



Université de Montréal

# **Prévention de l'asthme professionnel. Nouvelles perspectives**

Par Jacques-André Pralong

Département de santé environnementale et santé au travail

École de santé publique

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine  
en vue de l'obtention du grade de maîtrise  
en santé environnementale et santé au travail  
option recherche

Juin 2012

© Jacques-André Pralong, 2012

Université de Montréal  
Faculté de Médecine

Ce mémoire intitulé :  
Prévention de l'asthme professionnel. Nouvelles perspectives

présenté par :  
Jacques-André Pralong

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Audrey Smargiassi, présidente-rapporteuse  
Louise De Guire, membre du jury  
Manon Labrecque, directrice de recherche  
Michel Gérin, co-directeur de recherche

## Résumé

L'asthme professionnel est une maladie fréquente, qui coûte cher, qui touche des travailleurs jeunes, dont le diagnostic est difficile et avec d'importantes conséquences socio-économiques. La prévention occupe une place centrale dans la gestion de l'asthme professionnel, d'un point de vue de santé publique.

Ce mémoire de maîtrise présente trois articles rapportant des développements récents en matière de prévention de l'asthme professionnel. Tout d'abord, une revue de la littérature sur les agents sensibilisants de bas poids moléculaire dans l'asthme professionnel entre 2000 et 2010 recense 41 nouveaux agents et insiste sur l'importance de mettre à jour régulièrement les bases de données afin d'améliorer la prévention primaire. Ensuite, basé sur un cas clinique, la deuxième publication présente l'utilité potentielle du modèle d'analyse de risque QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) dans le processus diagnostique de l'asthme professionnel, notamment lors d'une exposition multiple à des agents sensibilisants. Enfin, le troisième article présente la performance en milieu clinique du premier questionnaire de dépistage spécifique à l'asthme professionnel. Un modèle simple associant 8 items du questionnaire, l'âge des travailleurs et leur durée d'exposition professionnelle permet de discriminer 80% des 169 sujets adressés pour suspicion d'asthme professionnel. Un tel modèle pourrait être intégré dans les programmes de surveillance médicale qui constituent la base de la prévention secondaire.

Ces trois publications insistent sur les possibilités d'explorer de nouveaux outils préventifs dans le domaine de l'asthme professionnel, outils qui ouvrent des perspectives de développements futurs dont les implications cliniques et socio-économiques peuvent être importantes.

Mots-clés : asthme professionnel, prévention, pronostic

## Abstract

Occupational asthma is a common disease, which affects young workers and is difficult to diagnose. It is a major financial burden and has important socioeconomic consequences. Prevention is central in the management of occupational asthma, in terms of public health.

This thesis presents three articles reporting on recent developments in the prevention of occupational asthma. First, a review of the literature on sensitizing low-molecular-weight agents in occupational asthma between 2000 and 2010 reports 41 new agents and emphasizes the importance of regularly updating databases to improve primary prevention. Then, based on a clinical case, the second publication presents the potential utility of the model of risk analysis QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) in the diagnostic workup for occupational asthma, especially in the case of multiple exposure to sensitizing agents. The third article presents the clinical performance of the first screening questionnaire specific to occupational asthma. A simple model consisting of 8 items of the questionnaire, age and exposure duration could discriminate 80% of the 169 subjects with and without OA in a clinical setting. Such a model could be integrated into medical surveillance programs, which are the basis of secondary prevention.

These three publications emphasize the possibilities to explore new prevention tools in the field of occupational asthma, tools that provide opportunities for future developments, which could have major clinical and socio-economic implications.

Key words: occupational asthma, prevention, prognosis

## Table des matières

|  |       |
|--|-------|
| 1. Introduction  | p. 1  |
| a. Tests diagnostiques   | p. 1  |
| b. Facteurs pronostiques   | p. 3  |
| c. Prévention de l'asthme professionnel  | p. 4  |
| d. Objectifs   | p. 11 |
| 2. Article N°1: <i>Occupational Asthma: New Low-Molecular-Weight Causal Agents, 2000-2010</i>              | p. 13 |
| 3. Article N°2: <i>Is there a Place for a Computer based Asthma Prediction Model in Clinical Practice?</i> | p. 35 |
| 4. Article N°3: <i>Screening for Occupational Asthma using a self-administered Questionnaire</i>           | p. 40 |
| 5. Discussion  | p. 56 |
| 6. Conclusion  | p. 59 |
| 7. Sources documentaires   | p. 60 |

## Liste des sigles et des abréviations

AP = Asthme professionnel

BPM = Bas poids moléculaire

HPM = Haut poids moléculaire

IgE = Immunoglobuline E

kDa = Kilo Dalton

OR = Odds ratio

QSAR = Quantitative structure-activity relationship

ROC = Receiver operating characteristic

TPS = Test de provocation spécifique

VEMS = Volume expiratoire maximal en une seconde

*A Noah et Andréa*



## Remerciements

Merci à...

Manon, Michel

Thierry, Brigitta,

André, Olivier, Catherine, Eva, Denyse, Martin, Raymond

Jocelyne, Guylaine, Jocelyne

Grégory, Véronique, Mélanie, Carlo, Khadije, Annick, Maxine, Karine, Ariane, Ranya,

Amanda, Rima, Emilie, Barbara, Guillaume, Chantal

Stefania, Nicola

Deux années qui ont changé ma vie professionnelle et personnelle... je n'oublierai pas...

# 1. Introduction

Décrit pour la première fois dans les années 20 [1], l'asthme professionnel (AP) est une des maladies respiratoires professionnelles les plus fréquentes. En Europe et en Amérique du Nord, sa prévalence varie entre 10 et 16% de tous les nouveaux cas d'asthme diagnostiqués chez l'adulte [2-5] et son incidence annuelle est estimée entre 22 et 40 nouveaux cas par million de travailleurs actifs [6]. La moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 40 ans et les coûts engendrés par la maladie sont très élevés. En effet, Ayres et collaborateurs ont estimé les coûts totaux sur l'ensemble de la vie pour tous les cas d'AP diagnostiqués en 2003 au Royaume-Uni entre 110 et 175 millions \$ CAN [7]. Au Québec, les coûts directs médians pour chaque cas d'AP diagnostiqué sont de 61 300 \$ CAN [8]. L'AP est une maladie touchant les voies aériennes et associant à des degrés variables une obstruction réversible du débit aérien, une inflammation et une hyperréactivité bronchique [9]. Plus de 400 agents sensibilisants sont rapportés dans la littérature comme causes d'AP, agents qui sont classiquement répartis en 2 catégories : les agents de haut poids moléculaire (HPM) (> 10 kilo Dalton (kDa)) et comprenant essentiellement des protéines et micro-organismes et les agents de bas poids moléculaire (BPM) regroupant les agents chimiques, les métaux et les poussières de bois [10]. Ces agents sont répertoriés sur des listes régulièrement mises à jour, listes qui sont disponibles sur Internet (voir p. ex. [www.asmanet.com](http://www.asmanet.com) ou [www.asthme.csst.qc.ca](http://www.asthme.csst.qc.ca)) et qui ne cessent de croître, année après année.

## a. Tests diagnostiques

Poser le diagnostic d'AP est souvent difficile et pour y parvenir, une approche par étape est recommandée [4, 11]. Tout d'abord, il faut faire la preuve de la présence d'un asthme puis il faut démontrer le lien causal entre asthme et exposition professionnelle à un agent sensibilisant. Cette approche est basée sur les informations données par l'histoire et l'examen clinique associés à différents tests diagnostiques, incluant les tests immunologiques à la recherche d'une sensibilisation (tests cutanés et

dosage sanguin des IgE spécifiques), la spirométrie à la recherche d'une obstruction bronchique réversible, le monitoring du débit expiratoire de pointe à la recherche d'une variabilité liée à l'exposition professionnelle, les tests de broncho provocation non spécifique (tests à la méthacholine et à l'histamine) à la recherche d'une hyperréactivité bronchique non spécifique, l'expectoration induite (avec compte cellulaire) à la recherche d'une inflammation des voies aériennes et le test de provocation spécifique (TPS) (en laboratoire ou en usine) à la recherche d'une obstruction bronchique réversible suite à l'exposition contrôlée (pour le test réalisé en laboratoire) à l'agent sensibilisant causal, ce test étant considéré comme le test de référence [11]. Chaque test considéré individuellement présente une sensibilité et une spécificité modérées ne permettant pas de distinguer de façon définitive les sujets malades des non malades. Dans une revue systématique de la littérature sur le diagnostic et la prise en charge de l'AP publiée en 2005, les auteurs retrouvent les valeurs de sensibilité et de spécificité suivantes pour chaque test comparé au test de référence, le TPS [11] :

- Tests cutanés :
  - Agents de BPM : sensibilité : 72,9%, spécificité : 86,2%
  - Agents de HPM : sensibilité : 80,6%, spécificité : 59,6%
- Dosage sanguin des IgE spécifiques:
  - Agents de BPM : sensibilité : 31,2%, spécificité : 88,9%
  - Agents de HPM : sensibilité : 73,7%, spécificité : 79,0%
- Monitoring du débit expiratoire de pointe : sensibilité : 63,6%, spécificité : 77,2%
- Tests de broncho provocation non spécifiques :
  - Agents de BPM : sensibilité : 66,7%, spécificité : 63,9%
  - Agents de HPM : sensibilité : 79,3%, spécificité : 51,3%

Par contre, la combinaison de ces différents tests permet d'augmenter leur performance globale, la meilleure combinaison étant un test de broncho provocation non spécifique associé à l'un ou l'autre test immunologique (tests cutanés ou dosage sanguin des IgE spécifiques) (sensibilité : 83%, spécificité : 100%) [4].

## **b. Facteurs pronostiques**

Parmi les facteurs professionnels liés à un mauvais pronostic, la littérature rapporte la durée d'exposition avec des symptômes et le fait d'être exposé à des agents de HPM [12]. Parmi les facteurs indépendants du milieu de travail, signalons des volumes pulmonaires abaissés au moment du diagnostic, la présence d'une hyperréactivité bronchique importante et la sévérité de la réponse lors du TPS en laboratoire [12]. Une exposition persistante à l'agent causal est associée à la persistance des symptômes asthmatiques et de l'hyperréactivité bronchique ainsi qu'à un déclin accéléré du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS), comparée à l'éviction complète de l'agent causal [12].

Les recommandations actuelles préconisent donc l'arrêt de l'exposition à l'agent sensibilisant, une fois le diagnostic d'AP posé [4, 12]. C'est la façon la plus efficace d'éviter la progression de la maladie. Mais l'arrêt complet de l'exposition ne permet une guérison totale (disparition des symptômes et de l'hyperréactivité bronchique) que dans un tiers des cas [12]. L'arrêt de l'exposition peut se faire par la substitution de la substance sensibilisante par une autre qui ne le serait pas (souvent impossible, p.ex. farine dans l'industrie alimentaire), par une réaffectation (soit à l'intérieur de l'entreprise soit dans une autre entreprise) ou par l'arrêt prématuré du travail (chômage, retraite anticipée). Dans leur méta analyse, Vandenas et collaborateurs montrent que la diminution de l'exposition, comparée à l'arrêt de celle-ci, offre une probabilité moindre d'amélioration des symptômes et augmente le risque d'aggravation tant des symptômes que de l'hyperréactivité bronchique (odds ratio (OR) : 10,23 et 5,65, respectivement) [13]; cette solution peut être envisagée dans certains cas, lorsque l'arrêt complet de l'exposition n'est pas possible, afin de minimiser l'impact socio-économique de l'AP.

Par contre, le retrait du milieu de travail a des conséquences importantes pour le travailleur, impliquant souvent un arrêt de travail (retraite anticipée ou chômage) et une diminution salariale [11, 14].

Par conséquent, l'AP est une maladie fréquente, qui coûte cher, qui touche des travailleurs jeunes, dont le diagnostic est difficile et avec d'importantes conséquences socioéconomiques.

