976. **113**(2): p. 131-9.
78. Cartier, A., J. L'Archeveque, and J.L. Malo, *Exposure to a sensitizing occupational agent can cause a long-lasting increase in bronchial responsiveness to histamine in the absence of significant changes in airway caliber*. J Allergy Clin Immunol, 1986. **78**(6): p. 1185-9.

79. Currie, G.P., S.J. Fowler, and B.J. Lipworth, *Dose response of inhaled corticosteroids on bronchial hyperresponsiveness: a meta-analysis*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003. **90**(2): p. 194-8.
80. Hunter, C.J., et al., *A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma*. *Chest*, 2002. **121**(4): p. 1051-7.
81. Yacoub, M.R., et al., *Usefulness of induced sputum in investigating occupational asthma with normal responsiveness to methacholine: a case report*. *J Allergy Clin Immunol*, 2008. **122**(4): p. 831-2.
82. Tarlo, S.M. and J.L. Malo, *An ATS/ERS report: 100 key questions and needs in occupational asthma*. *Eur Respir J*, 2006. **27**(3): p. 607-14.
83. Chan-Yeung, M., et al., *Proceedings of the first Jack Pepys Occupational Asthma Symposium*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. **167**(3): p. 450-71.
84. Banks, D.E., et al., *Absence of hyperresponsiveness to methacholine in a worker with methylene diphenyl diisocyanate (MDI)-induced asthma*. *Chest*, 1986. **89**(3): p. 389-93.
85. Hargreave, F.E., E.H. Ramsdale, and S.O. Pugsley, *Occupational asthma without bronchial hyperresponsiveness*. *Am Rev Respir Dis*, 1984. **130**(3): p. 513-5.
86. Gong, H., Jr., M.S. McManus, and W.S. Linn, *Attenuated response to repeated daily ozone exposures in asthmatic subjects*. *Arch Environ Health*, 1997. **52**(1): p. 34-41.
87. Cartier, A., *Definition and diagnosis of occupational asthma*. *Eur Respir J*, 1994. **7**(1): p. 153-60.
88. Vandenplas, O., et al., *Response to isocyanates: effect of concentration, duration of exposure, and dose*. *Am Rev Respir Dis*, 1993. **147**(5): p. 1287-90.
89. Pepys, J. and B.J. Hutchcroft, *Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma*. *Am Rev Respir Dis*, 1975. **112**(6): p. 829-59.
90. Vandenplas, O. and J.L. Malo, *Inhalation challenges with agents causing occupational asthma*. *Eur Respir J*, 1997. **10**(11): p. 2612-29.
91. Vandenplas, O., et al., *Closed-circuit methodology for inhalation challenge tests with isocyanates*. *Am Rev Respir Dis*, 1992. **145**(3): p. 582-7.
92. Beach, J., et al., *Diagnosis and management of work-related asthma*. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*, 2005(129): p. 1-8.

93. Pelissier, S., et al., *Outcome of subjects diagnosed with occupational asthma and work-aggravated asthma after removal from exposure.* J Occup Environ Med, 2006. **48**(7): p. 656-9.
94. Ortega, H.G., et al., *Use of specific inhalation challenge in the evaluation of workers at risk for occupational asthma: a survey of pulmonary, allergy, and occupational medicine residency training programs in the United States and Canada.* Chest, 2002. **121**(4): p. 1323-8.
95. Schwaiblmair, M., C. Vogelmeier, and G. Fruhmann, *Occupational asthma in hairdressers: results of inhalation tests with bleaching powder.* Int Arch Occup Environ Health, 1997. **70**(6): p. 419-23.
96. Lemiere, C., et al., *Closed-circuit apparatus for specific inhalation challenges with an occupational agent, formaldehyde, in vapor form.* Chest, 1996. **109**(6): p. 1631-5.
97. Tarlo, S.M., *Laboratory challenge testing for occupational asthma.* J Allergy Clin Immunol, 2003. **111**(4): p. 692-4.
98. Lemiere, C., et al., *Outcome of specific bronchial responsiveness to occupational agents after removal from exposure.* Am J Respir Crit Care Med, 1996. **154**(2 Pt 1): p. 329-33.
99. Vandenplas, O., et al., *Increase in non-specific bronchial hyperresponsiveness as an early marker of bronchial response to occupational agents during specific*
100. Pizzichini, E., et al., *Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements.* Am J Respir Crit Care Med, 1996. **154**(2 Pt 1): p. 308-17.
101. Alvarez, M.J., et al., *Oilseed rape flour: another allergen causing occupational asthma among farmers.* Allergy, 2001. **56**(2): p. 185-8.
102. Maestrelli, P., et al., *Sputum eosinophilia after asthmatic responses induced by isocyanates in sensitized subjects.* Clin Exp Allergy, 1994. **24**(1): p. 29-34.
103. Obata, H., et al., *Sputum eosinophils and exhaled nitric oxide during late asthmatic reaction in patients with western red cedar asthma.* Eur Respir J, 1999. **13**(3): p. 489-95.
104. Quirce, S., et al., *Occupational asthma caused by exposure to cyanoacrylate.* Allergy, 2001. **56**(5): p. 446-9.