### **c. Prévention de l'asthme professionnel**

La prévention occupe une place centrale dans la prise en charge de l'AP, d'un point de vue de santé publique. La prévention se divise classiquement en trois catégories en fonction du moment de l'intervention. La prévention primaire consiste à prendre les mesures nécessaires pour éviter l'exposition des travailleurs à des agents sensibilisants [15]. C'est le type de prévention idéal, car l'intervention a lieu avant que les travailleurs ne soient sensibilisés. Elle comprend notamment les mesures prises à la source (par exemple : élimination ou remplacement du sensibilisant par une autre substance, prédiction du risque de sensibilisation de nouveaux agents par des modèles d'analyse de risque), les mesures prises au niveau du lieu de travail pour diminuer l'exposition (par exemple : automatisation de certains procédés, systèmes de ventilation) et enfin les mesures prises au niveau du travailleur (par exemple : systèmes de protection individuelle, amélioration des pratiques de travail, formation et éducation) [16].

La prévention secondaire comprend des programmes de surveillance médicale afin de détecter précocement les travailleurs sensibilisés ou qui développent un AP, dans le but de les retirer du milieu de travail afin de permettre une amélioration ou une résolution de la maladie [15]. Dans le cadre de référence de l'Institut Nationale de Santé Publique du Québec, la surveillance médicale est définie comme « l'activité de dépistage appliquée de manière récurrente chez une même personne, qui doit mener à des interventions de suivi préventif » [17]. Ce document de référence décrit les caractéristiques des mesures de dépistage et de surveillance au niveau de la santé au travail.

La prévention tertiaire consiste à prendre en charge les travailleurs ayant un AP afin de minimiser les conséquences à long terme [15].

La prévention primaire, du domaine de l'hygiéniste du travail, constitue la stratégie idéale et reste le but à atteindre [12]. La prévention primaire peut avoir lieu à trois niveaux : à la source, au niveau du lieu de travail et au niveau du travailleur.

- Prévention primaire à la source

La première possibilité de prévention à la source consiste à évaluer le danger potentiel d'une nouvelle substance chimique, avant son introduction sur le milieu de travail, afin, soit d'éviter son introduction, soit de la remplacer par une autre substance non dangereuse ou soit de prendre les mesures adéquates pour contrôler l'exposition des travailleurs. Cette étape est surtout du ressort de la compagnie et plus rarement des professionnels en santé publique. Dans l'analyse de risque toxicologique, en plus des expériences sur des modèles animaux, des modèles mathématiques ont été développés afin de prédire le risque d'un composé chimique sur la santé. Parmi ces modèles, citons le modèle QSAR pour *Quantitative Structure-Activity Relationship*, et qui vise à prédire le risque toxicologique ou l'effet biologique d'une substance en se basant sur sa structure chimique. Pour ce faire, il faut connaître la structure chimique en trois dimensions du composé, connaître son ou ses effets biologiques et établir un lien, via un modèle mathématique, entre structure et activité. Plus de 5 400 articles ont été publiés sur le sujet (selon une recherche dans la base de données *Medline*). En 1976, Hansch attirait l'attention sur l'intérêt du modèle QSAR pour améliorer la compréhension des phénomènes dans le domaine de la chimie médicale [18]. Ce modèle a été étudié, validé et utilisé dans plusieurs domaines de l'analyse de risque. Par exemple, en pharmacologie, il est utilisé pour prédire quels sont les composés chimiques qui produiront un effet biologique prédéterminé [19] (par exemple pour évaluer l'efficacité d'un nouveau médicament [20]). En toxicologie, le modèle QSAR est utilisé pour prédire le risque de certains composés chimiques, par exemple dans les domaines de la toxicité d'organe, de la cancérogenèse et de la mutagenèse [21-24]. Le développement de ce modèle de risque par Agius et collaborateurs pour le cadre spécifique de l'AP permet de prédire le potentiel asthmagénique de composés chimiques organiques (composés de chaîne de carbone) de petits poids moléculaires (< 1kDa) et se base sur leur structure chimique en trois dimensions [25]. Via un modèle mathématique, il permet de calculer un index de risque (*hazard index*) (compris entre 0 et 1) pour chaque composé chimique correspondant aux critères énoncés ci-dessus. En choisissant un seuil de 0,5, la

valeur prédictive négative du modèle varie entre 91% et 100% selon la probabilité à priori. Le modèle a subi plusieurs validations externes [26, 27] et trouve son utilité sur le lieu de travail, lors de l'introduction de nouveaux composés chimiques, comme proposé par Seed et collaborateurs [28]. Il est très simple d'utilisation et il est disponible sur le site Internet de l'Université de Manchester via le lien suivant : [www.coeh.man.ac.uk/asthma/usersOnline.php](http://www.coeh.man.ac.uk/asthma/usersOnline.php). Une deuxième façon d'éviter l'exposition des travailleurs à une substance sensibilisante consiste à remplacer cette substance par une autre n'ayant aucun risque pour la santé. L'exemple le plus connu concerne le latex naturel utilisé dans les gants, notamment dans les milieux de la santé. Le latex est un sensibilisant cutané (urticaire) et respiratoire (rhinite allergique, AP) chez les professionnels de la santé, les nettoyeurs et les employés de laboratoire [29]. Le taux de sensibilisation au latex (déterminé par des tests cutanés) parmi le personnel de santé varie entre 3 et 17% [30, 31]. Le remplacement des gants en latex par des gants ne contenant pas de latex (gants en vinyle, la plupart du temps) ou des gants en latex sans poudre (diminuant l'exposition respiratoire) a permis de diminuer l'incidence annuelle des nouveaux cas d'allergie, comme le montrent plusieurs études [29, 32]. Citons également le remplacement de l'orthophthalaldéhyde, connu comme agent sensibilisant induisant de l'AP [33], par du glutaraldéhyde pour les procédés de stérilisation de certains instruments médicaux (en endoscopie notamment). Un autre moyen visant à diminuer ou éliminer l'exposition des travailleurs à un agent sensibilisant à la source consiste à modifier le processus de fabrication, par exemple en automatisant certaines étapes ou en créant des milieux clos pour éviter toute exposition avec les travailleurs. Ceci a par exemple été mis en place lors de processus utilisant les isocyanates, des robots effectuant certaines étapes habituellement dévolues aux travailleurs [34].

- Prévention primaire au niveau du lieu de travail  
Les mesures prises au niveau du lieu de travail permettent rarement de supprimer complètement l'exposition mais plutôt de la diminuer. Comme il semble exister

une relation dose-réponse entre exposition aux sensibilisants et développement de l'AP [16, 35], la diminution de l'exposition reste souhaitable dans un contexte où la suppression de l'agent sensibilisant n'est pas possible. Parmi les mesures envisageables, citons les systèmes de ventilation ou les chambres à pression négative dans les laboratoires pour réduire la concentration d'allergènes provenant des animaux [36] ainsi que l'utilisation de substances moins volatiles, notamment l'utilisation privilégiée de méthyl-diphényl diisocyanate au lieu du toluène diisocyanate plus volatil [15]. Différentes mesures au niveau de la ventilation des locaux, des procédures de nettoyages et de l'organisation du travail se sont avérées efficaces dans l'industrie du bois, dans la boulangerie et dans les salons de coiffure [16].

- Prévention primaire au niveau du travailleur

Lorsque les mesures de prévention à la source ou au niveau du lieu de travail restent insuffisantes, des mesures de prévention directement au niveau du travailleur peuvent être envisagées. Tout d'abord, les équipements de protection personnelle (masques) offrent un certain niveau de protection mais ne préviennent pas complètement la survenue de l'AP [14]. Pour cette raison, ils ne doivent constituer qu'une solution de dernier recours visant à protéger un travailleur qui n'a pas d'autre choix que d'être exposé à la substance sensibilisante et ce après que toutes les autres mesures de prévention primaire aient été envisagées, ou une solution temporaire, en attendant la mise en place de mesures plus efficaces [12]. Les systèmes de protection personnelle, de par leur protection partielle, ne constituent donc pas un premier choix préventif. De plus, la nécessité d'une utilisation prolongée les rend inconfortables et diminuent la compliance des travailleurs [37]. Parmi les autres moyens de prévention primaire au niveau du travailleur, citons l'information, l'éducation du personnel ainsi que les initiatives administratives visant des changements d'organisation du travail (par exemple : diminution du nombre de travailleurs exposés à la substance sensibilisante, diminution de la durée d'exposition à cette même substance) [15].



La prévention primaire est cependant souvent difficile à mettre en place, notamment en raison de contraintes techniques et financières avec en plus, une résistance souvent marquée tant de la part des employeurs que de celle des employés face aux mesures proposées. Le clinicien travaille le plus souvent dans le cadre de la prévention secondaire. Les programmes de surveillance médicale qui constituent la base de la prévention secondaire, associent généralement un questionnaire respiratoire, des tests immunologiques à la recherche d'une sensibilisation (tests cutanés ou dosage sanguin des IgE spécifiques) et la spirométrie.

L'efficacité des programmes de surveillance médicale de l'AP a été évaluée dans plusieurs études.

En 1998, Fisher et collaborateurs démontrèrent l'importance de la mise en place d'un programme de prévention visant à réduire l'exposition des travailleurs aux allergènes des animaux de laboratoire dans une compagnie pharmaceutique. Ce programme comprenait des aspects de prévention primaire (éducation des travailleurs, contrôles des procédures techniques et administratives, utilisation de dispositifs de protection personnels) ainsi qu'un programme de surveillance médicale [38]. Le programme de surveillance comprenait un questionnaire spécifique sur l'exposition aux animaux de laboratoire, un examen physique et le dosage sanguin des IgE spécifiques. Les travailleurs étaient évalués une première fois avant de travailler avec des animaux de laboratoire puis annuellement. Après cinq ans de suivi, la combinaison des mesures de prévention primaire et secondaire permit de réduire l'incidence des cas d'allergies (y compris les cas d'AP) liées à l'exposition aux animaux de laboratoire de 10% à 0%.

En 2001, Merget et collaborateurs rapportaient, dans une étude cas-témoins, l'efficacité d'un programme de surveillance médicale en vue de diminuer les cas d'allergies chez des travailleurs exposés à des sels de platine [39]. Les sujets bénéficiaient d'un programme incluant un questionnaire sur les symptômes, un examen clinique, une spirométrie, des tests cutanés pour les sels de platine et une mesure de l'hyperréactivité bronchique non spécifique par un test à l'histamine. Ce bilan était répété chaque six mois. Dès que les tests cutanés pour les sels de platine étaient positifs (correspondant à une sensibilisation nouvelle aux sels de platine), le travailleur sensibilisé était relocalisé en dehors de toute exposition aux sels de platine. Après un suivi de 42 mois, aucun des

14 sujets ayant présenté des tests cutanés positifs pour les sels de platine n'avait développé un AP.

En 2001, Tarlo et collaborateurs évaluèrent l'efficacité de mesures préventives (primaire et secondaire) pour diminuer les cas d'allergies chez les employés d'un hôpital universitaire exposé aux gants en latex [29]. Leur étude rétrospective examina le nombre d'employés consultant la clinique d'allergie et la clinique de médecine du travail avant 1993 et l'introduction des mesures préventives. Dès 1994, les mesures préventives suivantes ont été adoptées : en ce qui concerne la prévention primaire, des programmes d'éducation et d'information furent mis en place en 1994, l'utilité des gants fut réévaluée dans certaines situations et les gants en latex furent remplacés par d'autres gants ne contenant pas de latex en 1995. En terme de prévention secondaire, un programme de surveillance médicale fut mis en place à partir de 1994 et incluait un questionnaire médical et des tests cutanés aux extraits de latex. Le nombre de cas incidents d'allergies liés à l'exposition au latex augmenta entre 1988 (1 cas), 1993 (19 cas) et 1994 (45 cas, pic atteint probablement en raison de la mise en place du programme de dépistage). Puis, une diminution du nombre de cas incidents rapportés eut lieu jusqu'en 1999, année durant laquelle aucun cas d'allergie liée à l'exposition au latex ne fut signalé. Ce programme n'engendra aucune augmentation de coûts.

La même équipe démontra une diminution du nombre de cas incidents d'AP en Ontario après la mise en place de mesures préventives (dont le remplacement des gants en latex par d'autres ne contenant pas de latex) dès 1996 [32]. L'incidence des cas d'AP passa de 7 à 11/an entre 1992 et 1994 à 1 à 2/an entre 1997 et 1999.

L'entreprise DuPont instaura un programme de prévention de l'AP dans ses entreprises utilisant des isocyanates à travers le monde. Le programme était global et comprenait des mesures de prévention primaire (séances d'information et éducation des employés) et secondaire (questionnaire de dépistage des symptômes respiratoires, examen médical régulier, spirométrie) [40], démontrant la possibilité logistique de mise en place de tels programmes au sein d'une grande compagnie, ceci de façon coordonnée.

Tarlo et collaborateurs comparèrent l'incidence de nouveaux cas d'AP en Ontario avant et après l'introduction d'un programme de surveillance médicale pour les diisocyanates en 1983 [34]. Ce programme comprenait un questionnaire et une spirométrie; les

travailleurs répondaient au questionnaire et passaient une spirométrie avant leur engagement puis une fois chaque six mois pour le questionnaire et une fois par an pour la spirométrie. L'incidence des nouveaux cas d'AP induits par les diisocyanates entre 1980 et 1983 était de 9 à 15/an, avec une augmentation après l'introduction du programme de surveillance médicale en 1983, l'incidence passant à 55 à 58 cas/an de 1988 à 1990 puis une diminution à 19 à 20 cas/an pour la période 1992-1993. L'augmentation initiale de l'incidence après l'introduction du programme de surveillance médicale, qui pourrait être compatible avec une augmentation de la détection des cas, fut suivie par une nette diminution de cette incidence dans les dernières années de collecte des données, contrairement à l'incidence des cas d'AP causés par des agents autres que les diisocyanates pour lesquels il n'existait pas de programme de prévention et qui ont vu leur incidence stagner durant la même période.

Labrecque et collaborateurs comparèrent la sévérité de l'AP induit par les isocyanates au moment du diagnostic et deux ans plus tard chez des travailleurs participant à un programme de surveillance médicale (constitué uniquement d'un questionnaire de dépistage des symptômes d'asthme et administré sur le lieu de travail) et chez des travailleurs étant référés par leur médecin [41]. La sévérité de la maladie (évaluée par le niveau d'hyperréactivité bronchique) au moment du diagnostic était moindre chez les travailleurs participant au programme de surveillance. Après deux ans de suivi, les travailleurs participant au programme de surveillance avaient un taux de rémission plus élevé (34% contre 16% pour les travailleurs référés par leur médecin), avaient une sévérité de la maladie moindre (évaluée par le niveau d'hyperréactivité bronchique) et les coûts directs engendrés par leur diagnostic d'AP étaient également moindres (11 900 \$ CAN contre 19 600 \$ CAN).

L'efficacité des programmes de surveillance médicale permet de diminuer le temps d'exposition, d'améliorer le pronostic de l'AP et d'en diminuer le fardeau financier [12, 14].

Cependant, en prévention secondaire, il n'existe pas de mesure ni de test unique suffisamment efficace pour dépister la maladie. Notamment, aucun questionnaire respiratoire spécifique pour l'AP n'a été validé. Concernant les tests immunologiques, les preuves dans la littérature sont solides, démontrant le lien entre sensibilisation (mis

en évidence par des tests cutanés ou par un dosage sanguin des IgE spécifiques) à un agent présent sur le lieu de travail et le risque augmenté de développer un AP. La spirométrie, ainsi que ses variations potentielles en lien avec l'exposition professionnelle, bien que souvent utilisée dans les programmes de surveillance médicale, ne permet pas de confirmer ni d'infirmer le diagnostic d'AP [12]. Par contre, la combinaison de ces tests permet une augmentation de la valeur prédictive de chaque test considéré individuellement [12]. Le clinicien et l'hygiéniste du travail doivent donc se baser sur les informations fournies par plusieurs tests pour déterminer une probabilité diagnostique et décider de la conduite ultérieure (maintien dans le milieu de travail, poursuite des investigations, décision de référer à un médecin spécialiste pour expertise, etc.). Les modèles de prédiction sont des outils qui permettent de déterminer la probabilité diagnostique de la survenue de la maladie en intégrant les résultats de différents tests, en les pondérant par rapport à leur capacité à prédire le diagnostic, aidant de ce fait le professionnel à évaluer le travailleur et à déterminer la prise en charge la plus adéquate [16]. Plusieurs modèles existent pour prédire la sensibilisation de travailleurs exposés aux animaux de laboratoire et aux farines, notamment. Ces modèles se basent sur les réponses à des questions liées aux symptômes, chaque question étant pondérée, permettant de construire un score qui prédit la sensibilisation de chaque travailleur, une probabilité étant calculée pour chaque total de points. Le modèle développé par Suarhana et collaborateurs pour la sensibilisation à la farine de blé permet d'identifier correctement 69% des travailleurs exposés, dans l'échantillon de validation externe (aire sous la courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic*) : 0,69) [42]. Le modèle développé par la même équipe pour prédire la sensibilisation aux animaux de laboratoire identifie correctement 76% des travailleurs néerlandais exposés ; sa reproductibilité a également été validée dans un échantillon de travailleurs canadiens, avec des résultats similaires [43].

#### **d. Objectifs**

Nous présentons dans ce travail trois développements récents et complémentaires concernant la prévention de l'AP.

Tout d'abord, mentionnons que la prévention passe tout d'abord et avant tout par la mise à jour régulière des répertoires d'agents pouvant causer de l'AP. Le premier article de ce mémoire présente une revue de la littérature répertoriant les nouveaux agents de BPM dans l'AP entre 2000-2010. On y décrit le bilan diagnostique réalisé en intégrant ces données avec les connaissances actuelles. Le deuxième article présenté dans ce mémoire est une lettre à l'éditeur rapportant un cas clinique vu en clinique externe à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal et posant la question de l'utilité du modèle d'analyse de risque toxicologique QSAR dans la pratique clinique. Ce modèle de risque est performant en prévention primaire (cf. ci-dessus) et notre lettre à l'éditeur explore son utilité potentielle en clinique, notamment lors de situations complexes, afin d'aider le clinicien dans ses choix diagnostiques, par exemple lorsque les travailleurs sont exposés à des mélanges d'agents chimiques ou à plusieurs agents sensibilisants simultanément sur leur lieu de travail.

Enfin, le troisième article présente la performance d'un questionnaire auto-administré pour le dépistage de l'AP. En effet, le questionnaire reste un outil simple à utiliser et peu onéreux. De plus, les questionnaires font partie intégrante des programmes de surveillance médicale de l'AP ainsi que des modèles de prédiction. Par contre, il n'existe à ce jour aucun questionnaire validé dans le cadre spécifique de l'AP. L'étude évalue la performance du questionnaire auprès de 169 travailleurs adressés pour une suspicion d'AP à la clinique externe de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

Ces trois publications s'intègrent dans le contexte de la prévention tant primaire (pour la connaissance des agents) que secondaire (au niveau des programmes de surveillance médicale et au niveau des modèles de prédiction), ouvrant des perspectives de développements futurs dont les implications cliniques et pratiques peuvent être importantes.

## 2. Article N°1

### **Occupational Asthma: New Low-Molecular-Weight Causal Agents, 2000-2010**

JA Pralong<sup>1</sup>, A Cartier<sup>1</sup>, O Vandenplas<sup>2</sup> and M Labrecque<sup>1</sup>

Journal of Allergy, 2012, *Epub*

<sup>1</sup> Department of Chest Medicine, Sacré-Cœur Hospital, University of Montreal, Canada

<sup>2</sup> Department of Chest Medicine, Mont-Godinne Hospital, Université Catholique de Louvain, Yvoir, Belgium

## **Abstract**

**Background:** More than 400 agents have been documented as causing occupational asthma (OA). The list of low molecular weight (LMW) agents that have been identified as potential causes of OA is constantly expanding, emphasizing the need to continually update our knowledge by reviewing the literature.

**Objective:** The objective of this study was to identify all new LMW agents causing occupational asthma reported during the period 2000-2010.

**Methods:** A Medline search was performed using the keywords *occupational asthma, new allergens, new causes, and low molecular weight agents*.

**Results:** We found 39 publications describing 41 new LMW causal agents, which belonged to the following categories: drugs (n=12), wood dust (n=11), chemicals (n=8), metals (n=4), biocides (n=3), and miscellaneous (n=3). The diagnosis of OA was confirmed through SIC for 35 of 41 agents, peak expiratory flow monitoring for three (3) agents and the clinical history alone for three (3) agents. Immunological tests provided evidence supporting an IgE-mediated mechanism for eight (8) (20%) of the newly described agents. Increases in non-specific bronchial responsiveness and sputum eosinophils after challenge exposure to the causal agent were documented in 45/52 and 9/9 subjects on whom these tests were performed, respectively.

**Conclusion:** This article highlights the importance of being alert to the occurrence of new LMW sensitizers, which can elicit OA. The immunological mechanism is explained by a type I hypersensitivity reaction in 20% of all newly described LMW agents.

**Abstract word count:** 232

**Manuscript word count:** 3498

**Key words:** biocides, chemicals, drugs, low molecular weight agents, metals, occupational asthma, wood dust.

## **Introduction**

Occupational asthma (OA) is defined as “a disease characterized by variable airflow limitation and/or hyper-responsiveness and/or inflammation due to causes and conditions attributable to a particular occupational environment and not to stimuli encountered outside the workplace” [1]. Two types of OA are distinguished based on their appearance after a latency period or in absence of a latency period. The most frequent type, which is usually quoted as “occupational asthma”, appears after a latency period eventually leading to sensitization (either allergic or through unknown immunological mechanisms). The other category does not require a latency period and includes irritant-induced asthma or reactive airway dysfunction syndrome (RADS) which may occur after a single exposure to high concentrations of non-specific irritants [2].

The diagnosis of OA is often a challenge. A stepwise approach is required to confirm the diagnosis as recently reviewed in a consensus statement of the American College of Chest Physicians on diagnosis and management of work-related asthma [3]. This includes a thorough questionnaire on symptoms and work description, with objective confirmation of the diagnosis of asthma, either by confirming reversible airflow obstruction or by documenting increased non-specific bronchial responsiveness (although the latter may be absent if away from work). Immunological testing (such as skin prick tests, documentation of specific IgE or IgG) are useful to document sensitization but do not confirm the diagnosis of OA. Assessment of the relationship of asthma to work is done by monitoring of peak expiratory flows, methacholine or histamine inhalation challenges, sputum induction at and off work and/or by specific inhalation challenges (SIC), which are considered the reference standard where available. The description of these methods is beyond the scope of this review and the reader can refer to the book *Asthma in the workplace* published by Bernstein et al. [4] for more details.

Asthma is one of the most prevalent respiratory diseases in occupational settings. The prevalence of OA is estimated between 10 and 16% of all new adult-onset asthma [3, 5-7]. Its incidence is estimated between 22 and 40 new cases per million of active workers each year [8]. The financial burden of OA is very high. The total lifetime cost



for all new cases of OA diagnosed in 2003 in the UK was estimated to be between £70-100 million [9].

More than 400 distinct agents have been documented as causing OA [10], and their number is steadily growing with the development of industrial processes. However, knowing which agents are potential airway sensitizers is an important step for early identification of OA among asthmatic patients in order to adequately manage them and at the same time, to prevent new cases from occurring. Classically, the agents responsible for OA are divided according to their molecular weight. High molecular weight (HMW) agents (>10 kDa [11]) include animal and vegetal origin proteins and microorganisms. Low molecular weight (LMW) agents are represented by wood dust, drugs, metals and chemicals. The mechanisms leading to immunological sensitization to low molecular weight agents remain largely uncertain [12].

The objective of the present study was to review all new LMW agents causing occupational asthma with a latency period reported between 2000 and 2010. This review focused on LMW agents given that two recent reviews had already addressed the major HMW agents seen in the food and seafood industry [13, 14], and that the most recent reviews of LMW agents dated back to 2000 and 2001 [15, 16].