105. Leigh, R. and F.E. Hargreave, *Occupational neutrophilic asthma*. Can Respir J, 1999. **6**(2): p. 194-6.
106. Park, H.S., et al., *Neutrophil infiltration and release of IL-8 in airway mucosa from subjects with grain dust-induced occupational asthma*. Clin Exp Allergy, 1998. **28**(6): p. 724-30.
107. Nightingale, J.A., D.F. Rogers, and P.J. Barnes, *Effect of repeated sputum induction on cell counts in normal volunteers*. Thorax, 1998. **53**(2): p. 87-90.
108. Nightingale, J.A., D.F. Rogers, and P.J. Barnes, *Effect of inhaled ozone on exhaled nitric oxide, pulmonary function, and induced sputum in normal and asthmatic subjects*. Thorax, 1999. **54**(12): p. 1061-9.
109. Larsson, B.M., et al., *Airways inflammation after exposure in a swine confinement building during cleaning procedure*. Am J Ind Med, 2002. **41**(4): p. 250-8.
110. Park, H.S., et al., *Grain dust induces IL-8 production from bronchial epithelial cells: effect on neutrophil recruitment*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2000. **84**(6): p. 623-7.
111. Bult, H., et al., *Nitric oxide as an inhibitory non-adrenergic non-cholinergic neurotransmitter*. Nature, 1990. **345**(6273): p. 346-7.
112. Warner, R.L., et al., *Lung sources and cytokine requirements for in vivo expression of inducible nitric oxide synthase*. Am J Respir Cell Mol Biol, 1995. **12**(6): p. 649-61.
113. Yan, Z.Q., et al., *Induction of nitric oxide synthase in a model of allergic occupational asthma*. Allergy, 1995. **50**(9): p. 760-4.
114. Goldman, D., et al., *Expression of inducible nitric oxide synthase in rat pulmonary Cryptococcus neoformans granulomas*. Am J Pathol, 1996. **148**(4): p. 1275-82.
115. Kharitonov, S.A., et al., *Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients*. Lancet, 1994. **343**(8890): p. 133-5.
116. Kharitonov, S.A., et al., *Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **151**(6): p. 1889-93.
117. Kharitonov, S.A. and P.J. Barnes, *Does exhaled nitric oxide reflect asthma control? Yes, it does!* Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(5): p. 727-8.

118. Payne, D.N., et al., *Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(8 Pt 1): p. 1376-81.
119. Kharitonov, S.A., et al., *Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children*. Eur Respir J, 2003. **21**(3): p. 433-8.
120. Verleden, G.M., et al., *The effect of cigarette smoking on exhaled nitric oxide in mild steroid-naïve asthmatics*. Chest, 1999. **116**(1): p. 59-64.
121. Kharitonov, S.A., D.H. Yates, and P.J. Barnes, *Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. **153**(1): p. 454-7.
122. Yates, D.H., et al., *The effect of alcohol ingestion on exhaled nitric oxide*. Eur Respir J, 1996. **9**(6): p. 1130-3.
123. Henriksen, A.H., et al., *Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness*. Eur Respir J, 1999. **13**(2): p. 301-6.
124. Jatakanon, A., et al., *Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma*. Thorax, 1998. **53**(2): p. 91-5.
125. Piacentini, G.L., et al., *Exhaled nitric oxide and sputum eosinophil markers of inflammation in asthmatic children*. Eur Respir J, 1999. **13**(6): p. 1386-90.
126. Berlyne, G.S., et al., *A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation*. J Allergy Clin Immunol, 2000. **106**(4): p. 638-44.
127. Lemiere, C., et al., *Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic phenotypes*. J Allergy Clin Immunol, 2006. **118**(5): p. 1033-9.
128. Ferrazzoni, S., et al., *Exhaled nitric oxide and breath condensate pH in asthmatic reactions induced by isocyanates*. Chest, 2009. **136**(1): p. 155-62.
129. Adishes, L.A., et al., *Exhaled and nasal nitric oxide is increased in laboratory animal allergy*. Clin Exp Allergy, 1998. **28**(7): p. 876-80.
130. Baur, X. and L. Barbinova, *Latex allergen exposure increases exhaled nitric oxide in symptomatic healthcare workers*. Eur Respir J, 2005. **25**(2): p. 309-16.