## **Methods**

We searched Medline for publications or abstracts in English using the keywords *occupational asthma, new allergens, new causes, and low molecular weight agents* between 2000 and 2010.

## **Results**

The bibliographic search identified 39 case reports describing 41 new LMW agents causing OA during the period 2000-2010. These agents are listed in Table 1. Among these 41 new LMW agents recognized as causing OA, twelve (12) belonged to the *Drugs* category, eleven (11) to the *Wood Dust* category, four (4) to the *Metals* category and eight (8) to the *Chemicals* category. We also found three (3) biocides, two (2) fungicides and one (1) anhydride salt classified as miscellaneous.

Most of the identified articles are case reports or short series, including a total of 62 subjects. Among these, 33 (53%) experienced concomitant rhinitis and four (4) (6%) suffered from dermatitis (urticaria or contact dermatitis).

As shown in Table 1, the diagnosis workup included monitoring of peak expiratory flow (PEF) at and off work in 29 (47%) cases, evaluation of non-specific bronchial responsiveness (NSBR) in 52 (84%) cases, determination of sensitization by skin prick tests (SPT) in 26 (42%) cases or specific immunoglobulin E (IgE) in 22 (35%) cases and specific inhalation challenges (SIC) in 48 (77%) cases.

### *Drugs*

Between 2000 and 2010, twelve (12) new drugs were found to induce OA [17-28] (Table 1), including six (6) antibiotic components: 7-aminocephalosporanic acid (7-ACSA), 7-amino-3-thiomethyl-3-cephalosporanic acid (7-TACA), cefteteram, vancomycin, colistin, and thiamphenicol. Three (15%) of these cases occurred in health care workers and 15 (75%) in pharmaceutical employees.

The diagnosis was confirmed by a positive SIC in 18 of the 19 tested subjects with early (n=10), late (n=6) and atypical (n=1) reactions and was not specified in the remaining case. The SIC was negative in one worker exposed to sevoflurane and equivocal in the same worker exposed to isoflurane. Sixteen (16) workers showed increased NSBR and five (5) had significant PEF variability at and off work. As confirmed by positive SPT and specific IgE, a type I hypersensitivity reaction explained OA in workers exposed to thiamphenicol, 7-ACSA and cefteteram.

In the case exposed to vancomycin powder [17], specific SPT and IgE were negative, but positive intradermal reaction and histamine release test suggested a direct histamine releasing effect of vancomycin instead of an IgE mediated mechanism.

While colistin is known to induce severe bronchospasm by an unknown mechanism, especially in patients with cystic fibrosis [29], Gomez-Olles et al. reported a case of OA and rhinitis due to inhalation of colistin in which the subject presented an immediate asthmatic reaction during the SIC [18], the mechanism remaining unknown since the determination of specific IgE was negative.

Park et al. described OA in two (2) workers exposed to 7-ACSA powder (an intermediate metabolite of the synthesis of ceftriaxone) [19]. Both workers developed an early asthmatic reaction when exposed to 7-ACSA but not when exposed to ceftriaxone. Only one clearly had a type I allergic reaction including a positive specific SPT, positive specific IgE antibodies and an immediate reaction during the SIC whereas the other had negative specific SPT and IgE.

Three (3) cases of OA in pharmaceutical workers exposed to thiamphenicol (a derivative of chloramphenicol) were reported, two (2) of them having presented a type I hypersensitivity reaction (positive specific SPT, positive specific IgE antibodies and an early reaction during the SIC) and the third one, probably a non-IgE mediated reaction (negative specific SPT and specific IgE antibodies and a late asthmatic reaction) [20]. Other categories of drugs were identified as being able to induce OA (Table 1).

#### *Wood Dust*

Eleven (11) new wood species have been associated with OA [30-39] (Table 1), the majority being exotic species originating from Africa, South America or Asia. The cases were reported in carpenters and wood workers. Eight (8) of the twelve (12) reported patients (67%) also had rhinitis and one (1) case had dermatitis. In all but one of the subjects, the diagnoses had been confirmed by a positive SIC with early (n=5), late (n=3) and dual (n=3) reactions. The diagnosis of the remaining case (exposed to sapele) was mainly based on history. Noticeably, the worker exposed to cedroarana had a negative methacholine test both before and after the SIC, despite an early asthmatic reaction [33]. Induced sputum analysis performed after the SIC showed an increased eosinophil count in all of the four (4) patients on whom this technique had been performed. Specific SPT were positive in four (4) out of nine (9) patients. Specific IgE antibodies were positive in four (4) of the eight (8) patients tested, confirming a type I allergic reaction for four (4) distinct wood species (cedroarana, angelim pedra, antiaris and sapele).

#### *Metals*

Four (4) metals have been reported as causal agents of OA [40-43] (Table 1). Most of the metals causing OA belong to the transitional metal series. In the first series of transitional metals, chromium, cobalt and nickel are all known to induce OA [44-49]. Belonging to the same series, manganese was shown to induce OA in a welder working in a train factory [40].

Among the second series of transitional metals, palladium is known to cause OA [50], while Merget et al. reported the first case of OA and rhinitis induced by rhodium salts [41] and confirmed by an immediate asthmatic reaction during the SIC. The positive SPT is compatible with a type I hypersensitivity reaction although no specific IgE were detected. Previous studies have shown cross-reaction between platinum salts and rhodium; even though SPT and SIC were positive for both platinum and rhodium in this case, the authors concluded the absence of cross-reactivity.

Hannu et al. reported another case of OA in a welder exposed to fumes from stellite [42] which is an alloy made of cobalt (60%), chromium (30%), tungsten and carbon. A positive SIC confirmed the diagnosis when the worker was exposed to stellite welding fumes but not when he was exposed to cobalt or chromium solutions alone.

Munoz et al. reported three (3) cases of OA induced by iron metal welding [43]. The diagnoses were confirmed by SIC, eliciting in two out of three (2/3) workers an atypical response with a rapid and persistent decline in lung function over time and in the last one, a dual response. The analysis of induced sputum revealed an increase in the neutrophil count. Air analysis during the SIC found a high number of metals and gases, none of these components (such as O<sub>3</sub> or NO<sub>2</sub>) exceeding the threshold limit values. Therefore, it is difficult to know which agent was the direct cause of OA in this precise situation.

### *Chemicals*

Among chemicals, eight (8) new agents inducing OA have been reported for the period [51-58] (Table 1). Among these, Vandenplas et al. documented a case of OA and rhinitis due to uronium salt, a compound used as a peptide coupling agent [51], ascertained by an early asthmatic reaction during the SIC and positive SPT. They also

reported three (3) other workers with skin symptoms and rhinitis, demonstrating positive SPT.

Occupational asthma was also documented with new fluxes replacing colophony in electronic settings, adipic acid and dodecanedioic acid gel [52, 53].

Hnizdo et al. reported an outbreak of OA in a chemical plant, where six (6) cases of OA and rhinitis due to 3-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole, a chemical agent used in the production of herbicides, were described [54]. The diagnoses were based on history, increased NSBR and monitoring of PEF variability at and off work.

### *Biocides*

Cases of OA to three (3) new biocides have been reported [59-61] (Table 1) in healthcare workers.

Chlorine releasing agents are often used to disinfect water in swimming pools. The role of these biocides is questioned in the pathogenesis of asthma in swimmers (both recreational and competitive) and children [62-64]. Thickett et al. published the case of two (2) lifeguards and a swimming pool instructor working in three distinct indoor swimming pools and diagnosed with OA [59]. Two (2) of them had significant PEF variability at work and the diagnosis was confirmed in all of them by either SIC to nitrogen trichloride (a compound of the chloramine family which is found in swimming pool air) in two workers or by a positive poolside challenge test. Two (2) of the workers had normal NSBR when tested. A controlled case sensitized to formaldehyde showed an early reaction when exposed to nitrogen trichloride but not when exposed to distilled water, suggesting that nitrogen trichloride could also be an irritant.

### *Miscellaneous*

Draper et al. reported two (2) cases of OA in subjects exposed to the new fungicides fluazinam and chlorothalonil [65] which induced late asthmatic reactions during the SIC.

Keskinen et al. reported a case of OA due to chlorendic anhydride (found in polyester paints) in a mechanic exposed to welding fumes [66]. Chlorendic anhydride

belongs to the anhydride group, a group containing several compounds, which can cause OA.

## **Discussion**

Forty-one (41) new LMW agents have been identified as causes of OA for the period 2000-2010 which represents a mean of four (4) new agents per year.

Ascertaining the presence of asthma through variable airway obstruction and/or increased NSBR is usually considered the first step of the diagnostic approach [3]. Such a test is preferably conducted shortly after a period of work exposure. Because of its high sensitivity, a negative test helps in ruling out the diagnosis of asthma in a symptomatic patient. Among the cases reported during the studied period, increased NSBR was documented in forty-five (45) of the fifty-two (52) subjects (87%) who completed a methacholine or histamine challenge. The NSBR test has been evaluated only before SIC in thirty-two (32) subjects and was increased in twenty-nine (29). In three (3) workers (exposed to colistin, lasamide and nitrogen trichloride), NSBR was normal before SIC, but the test had not been repeated after the positive challenge. For the remaining twenty (20) workers, the NSBR evaluation had been performed before and after SIC. Twelve (12) subjects had an increased NSBR before SIC which further increased after the challenge. Four (4) subjects had a normal NSBR before SIC and showed an increased NSBR after SIC and in the remaining four (4), the challenge failed to demonstrate NSBR both before and after SIC (in workers exposed to cedroarana, 7-TACA, nitrogen trichloride and chlorothalonil). NSBR has only been evaluated at and off work in three (3) subjects exposed to iron fumes. Of the eleven (11) workers with normal baseline NSBR, seven (7) were still being exposed at work at the time of the assessment. The remaining four (4) had already been moved to another workplace which may explain the negative result of the challenge. Among the eleven (11) workers without baseline NSBR, three (3) (exposed to 5-ASA, uronium salt and eugenol) showed increased sputum eosinophils, suggesting OA or occupational bronchitis.

Therefore, even in the absence of increased NSBR in OA, there is a necessity to continue the diagnostic workup when the history is highly suggestive of OA, especially when the worker has been removed from his job.

Among the reviewed case reports, the diagnosis of OA was confirmed objectively with SIC which is considered the reference standard in the diagnosis of sensitizer-induced OA [3, 67] for thirty-five (35) of the forty-one (41) described agents. Different types of asthmatic reactions have been described in workers exposed to LMW, isolated late (23%) or atypical (3%) reactions being more frequent when compared to HMW agents (9% and 0% respectively) [10, 68]. In this review, the SIC demonstrated an early asthmatic reaction in twenty-two (22) workers (47%), an isolated late reaction in fourteen (14) workers (30%), a dual reaction (an early followed by a late reaction) in seven (7) workers (15%) and an atypical reaction in only three (3) workers (6%). For three (3) agents (vancomycin, 3-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole and chlorendic anhydride), the diagnosis was confirmed by PEF monitoring at and off work. Overall, PEF monitoring was positive in 24/29 subjects. Serial peak expiratory flow monitoring is a simple and inexpensive way to evaluate work-related asthma with a sensitivity of 78% and a specificity of 92% when using a computer-based pattern recognition system like Oasys [69]. However, it has the disadvantage of being effort dependent, requiring careful supervision and collaboration of the worker. In the three (3) remaining agents (sapele, artificial flavour and ortho-phthalaldehyde), the diagnosis was based solely on the clinical history and improvement of symptoms away from work, without any objective evidence of work-related asthma.

It is well established that the pathophysiology of OA due to HMW allergens is similar to that of non-OA asthma, involving a type I hypersensitivity reaction mediated by specific IgE antibodies [11, 12]. Eosinophils are the key inflammatory cells found in airway inflammation due to HMW sensitizers. The clinical tests usually find specific IgE antibodies to the HMW agent, specific SPT are positive and an increase in eosinophil count is often found in induced sputum analysis after challenge exposure. The presence of specific IgE antibodies has been demonstrated in OA due to some LMW agents, for example, platinum salts or acid anhydrides. However, for the vast majority of LMW allergens, the immunological mechanism remains poorly understood [70]. These LMW

compounds act as haptens that combine with self-proteins, creating new antigens recognized as non-self by the immune system, and generating a specific immune response [71]. In this review, the presence of specific IgE antibodies was documented for eight (8) (20%) of the newly described agents, including thiamphenicol, ceftoram, 7-ACSA, cedroarana, angelim pedra, sapele, antiaris, and chlorendic anhydride. Other postulated mechanisms involved are a direct histamine releasing effect for vancomycin induced OA [17] or an IgG mediated reaction for falcata induced OA [32].

Induced sputum analysis is a validated technique used to assess airway inflammation in OA [72]. In OA due to LMW agents, both eosinophils and neutrophils can be elevated, together or separately. In the present review, induced sputum was assessed during SIC in twelve (12) patients and a post-challenge increase in eosinophil counts was documented for eight (8) agents (5-ASA, tali, jatoba, bethabara, manganese, uronium salts, eugenol and peracetic acid-hydrogen peroxide mixture) whereas an increase in neutrophil count was recorded only for iron. Sputum samples were collected 24h after SIC, except for bethabara and manganese sampling which took place the same day as SIC. The measurement of exhaled nitric oxide (eNO) level has been proposed as an alternative method for quantifying airway inflammation, but its role in the occupational setting is not well defined [11, 71]. Only two (2) workers exposed to 5-ASA and dodecanedioic acid respectively had such a measurement; it showed an increase in eNO 24 hours after SIC from 32 to 53 ppb, associated with sputum eosinophilia in the worker exposed to 5-ASA and a low result (14.3 ppb) before SIC in the worker exposed to dodecanedioic acid.

In terms of symptoms, rhinitis is more frequently associated with OA due to HMW allergens (92% of workers with OA compared to 55% of workers exposed to LMW agents) [10, 73]. Therefore, it is not surprising to note that 53% of the workers identified in this review complained of rhinitis symptoms. It is now believed that occupational asthma and occupational rhinitis (OR) are part of the same disease process [73, 74]. Moreover, OR can be considered a risk factor in the development of OA, even if the proportion of workers with OR eventually developing OA remains uncertain [73].

According to recent reviews, the prevalence of OA tends to be stable over time [75] or decrease in the last years [76, 77] in industrialized countries, although this may



be due to under-reporting [78]. Despite this possible reduction in the prevalence of OA in certain industries, new sensitizers are still reported each year. Therefore, vigilance is still required.

Predicting the risk of a new chemical agent as being a potential respiratory sensitizer could be a useful tool in the primary prevention of OA. The (quantitative) structure-activity relationship model ((Q)SARs) has been developed by the drug industry to evaluate the potential toxic effect of drugs in different situations. The method is based on the link between the chemical structure and the health effects. Agius et al. developed and validated the QSAR model to predict the asthmagenic potential of LMW organic agents [79]. They showed that some chemical functional groups (i.e. nitrogen and oxygen containing groups such as isocyanate, amine, acid anhydride and carbonyl) were associated with OA hazard, especially when these groups were present more than once in the same molecule [80]. Their model was able to correctly identify 90% of LMW organic agents as asthmagenic or not. Using a threshold hazard index of 0.5, the sensitivity and specificity of the model in the external validation group were 86% and 99% respectively, while the negative predictive value was 100%. The model can be accessed through the following web page: [www.coeh.man.ac.uk/research/asthma/](http://www.coeh.man.ac.uk/research/asthma/). A hazard index has been calculated for fifteen (15) LMW out of the forty-one (41) reported during the period 2000-2010 [80, 81]. The hazard index was surprisingly low for three (3) agents (fluazinam, sevoflurane and eugenol), but for the twelve (12) others, it ranged between 0.71 and 1, confirming the sensitizing hazard of these agents.

## **Conclusion**

The list of LMW agents responsible for OA is continuously growing as shown in this review with forty-one (41) new agents being reported during the period 2000-2010. The involved immunological mechanisms are various and now more often than before include IgE mediated process in the newly reported agents (20%).

Physicians should be cautious when diagnosing in that they should not rely solely on lists of agents known to be sensitizers when considering further investigation of workers with work-related symptoms of asthma.

## References

1. Bernstein, I., Bernstein, D., Chan-Yeung, M., et al., *Definition and classification of asthma in the workplace*, in *Asthma in the Workplace*, I. Bernstein, et al., Editors. 2006, Taylor & Francis Group: New-York.
2. Brooks, S.M., Weiss, M.A., and Bernstein, I.L., *Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures*. *Chest*, 1985. **88**(3): p. 376-84.
3. Tarlo, S.M., Balmes, J., Balkissoon, R., et al., *Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement*. *Chest*, 2008. **134**(3 Suppl): p. 1S-41S.
4. Bernstein, I., Bernstein, D., Chan-Yeung, M., et al., *Asthma in the Workplace*. 2006, New-York: Taylor & Francis Group.
5. Kogevinas, M., Zock, J.P., Jarvis, D., et al., *Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II)*. *Lancet*, 2007. **370**(9584): p. 336-41.
6. Mapp, C.E., Boschetto, P., Maestrelli, P., et al., *Occupational asthma*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. **172**(3): p. 280-305.
7. Toren, K. and Blanc, P.D., *Asthma caused by occupational exposures is common - a systematic analysis of estimates of the population-attributable fraction*. *BMC Pulm Med*, 2009. **9**: p. 7.
8. Ameille, J., Larbanois, A., Descatha, A., et al., [*Epidemiology and etiologic agents of occupational asthma*]. *Rev Mal Respir*, 2006. **23**(6): p. 726-40.
9. Ayres, J.G., Boyd, R., Cowie, H., et al., *Costs of occupational asthma in the UK*. *Thorax*, 2010.
10. Malo, J.L. and Chan-Yeung, M., *Agents causing occupational asthma*. *J Allergy Clin Immunol*, 2009. **123**(3): p. 545-50.
11. Dykewicz, M.S., *Occupational asthma: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and management*. *J Allergy Clin Immunol*, 2009. **123**(3): p. 519-28; quiz 529-30.

12. Maestrelli, P., Boschetto, P., Fabbri, L.M., et al., *Mechanisms of occupational asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **123**(3): p. 531-42; quiz 543-4.
13. Cartier, A., *The role of inhalant food allergens in occupational asthma*. Curr Allergy Asthma Rep, 2010. **10**(5): p. 349-56.
14. Jeebhay, M.F. and Cartier, A., *Seafood workers and respiratory disease: an update*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2010. **10**(2): p. 104-13.
15. Mapp, C.E., *Agents, old and new, causing occupational asthma*. Occup Environ Med, 2001. **58**(5): p. 354-60, 290.
16. van Kampen, V., Merget, R., and Baur, X., *Occupational airway sensitizers: an overview on the respective literature*. Am J Ind Med, 2000. **38**(2): p. 164-218.
17. Choi, G.S., Sung, J.M., Lee, J.W., et al., *A case of occupational asthma caused by inhalation of vancomycin powder*. Allergy, 2009. **64**(9): p. 1391-2.
18. Gomez-Olles, S., Madrid-San Martin, F., Cruz, M.J., et al., *Occupational asthma due to colistin in a pharmaceutical worker*. Chest, 2010. **137**(5): p. 1200-2.
19. Park, H.S., Kim, K.U., Lee, Y.M., et al., *Occupational asthma and IgE sensitization to 7-aminocephalosporanic acid*. J Allergy Clin Immunol, 2004. **113**(4): p. 785-7.
20. Ye, Y.M., Kim, H.M., Suh, C.H., et al., *Three cases of occupational asthma induced by thiamphenicol: detection of serum-specific IgE*. Allergy, 2006. **61**(3): p. 394-5.
21. Suh, Y.J., Lee, Y.M., Choi, J.H., et al., *Heterogeneity of IgE response to ceftoram pivoxil was noted in 2 patients with ceftoram-induced occupational asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2003. **112**(1): p. 209-10.
22. Pala, G., Pignatti, P., Perfetti, L., et al., *Occupational asthma and rhinitis induced by a cephalosporin intermediate product: description of a case*. Allergy, 2009. **64**(9): p. 1390-1.
23. Drought, V.J., Francis, H.C., Mc, L.N.R., et al., *Occupational asthma induced by thiamine in a vitamin supplement for breakfast cereals*. Allergy, 2005. **60**(9): p. 1213-4.

24. Klusackova, P., Lebedova, J., Pelclova, D., et al., *Occupational asthma and rhinitis in workers from a lasamide production line*. Scand J Work Environ Health, 2007. **33**(1): p. 74-8.
25. Munoz, X., Culebras, M., Cruz, M.J., et al., *Occupational asthma related to aescin inhalation*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2006. **96**(3): p. 494-6.
26. Vellore, A.D., Drought, V.J., Sherwood-Jones, D., et al., *Occupational asthma and allergy to sevoflurane and isoflurane in anaesthetic staff*. Allergy, 2006. **61**(12): p. 1485-6.
27. Walusiak, J., Wittczak, T., Ruta, U., et al., *Occupational asthma due to mitoxantrone*. Allergy, 2002. **57**(5): p. 461.
28. Sastre, J., Garcia del Potro, M., Aguado, E., et al., *Occupational asthma due to 5-aminosalicylic acid*. Occup Environ Med, 2010. **67**(11): p. 798-9.
29. Allothman, G.A., Ho, B., Alsaadi, M.M., et al., *Bronchial constriction and inhaled colistin in cystic fibrosis*. Chest, 2005. **127**(2): p. 522-9.
30. Quirce, S., Parra, A., Anton, E., et al., *Occupational asthma caused by tali and jatoba wood dusts*. J Allergy Clin Immunol, 2004. **113**(2): p. 361-3.
31. Lee, L.T. and Tan, K.L., *Occupational asthma due to exposure to chengal wood dust*. Occup Med (Lond), 2009. **59**(5): p. 357-9.
32. Tomioka, K., Kumagai, S., Kameda, M., et al., *A case of occupational asthma induced by falcata wood (Albizia falcataria)*. J Occup Health, 2006. **48**(5): p. 392-5.
33. Eire, M.A., Pineda, F., Losada, S.V., et al., *Occupational rhinitis and asthma due to cedroarana (Cedrelinga catenaeformis Ducke) wood dust allergy*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2006. **16**(6): p. 385-7.
34. Yacoub, M.R., Lemiere, C., Labrecque, M., et al., *Occupational asthma due to bethabara wood dust*. Allergy, 2005. **60**(12): p. 1544-5.
35. Alday, E., Gomez, M., Ojeda, P., et al., *IgE-mediated asthma associated with a unique allergen from Angelim pedra (Hymenolobium petraeum) wood*. J Allergy Clin Immunol, 2005. **115**(3): p. 634-6.
36. Algranti, E., Mendonca, E.M., Ali, S.A., et al., *Occupational asthma caused by Ipe (Tabebuia spp) dust*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2005. **15**(1): p. 81-3.