131. Tan, K., et al., *Nasal and exhaled nitric oxide in response to occupational latex exposure*. Allergy, 2001. **56**(7): p. 627-32.
132. Piipari, R., et al., *Exhaled nitric oxide in specific challenge tests to assess occupational asthma*. Eur Respir J, 2002. **20**(6): p. 1532-7.
133. Kharitonov, S.A., et al., *Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **151**(6): p. 1894-9.
134. Swierczynska-Machura, D., et al., *Exhaled nitric oxide levels after specific inhaled challenge test in subjects with diagnosed occupational asthma*. Int J Occup Med Environ Health, 2008. **21**(3): p. 219-25.
135. Fletcher, A.M., et al., *Characteristics of patients with work-related asthma seen in the New York State Occupational Health Clinics*. J Occup Environ Med, 2006. **48**(11): p. 1203-11.
136. Jaakkola, J.J. and M.S. Jaakkola, *Professional cleaning and asthma*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2006. **6**(2): p. 85-90.
137. Medina-Ramon, M., et al., *Short-term respiratory effects of cleaning exposures in female domestic cleaners*. Eur Respir J, 2006. **27**(6): p. 1196-203.
138. Tarlo, S.M., et al., *Canadian Thoracic Society guidelines for occupational asthma*. Can Respir J, 1998. **5**(4): p. 289-300.
139. Balmes, J., et al., *American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(5): p. 787-97.
140. Sama, S.R., et al., *Case-by-case assessment of adult-onset asthma attributable to occupational exposures among members of a health maintenance organization*. J Occup Environ Med, 2006. **48**(4): p. 400-7.
141. Bolen AR, H.P., Liang X, et al., *The validation of work-related self-reported asthma exacerbation*. Occup Environ Med, 2007. **64**: p. 343-348.
142. Aaron, S.D., et al., *Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults*. CMAJ, 2008. **179**(11): p. 1121-31.
143. Liss, G.M. and S.M. Tarlo, *Work related asthma*. Occup Environ Med, 2002. **59**(8): p. 503-4.

144. Venables, K.M., et al., *Occupational asthma in a steel coating plant*. Br J Ind Med, 1985. **42**(8): p. 517-24.
145. Merget, R., et al., *Outcome of occupational asthma due to platinum salts after transferral to low-exposure areas*. Int Arch Occup Environ Health, 1999. **72**(1): p. 33-9.
146. Gannon, P.F., et al., *Health, employment, and financial outcomes in workers with occupational asthma*. Br J Ind Med, 1993. **50**(6): p. 491-6.
147. Malo, J.L. and H. Ghezzi, *Recovery of methacholine responsiveness after end of exposure in occupational asthma*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **169**(12): p. 1304-7.
148. Paggiaro, P.L., et al., *Follow-up study of patients with respiratory disease due to toluene diisocyanate (TDI)*. Clin Allergy, 1984. **14**(5): p. 463-9.
149. Cote, J., S. Kennedy, and M. Chan-Yeung, *Outcome of patients with cedar asthma with continuous exposure*. Am Rev Respir Dis, 1990. **141**(2): p. 373-6.
150. Malo, J.L., et al., *Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma*. Eur Respir J, 1997. **10**(7): p. 1513-5.
151. Gautrin, D., et al., *Natural history of sensitization, symptoms and occupational diseases in apprentices exposed to laboratory animals*. Eur Respir J, 2001. **17**(5): p. 904-8.
152. Bousquet, J., P. Van Cauwenberge, and N. Khaltaev, *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2001. **108**(5 Suppl): p. S147-334.
153. Lemiere, C., et al., *Persistent specific bronchial reactivity to occupational agents in workers with normal nonspecific bronchial reactivity*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(3 Pt 1): p. 976-80.
154. Mapp, C.E., et al., *Occupational asthma*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **172**(3): p. 280-305.
155. Moscato, G. and C. Rampulla, *Costs of occupational asthma and of occupational chronic obstructive pulmonary disease*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2003. **3**(2): p. 109-14.