37. Higuero, N.C., Zabala, B.B., Villamuza, Y.G., et al., *Occupational asthma caused by IgE-mediated reactivity to Antiaris wood dust*. J Allergy Clin Immunol, 2001. **107**(3): p. 554-6.
38. Obata, H., Dittrick, M., Chan, H., et al., *Occupational asthma due to exposure to African cherry (Makore) wood dust*. Intern Med, 2000. **39**(11): p. 947-9.
39. Alvarez-Cuesta, C., Gala Ortiz, G., Rodriguez Diaz, E., et al., *Occupational asthma and IgE-mediated contact dermatitis from sapele wood*. Contact Dermatitis, 2004. **51**(2): p. 88-98.
40. Wittczak, T., Dudek, W., Krakowiak, A., et al., *Occupational asthma due to manganese exposure: a case report*. Int J Occup Med Environ Health, 2008. **21**(1): p. 81-3.
41. Merget, R., Sander, I., van Kampen, V., et al., *Occupational immediate-type asthma and rhinitis due to rhodium salts*. Am J Ind Med, 2010. **53**(1): p. 42-6.
42. Hannu, T., Piipari, R., Tuppurainen, M., et al., *Occupational asthma due to welding fumes from stellite*. J Occup Environ Med, 2007. **49**(5): p. 473-4.
43. Munoz, X., Cruz, M.J., Freixa, A., et al., *Occupational Asthma Caused by Metal Arc Welding of Iron*. Respiration, 2009. **78**(4): p. 455-459.
44. Novey, H.S., Habib, M., and Wells, I.D., *Asthma and IgE antibodies induced by chromium and nickel salts*. J Allergy Clin Immunol, 1983. **72**(4): p. 407-12.
45. Malo, J.L., Cartier, A., Doepner, M., et al., *Occupational asthma caused by nickel sulfate*. J Allergy Clin Immunol, 1982. **69**(1 Pt 1): p. 55-9.
46. Block, G.T. and Yeung, M., *Asthma induced by nickel*. JAMA, 1982. **247**(11): p. 1600-2.
47. Sauni, R., Linna, A., Oksa, P., et al., *Cobalt asthma--a case series from a cobalt plant*. Occup Med (Lond), 2010. **60**(4): p. 301-6.
48. Gheysens, B., Auwerx, J., Van den Eeckhout, A., et al., *Cobalt-induced bronchial asthma in diamond polishers*. Chest, 1985. **88**(5): p. 740-4.
49. Bright, P., Burge, P.S., O'Hickey, S.P., et al., *Occupational asthma due to chrome and nickel electroplating*. Thorax, 1997. **52**(1): p. 28-32.
50. Daenen, M., Rogiers, P., Van de Walle, C., et al., *Occupational asthma caused by palladium*. Eur Respir J, 1999. **13**(1): p. 213-6.

51. Vandenas, O., Hereng, M.P., Heymans, J., et al., *Respiratory and skin hypersensitivity reactions caused by a peptide coupling reagent*. *Occup Environ Med*, 2008. **65**(10): p. 715-6.
52. Moore, V.C., Manney, S., Vellore, A.D., et al., *Occupational asthma to gel flux containing dodecanedioic acid*. *Allergy*, 2009. **64**(7): p. 1099-100.
53. Moore, V.C. and Burge, P.S., *Occupational asthma to solder wire containing an adipic acid flux*. *Eur Respir J*, 2010. **36**(4): p. 962-3.
54. Hnizdo, E., Sylvain, D., Lewis, D.M., et al., *New-onset asthma associated with exposure to 3-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole*. *J Occup Environ Med*, 2004. **46**(12): p. 1246-52.
55. Madsen, J., Sherson, D., Kjoller, H., et al., *Occupational asthma caused by sodium disulphite in Norwegian lobster fishing*. *Occup Environ Med*, 2004. **61**(10): p. 873-4.
56. Vandenas, O., Delwiche, J.P., Auverdin, J., et al., *Asthma to tetramethrin*. *Allergy*, 2000. **55**(4): p. 417-8.
57. Quirce, S., Fernandez-Nieto, M., del Pozo, V., et al., *Occupational asthma and rhinitis caused by eugenol in a hairdresser*. *Allergy*, 2008. **63**(1): p. 137-8.
58. Sahakian, N., Kullman, G., Lynch, D., et al., *Asthma arising in flavoring-exposed food production workers*. *Int J Occup Med Environ Health*, 2008. **21**(2): p. 173-7.
59. Thickett, K.M., McCoach, J.S., Gerber, J.M., et al., *Occupational asthma caused by chloramines in indoor swimming-pool air*. *Eur Respir J*, 2002. **19**(5): p. 827-32.
60. Cristofari-Marquand, E., Kacel, M., Milhe, F., et al., *Asthma caused by peracetic acid-hydrogen peroxide mixture*. *J Occup Health*, 2007. **49**(2): p. 155-8.
61. Fujita, H., Ogawa, M., and Endo, Y., *A case of occupational bronchial asthma and contact dermatitis caused by ortho-phthalaldehyde exposure in a medical worker*. *J Occup Health*, 2006. **48**(6): p. 413-6.
62. Bernard, A., Nickmilder, M., Voisin, C., et al., *Impact of chlorinated swimming pool attendance on the respiratory health of adolescents*. *Pediatrics*, 2009. **124**(4): p. 1110-8.

63. Goodman, M. and Hays, S., *Asthma and swimming: a meta-analysis*. J Asthma, 2008. **45**(8): p. 639-47.
64. Bernard, A., Nickmilder, M., and Voisin, C., *Outdoor swimming pools and the risks of asthma and allergies during adolescence*. Eur Respir J, 2008. **32**(4): p. 979-88.
65. Draper, A., Cullinan, P., Campbell, C., et al., *Occupational asthma from fungicides fluazinam and chlorothalonil*. Occup Environ Med, 2003. **60**(1): p. 76-7.
66. Keskinen, H., Pfaffli, P., Pelttari, M., et al., *Chlorendic anhydride allergy*. Allergy, 2000. **55**(1): p. 98-9.
67. Beach, J., Russell, K., Blitz, S., et al., *A systematic review of the diagnosis of occupational asthma*. Chest, 2007. **131**(2): p. 569-78.
68. Dufour, M.H., Lemiere, C., Prince, P., et al., *Comparative airway response to high- versus low-molecular weight agents in occupational asthma*. Eur Respir J, 2009. **33**(4): p. 734-9.
69. Burge, P.S., *Recent developments in occupational asthma*. Swiss Med Wkly, 2010.
70. Sastre, J., Vandenplas, O., and Park, H.S., *Pathogenesis of occupational asthma*. Eur Respir J, 2003. **22**(2): p. 364-73.
71. Maestrelli, P., Fabbri, L.M., and Maestrelli, P., *Pathophysiology*, in *Asthma in the Workplace*, I. Bernstein, et al., Editors. 2006, Taylor & Francis Group: New-York. p. 109-140.
72. Quirce, S., Lemiere, C., de Blay, F., et al., *Noninvasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings*. Allergy, 2010. **65**(4): p. 445-58.
73. Vandenplas, O., *Asthma and rhinitis in the workplace*. Curr Allergy Asthma Rep, 2010. **10**(5): p. 373-80.
74. Castano, R. and Malo, J.L., *Occupational rhinitis and asthma: where do we stand, where do we go?* Curr Allergy Asthma Rep, 2010. **10**(2): p. 135-42.
75. Bakerly, N.D., Moore, V.C., Vellore, A.D., et al., *Fifteen-year trends in occupational asthma: data from the Shield surveillance scheme*. Occup Med (Lond), 2008. **58**(3): p. 169-74.

76. Folletti, I., Forcina, A., Marabini, A., et al., *Have the prevalence and incidence of occupational asthma and rhinitis because of laboratory animals declined in the last 25 years?* Allergy, 2008. **63**(7): p. 834-41.
77. Vandenplas, O., Lantin, A.C., D'Alpaos, V., et al., *Time trends in occupational asthma in Belgium.* Respir Med, 2011. **105**(9): p. 1364-72.
78. Cherry, N., Beach, J., Burstyn, I., et al., *Data linkage to estimate the extent and distribution of occupational disease: new onset adult asthma in Alberta, Canada.* Am J Ind Med, 2009. **52**(11): p. 831-40.
79. Agius, R.M., Nee, J., McGovern, B., et al., *Structure activity hypotheses in occupational asthma caused by low molecular weight substances.* Ann Occup Hyg, 1991. **35**(2): p. 129-37.
80. Jarvis, J., Seed, M.J., Elton, R., et al., *Relationship between chemical structure and the occupational asthma hazard of low molecular weight organic compounds.* Occup Environ Med, 2005. **62**(4): p. 243-50.
81. Seed, M. and Agius, R., *Further validation of computer-based prediction of chemical asthma hazard.* Occup Med (Lond), 2010. **60**(2): p. 115-20.



Table 1 New agents causing OA

| Substances                 | Reference | Workplace                   | N° of Cases | Symptoms                   | Immunological tests |             | Functional tests |            | SIC          |                                 | Remark   |
|----------------------------|-----------|-----------------------------|-------------|----------------------------|---------------------|-------------|------------------|------------|--------------|---------------------------------|--|
|                            |           |                             |             |                            | SPT                 | IgE         | Increased NSBR   | PEF        |              |                                 |  |
| <b>Drugs</b>               |           |                             |             |                            |                     |             |                  |            |              |                                 |  |
| Vancomycin                 | [17]      | Pharmaceutical company      | 1           | A, R                       | -                   | -           | +                | +          | ND           | NA                              | Intradermal test +/- Histamine release test +                        |
| Colistin                   | [18]      | Pharmaceutical company      | 1           | A, R                       | ND                  | -           | -                | ND         | +            | EAR                             | NSBR negative pre SIC  |
| 7-ACSA                     | [19]      | Pharmaceutical company      | 2           | A (2/2), R (1/2)           | +(1/2)              | +(1/2)      | +(2/2)           | ND         | +(2/2)       | EAR (1/2) NS (1/2)              |  |
| Thiamphenicol              | [20]      | Pharmaceutical company      | 3           | A (3/3), R (3/3)           | +(2/3)              | +(2/3)      | +(3/3)           | ND         | +(3/3)       | EAR (2/3) LAR(1/3)              |  |
| Cefteram                   | [21]      | Pharmaceutical company      | 2           | A                          | +(2/2)              | +(2/2)      | +(2/2)           | ND         | +(2/2)       | EAR (2/2)                       |  |
| 7-TACA                     | [22]      | Pharmaceutical company      | 1           | A, R                       | ND                  | ND          | -                | ND         | +            | EAR                             | Increased nasal eosino count post SIC/NSBR negative pre and post SIC |
| Thiamine                   | [23]      | Cereal manufacture          | 2           | A (2/2)                    | ND                  | -(1/1)      | +(1/1)           | +(2/2)     | +(2/2)       | LAR (2/2)                       | Hypoxemia post SIC : pO2 45 mm Hg                                    |
| Lasamide and precursors    | [24]      | Pharmaceutical company      | 3           | A (3/3), R (3/3)           | ND                  | ND          | +(2/3)           | ND         | +(3/3)       | EAR (3/3)                       | NSBR negative pre SIC in 1 subject                                   |
| Aescin                     | [25]      | Pharmaceutical company      | 1           | A, R                       | ND                  | ND          | +                | +          | +            | AAR                             |  |
| Sevoflurane and isoflurane | [26]      | Hospital, anaesthetic staff | 2           | A (2/2), R (1/2), AR (1/2) | ND                  | ND          | +(2/2)           | +(1/2)     | +(1/2)       | LAR                             |  |
| Mitoxantrone               | [27]      | Hospital, oncology staff    | 1           | A, R                       | ND                  | ND          | +                | ND         | +            | LAR                             | BAL : increase in neutrophils, lymphocytes and eosino post SIC       |
| 5-ASA                      | [28]      | Pharmaceutical company      | 1           | A                          | -                   | ND          | +                | ND         | +            | LAR                             | Increase in sputum eosino post SIC/ Increase in eNO level post SIC   |
| <b>TOTAL : 12</b>          |           |                             | <b>20</b>   | <b>A 20/R 13/D 0</b>       | <b>5/9</b>          | <b>5/10</b> | <b>16/19</b>     | <b>5/6</b> | <b>18/19</b> | <b>EAR 10/LAR 6/AAR 1 /NS 1</b> |  |
| <b>Wood Dust</b>           |           |                             |             |                            |                     |             |                  |            |              |                                 |  |
| Tali                       | [30]      | Carpentry                   | 2           | A (2/2), R (2/2)           | -(0/2)              | -(0/2)      | +(2/2)           | +(2/2)     | +(2/2)       | LAR (1/2) DAR (1/2)             | Increase in sputum eosino post SIC (2/2)                             |

|                                   |      |                          |           |                    |            |            |            |            |              |                          |   |
|-----------------------------------|------|--------------------------|-----------|--------------------|------------|------------|------------|------------|--------------|--------------------------|---|
| Jatoba                            | [30] | Carpentry                | 1         | A, R               | -          | -          | +          | +          | +            | EAR                      | Increase in sputum eosino post SIC                        |
| Chengal                           | [31] | Carpentry                | 1         | A, R               | ND         | ND         | ND         | +          | +            | EAR                      |   |
| Falcata                           | [32] | Wood furniture plant     | 1         | A                  | ND         | ND         | ND         | ND         | +            | EAR                      | Intradermal test +/- Specific IgG +                       |
| Cedroarana                        | [33] | Carpentry                | 1         | A, R               | +          | +          | -          | ND         | +            | EAR                      | Nasal provocation test +/- NSBR negative pre and post SIC |
| Bethabara                         | [34] | Railway platform         | 1         | A                  | ND         | ND         | +          | ND         | +            | LAR                      | Increase in sputum eosino post SIC                        |
| Angelim pedra                     | [35] | Carpentry                | 1         | A, R               | +          | +          | +          | ND         | +            | EAR                      |   |
| Ipe                               | [36] | Wood work                | 1         | A                  | +          | -          | ND         | ND         | +            | LAR                      |   |
| Antiaris                          | [37] | Door manufacture         | 1         | A, R               | +          | +          | +          | ND         | +            | DAR                      | Conjunctival provocation test +                           |
| African cherry                    | [38] | Carpentry                | 1         | A                  | -          | ND         | +          | ND         | +            | DAR                      |   |
| Sapele                            | [39] | Carpentry                | 1         | A, R, D            | -          | +          | ND         | ND         | ND           | NA                       |   |
| <b>TOTAL : 11</b>                 |      |                          | <b>12</b> | <b>A 12/R 8/D1</b> | <b>4/9</b> | <b>4/8</b> | <b>7/8</b> | <b>4/4</b> | <b>11/11</b> | <b>EAR 5/LAR 3/DAR 3</b> |   |
| <b>Metals</b>                     |      |                          |           |                    |            |            |            |            |              |                          |   |
| Manganese                         | [40] | Welding                  | 1         | A                  | -          | ND         | +          | +          | +            | EAR                      | Increase in sputum eosino and basophils post SIC          |
| Rhodium                           | [41] | Electroplating plant     | 1         | A, R               | +          | -          | +          | ND         | +            | EAR                      |   |
| Stellite                          | [42] | Machine manufacture      | 1         | A                  | -          | ND         | +          | +          | +            | DAR                      |   |
| Iron (fumes)                      | [43] | Welding                  | 3         | A (3/3)            | ND         | ND         | +(3/3)     | +(1/3)     | +(3/3)       | DAR (1/3) AAR (2/3)      | Increase in sputum neutrophils post SIC (3/3)             |
| <b>TOTAL : 4</b>                  |      |                          | <b>6</b>  | <b>A 6/R 1/D 0</b> | <b>1/3</b> | <b>0/1</b> | <b>6/6</b> | <b>3/5</b> | <b>6/6</b>   | <b>EAR 2/DAR 2/AAR 2</b> |   |
| <b>Chemicals</b>                  |      |                          |           |                    |            |            |            |            |              |                          |   |
| Uronium salts                     | [51] | Peptides synthesis lab   | 1         | A, R               | +          | -          | +          | ND         | +            | EAR                      | Increase in sputum eosino post SIC                        |
| Dodecanedioic acid gel flux       | [52] | Electronics company      | 1         | A, R               | ND         | ND         | +          | +          | +            | EAR                      | Low eNO level pre SIC                                     |
| Adipic acid flux                  | [53] | Soldering                | 1         | A                  | ND         | ND         | +          | +          | +            | LAR                      |   |
| 3-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole | [54] | Production of herbicides | 6         | A (6/6), R (6/6)   | ND         | ND         | +(6/6)     | +(3/4)     | ND           | NA                       |   |
| Sodium disulphite                 | [55] | Lobster fishing          | 1         | A                  | -          | -          | +          | +          | +            | EAR                      |   |
| Tetramethrin                      | [56] | Insect                   | 1         | A                  | -          | ND         | +          | ND         | +            | DAR                      |   |

|                      |      |                         |           |                      |              |              |              |              |              |  |   |
|----------------------|------|-------------------------|-----------|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--|---|
|                      |      | extermination firm      |           |                      |              |              |              |              |              |  |   |
| Eugenol              | [57] | Hairdressing salon      | 1         | A, R, D              | -            | ND           | +            | ND           | +            | LAR                                      | Increase in sputum eosino and lymphocytes post SIC                                  |
| Artificial flavour   | [58] | Popcorn popping company | 3         | A                    | ND           | ND           | ND           | ND           | ND           | NA                                       |   |
| <b>TOTAL : 8</b>     |      |                         | <b>15</b> | <b>A 15/R 9/D1</b>   | <b>1/4</b>   | <b>0/2</b>   | <b>12/12</b> | <b>6/7</b>   | <b>6/6</b>   | <b>EAR 3/LAR 2/DAR 1</b>                 |   |
| <b>Biocides</b>      |      |                         |           |                      |              |              |              |              |              |  |   |
| Nitrogen trichloride | [59] | Swimming-pool           | 3         | A                    | ND           | ND           | +(1/3)       | +(2/3)       | +(3/3)       | EAR (2/3) DAR (1/3)                      | NSBR negative pre SIC in 1 subject and negative pre and post SIC in another subject |
| PA-HP                | [60] | Endoscopic unit         | 2         | A (2/2), R (2/2)     | ND           | ND           | +(2/2)       | +(1/1)       | +(1/1)       | LAR                                      | Increase in sputum eosino post SIC (1/1)  |
| Ortho-phthalaldehyde | [61] | Endoscopic unit         | 1         | A, D                 | ND           | ND           | ND           | ND           | ND           | NA                                       |   |
| <b>TOTAL : 3</b>     |      |                         | <b>6</b>  | <b>A 6/R 2/D1</b>    | <b>ND</b>    | <b>ND</b>    | <b>3/5</b>   | <b>3/4</b>   | <b>4/4</b>   | <b>EAR 2/LAR 1/DAR 1</b>                 |   |
| <b>Miscellaneous</b> |      |                         |           |                      |              |              |              |              |              |  |   |
| Fluazinan            | [65] | Fungicides manufacture  | 1         | A                    | ND           | ND           | +            | +            | +            | LAR                                      |   |
| Chlorothalonil       | [65] | Fungicides manufacture  | 1         | A                    | ND           | ND           | -            | +            | +            | LAR                                      | NSBR negative pre SIC and borderline post SIC                                       |
| Chlorendic anhydride | [66] | Mechanic work           | 1         | A, D                 | +            | +            | ND           | +            | ND           | NA                                       |   |
| <b>TOTAL : 3</b>     |      |                         | <b>3</b>  | <b>A 3/R 0/D1</b>    | <b>1/1</b>   | <b>1/1</b>   | <b>1/2</b>   | <b>3/3</b>   | <b>2/2</b>   | <b>LAR 2</b>                             |   |
| <b>TOTAL : 41</b>    |      |                         | <b>62</b> | <b>A 62/R 33/D 4</b> | <b>12/26</b> | <b>10/22</b> | <b>45/52</b> | <b>24/29</b> | <b>47/48</b> | <b>EAR 22/LAR 14/DAR 7/AAR 3/NS 1/47</b> |   |

Legend: A: asthma, R: rhinitis, D: dermatitis; U: urticaria; AR: anaphylactic reaction; PEF: peak expiratory flow, SIC: specific inhalation challenge SPT: skin prick test, IgE: specific immunoglobulin E, NSBR: non specific bronchial responsiveness EAR: early asthmatic reaction, LAR: late asthmatic reaction, DAR: dual asthmatic reaction, AAR: atypical asthmatic reaction ND: not done, NA: not available, NS: not specified, eosino: eosinophils, 7-ACSA: 7-aminocephalosporanic acid, 7-TACA: 7-amino-3-thiomethyl-3-cephalosporanic acid, 5-ASA: 5-aminosalicylic acid, PA-PH: peracetic acid-hydrogen peroxyde mixture, BAL: bronchoalveolar lavage, eNO: exhaled nitric oxyde, IgG: immunoglobulin G

### **3. Article N°2**

#### **Is there a Place for a Computer Based Asthma Prediction Model in Clinical Practice?**

JA Pralong<sup>1</sup>, MJ Seed<sup>2</sup>, A Cartier<sup>1</sup>, RM Agius<sup>2</sup> and M Labrecque<sup>1</sup>

Occupational and Environmental Medicine, 2012, *Epub*

<sup>1</sup> Department of Chest Medicine, Sacré-Coeur Hospital, University of Montreal, Canada

<sup>2</sup> Centre for Occupational and Environmental Health, University of Manchester, UK

Modeling of the relationship between chemical structure and toxicological endpoints offers a quick and efficient means of hazard prediction using a computer [1]. Agius et al. have developed and validated a quantitative structure-activity relationship (QSAR) model to predict the potential of low molecular weight (LMW) organic agents to cause asthma due to sensitization, as determined by the hazard index (HI) [2-5]. Using a cut-point HI of 0.5, it has demonstrated a sensitivity of 79% and a specificity of 93% [4] with a high negative predictive value (NPV) (91-100%) suggesting that the use of such a HI could play a role in the initial screening of new chemicals for respiratory sensitization hazard potential [6].

We have thus explored the clinical usefulness of the QSAR model in relation to a clinical case. We evaluated a 42 years old atopic male wood worker exposed to different wood species and several chemicals. He had a personal history of asthma since childhood and had contact dermatitis to mixed dialkyl thiourea found in latex gloves and proven by a specific patch test in 2009. His clinical assessment suggested a diagnosis of personal asthma insufficiently controlled without any occupational component (persistent respiratory symptoms without any difference at or off work, moderate reversible airflow obstruction and occasional significant daily variations (>20%) but independent of work exposure during peak-flow (PEF) monitoring).

Review of the Material Safety Data Sheets showed that he was exposed, in addition to wood dusts, to 7 products comprising 26 chemicals. We calculated the HI for 22 of these LMW compounds for which a specific organic structure could be identified. Hazard indices below the cut-point of 0.5 provided strong evidence for lack of respiratory sensitization potential for all but one of the compounds (Table 1). The HI of 0.7 for dibutyl thiourea required consideration of whether this chemical, found in the gloves which this patient ceased to use in 2009 and which has been shown to cause contact dermatitis [7], could also be a respiratory sensitizer. On the other hand it may be a false positive in view of the absence of any previous case reports of occupational asthma despite its longstanding widespread use in industry.

Table 1 Asthma hazard indices by QSAR model

| <b>Chemical name</b>            | <b>CAS No</b> | <b>Asthma hazard index</b> |
|---------------------------------|---------------|----------------------------|
| Dibutyl thiourea                | 109-46-6      | 0.7                        |
| Diethyl thiourea                | 105-55-5      | 0.42                       |
| 2-Heptanone                     | 110-43-0      | 0.21                       |
| Methyl isobutyl ketone          | 108-10-1      | 0.16                       |
| Heptane                         | 142-82-5      | 0.13                       |
| Butyl acetate                   | 123-86-4      | 0.12                       |
| Isobutyl acetate                | 100-19-0      | 0.12                       |
| Xylene                          | 1330-20-7     | 0.07                       |
| Acetone                         | 67-64-1       | 0.07                       |
| Butane                          | 106-97-8      | 0.06                       |
| 2-Butoxyethyl acetate           | 112-07-2      | 0.05                       |
| Ethyl benzene                   | 100-41-4      | 0.04                       |
| 1-Butanol                       | 71-36-3       | 0.04                       |
| 2-Methyl-1-propanol             | 78-83-1       | 0.04                       |
| Propane                         | 74-98-6       | 0.04                       |
| 2-Propanol                      | 67-63-0       | 0.03                       |
| Toluene                         | 108-88-3      | 0.03                       |
| 2-Methoxy-1-methylethyl acetate | 108-65-6      | 0.03                       |
| Ethanol                         | 64-17-5       | 0.02                       |
| Methyl alcohol                  | 67-56-1       | 0.02                       |
| 4-Toluenesulfonic acid          | 104-15-4      | 0.01                       |
| Ethylene glycol monobutyl ether | 111-76-2      | 0.01                       |
| Light aliphatic solvent naphta  | 64742-89-8    | NI                         |
| Silica gel                      | 112926-00-8   | NA                         |
| Talc                            | 14807-96-6    | NA                         |

|                 |           |    |
|-----------------|-----------|----|
| Phosphoric acid | 7664-38-2 | NA |
|-----------------|-----------|----|

**Legend:**

*CAS No*: Chemical Abstracts Service number; *NA*: model Not Applicable either because compound is inorganic or molecular weight > 1000 Daltons; *NI*: unable to utilise model as specific structure Not Identified

As the history and the PEF monitoring were quite convincing that our subject had no evidence of OA, we had decided not to perform specific inhalation challenges, considered the reference standard for diagnosing OA. In this instance, the use of the QSAR model reassured us in our diagnosis of personal asthma without any occupational component.

In conclusion, the QSAR model offers a quick, easy and free method for identifying potential respiratory sensitizers. Prospective studies are needed to determine its precise role in clinical practice, especially in workers exposed to several LMW organic substances. This would require a large pool of prospective cases and interested clinicians are encouraged to contact Dr M. Seed by e-mail.

## References

1. Barratt MD, Rodford RA. The computational prediction of toxicity. *Curr Opin Chem Biol.* 2001;5(4):383-8.
2. Agius RM, Nee J, McGovern B et al. Structure activity hypotheses in occupational asthma caused by low molecular weight substances. *Ann Occup Hyg.* 1991;35(2):129-37.
3. Jarvis J, Seed MJ, Elton R et al. Relationship between chemical structure and the occupational asthma hazard of low molecular weight organic compounds. *Occup Environ Med.* 2005;62(4):243-50.
4. Seed M, Agius R. Further validation of computer-based prediction of chemical asthma hazard. *Occup Med (Lond).* 2010;60(2):115-20.
5. Agius R, Jarvis D, Seed M. University of Manchester, Centre for Occupational and Environmental Health. Mechanisms of occupational asthma - Occupational asthma hazard prediction programme.  
Available from: <http://www.medicine.manchester.ac.uk/oeh/research/asthma/>.
6. Seed MJ, Cullinan P, Agius RM. Methods for the prediction of low-molecular-weight occupational respiratory sensitizers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(2):103-9.
7. Kanerva L, Jolanki R, Plosila M, Estlander T. Contact dermatitis from dibutylthiourea. Report of a case with fine structural observations of epicutaneous testing with dibutylthiourea. *Contact Dermatitis.* 1984;10(3):158-62.



## 4. Article N°3

### **Screening for Occupational Asthma using a self-administered Questionnaire**

JA Pralong, G Moullec, E Suarhana, M Gérin, D Gautrin, M Labrecque  
European Respiratory Journal, 2012, *submitted*

<sup>1</sup> Research Center, Hôpital du Sacré-Cœur, Université de Montréal, Canada

<sup>2</sup> Department of Environmental and Occupational Health, Université de Montréal,  
Canada

**Abstract**

**Background:** Occupational asthma (OA) is one of the most prevalent occupational lung diseases. Due to its consequences for workers and its financial burden, early screening is crucial.

**Objective:** The objective of the study was to evaluate the screening performance of the Occupational Asthma Screening Questionnaire-11-items (OASQ-11) in a clinical setting.

**Methods:** Between January 2009 and December 2011, 169 workers referred for potential OA to the Sacré-Coeur Hospital (Montreal, Canada), completed the OASQ-11 and underwent diagnostic work-ups to determine final diagnoses. The discriminative abilities of the OASQ-11 as a whole and in relation to demographic and exposure parameters were determined by the area under the receiving operator characteristic curve (AUC).

**Results:** Based on the specific inhalation challenge diagnostic criteria, 20 workers (12%) had OA. The sensitivity of the 11 items of the OASQ-11 varied between 65% and 94%, while the specificity varied between 11% and 46%. Model 1 consisting of 8 items of the OASQ-11 showed fair discrimination (AUC: 0.69; 95% CI: 0.58-0.80). Addition of age and exposure duration to Model 1 significantly improved discrimination (AUC, 0.80; 95% CI, 0.72-0.88).

**Conclusion:** A simple model consisting of 8 items of the OASQ-11, age and exposure duration could well discriminate subjects with and without OA in a clinical setting.

**Abstract word count:** 201

**Manuscript word count:** 1797

**Key words:** Occupational Asthma; Questionnaire; Screening.

## Introduction

Occupational asthma (OA) is one of the most prevalent occupational lung diseases in industrialized countries. The population attributable risk for adult-onset asthma due to occupational exposure is estimated to be between 10% and 17% (1-4) and the incidence of OA lies between 22 and 40 new cases per million of active workers every year(5). The total lifetime cost for all new OA cases diagnosed in 2003 in the UK was estimated to be between 110 and 175 million CAD(6).

Duration of exposure and duration of symptoms are the main predictors of persistent asthma symptoms after cessation of exposure(7). Early screening for OA is needed to reduce the duration of exposure with symptoms to the causative agents, to reduce overall costs and to improve prognosis(8). Labrecque and colleagues have recently demonstrated that screening for new OA cases by using a monitoring program in workers exposed to diisocyanates decreased the functional impairment of these workers and reduced direct compensation costs (7,700 CAD saved per patient/ 2 years)(9).

Several self-administered questionnaires are available for screening asthma(10, 11), allergic rhinitis and conjunctivitis(11, 12). However, none of them includes any specific items on symptoms related to occupational exposure. To date, only specific structured interviews have been developed for screening OA. In a clinical setting, Malo and colleagues used an open questionnaire (no written questions) based on work-related respiratory symptoms in 162 workers referred for suspected OA(13); this interview provided good sensitivity at 87% but low specificity at 27%. The authors also showed that items on improvement of symptoms during the weekend or on holidays had sensitivities of 77% and 88%, and specificities of 44% and 24% respectively. Vandenas and colleagues have also evaluated, in 212 workers suspected of OA, the screening performance of an OA-specific structured interview (59 items, grouped into 6 categories) including items related to respiratory, nasal, eye, skin and general symptoms, their frequency in regards to work and the nature of the agents(14). Wheezing at work, and nasal and eye itching were significantly associated with the diagnosis of OA, with sensitivities of 40%, 48% and 41% respectively. To our knowledge, no study has yet evaluated the screening performance of a short OA-specific self-administered

questionnaire.

Therefore, the objective of the study was to evaluate the diagnostic accuracy of the Occupational Asthma Screening Questionnaire-11 items (OASQ-11) in a clinical setting, in workers referred for suspected OA.

## **Methods**

### **Study population and design**

Between January 2009 and December 2011, 169 consecutive workers referred to the Department of Chest Medicine, Sacré-Coeur Hospital in Montreal (HSCM) (Quebec, Canada) for suspected OA, completed the self-administered OASQ-11 (described in the next section). Before the first evaluation, a research assistant solicited them to answer the questionnaire. Each worker was evaluated by one of four senior chest physicians specialized in OA. After a detailed medical and occupational history and physical examination, they were administered the necessary test(s) for a final diagnosis, as determined by the senior physician. These tests included pulmonary function tests, a methacholine inhalation challenge, skin prick tests to common and work-specific allergens (according to availability), peak expiratory flow monitoring at and off work, and/or a specific inhalation challenge (SIC). The senior physicians were blinded to the OASQ-11 data. After the diagnostic work-up, the workers were classified into two categories: OA and other diagnoses (including personal asthma exacerbated at work). The Ethics Committee of HSCM approved the study.

### **OASQ-11**

The OASQ-11 was adapted from the European Community Respiratory Health Survey(15) (ECRHS) asthma questionnaire to which four items on work-related symptoms were added (English version: Table 1, French version: online Appendix 1). This home-based questionnaire has been locally developed and used in a recent surveillance program to screen OA in 2,897 workers exposed to isocyanates in auto body and painting shops(9). Less than five minutes were needed per participant to complete the 11 items of the OASQ-11 with yes-no responses.

---

Insert Table 1

---

### **Data analysis**

Sensitivity, specificity and positive and negative predictive values for the diagnosis of OA were calculated for each questionnaire item. To develop the models, we excluded all follow-up questions (item numbers 2, 3, and 11). For Model 1, we included the 8 questionnaire items on symptoms. For Model 2, we added routinely collected parameters to Model 1 by logistic regression analysis with a backward selection method to select the best parameters. The accuracy of the models was quantified using calibration and discrimination measures. Calibration, the agreement between the predicted probabilities and the observed frequencies of each outcome was tested with the Hosmer–Lemeshow (H-L) test, wherein a p-value of 0.10 and higher reflects good agreement(16). The discriminative ability of the model was determined with the area under the receiving operator characteristic curve (AUC), which shows the relationship between a false positive rate (1-specificity) and a true positive rate (sensitivity). The AUC can range from 0.5 (no discrimination) to 1.0 (perfect discrimination)(17).

All statistical analyses were performed with SPSS 19.0 for Mac OS X (Statistical Products and Service Solutions, Inc., Chicago).

### **Results**

#### ***Participants' characteristics***

Between January 2009 and December 2011, 169 workers were referred to our center for suspected OA. Based on the SIC, 20 (12%) workers had OA, 73 (43%) had work-exacerbated asthma and 76 (45%) were diagnosed with other conditions (reactive airway dysfunction syndrome, professional rhinitis, eosinophil bronchitis, hyperventilation syndrome, vocal cord dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease). Workers with OA were significantly younger and more atopic to common allergens compared to other workers. Workers with OA tended to have a shorter duration of exposure than workers with other diagnoses. They also had bronchial hyper-responsiveness and were exposed to HMW agents at work in greater proportion,

although not significantly. Other characteristics were similar between the two groups (Table 2).

---

Insert Table 2

---

### ***Performance characteristics of the OASQ-11***

Table 3 shows the sensitivity and the specificity of the individual questionnaire items. Sensitivity varied between 65% and 94% with the highest values for the items dealing with wheezing. Specificity varied between 11% and 46%. The question dealing with wheezing at work showed the highest negative predictive value (96%). The discriminative ability of Model 1 was fair (AUC: 0.69; 95% CI: 0.58-0.80) (Figure 1).

---

Insert Table 3

Insert Figure 1

---

Age and exposure duration were selected by logistic regression analysis and added to Model 1. The discriminative ability of Model 2 for OA was substantially improved (AUC: 0.80; 95% CI: 0.72-0.88) as displayed in Figure 1. Calibration of both models was good ( $p=0.32$  for Model 1, and  $p=0.74$  for Model 2).

### **Discussion**

This is the first study evaluating the diagnostic performance of the OASQ-11, a short, OA-specific, self-administered questionnaire. A final model composed of 8 items on symptoms, age and exposure duration (Model 2) could correctly identify OA in 80% of workers referred for probable OA. This model could have important implications especially in secondary prevention. It is a simple, self-administered and inexpensive tool, which could easily be used in the workplace or in a clinical setting to discriminate

workers with a low or a high probability of having OA. Thus, resources for specific evaluations to confirm the diagnosis of OA and prevention activities could be targeted in the later group.

In the present study, individual items dealing with wheezing showed good sensitivities and NPV, the item on “wheezing at work” having the highest NPV (96%). This is concordant with the study by Vandenplas, in which wheezing at work was significantly associated with the diagnosis of OA(14). Similarly, in the study by Malo, wheezing and dyspnea were significantly more frequent in subjects with OA(13). In a large population-based study including 9,651 Swiss subjects, Sistek and colleagues evaluated the performance of a self-administered asthma questionnaire compared to a diagnosis made by a physician(10). Wheezing was the individual symptom with the highest sensitivity (75%) and the combination of wheezing with at least two of the three nocturnal symptoms (i.e. nocturnal dyspnea, nocturnal cough or chest tightness at night) had the highest overall sensitivity (80%). One explanation for the performance of wheezing compared to other respiratory symptoms is its stronger association with asthma, wheezing being less frequently reported by patients having other diagnoses. It seems, therefore, useful for a clinician to look for the presence of wheezing, especially at work, when evaluating workers referred for probable OA.

The addition of age and exposure duration improved the discriminative ability of the prediction model (80% of the workers with and without OA were correctly differentiated). As shown in Table 1, the subjects with OA were significantly younger than those with non-OA diagnoses, which could explain the presence of this parameter in the final model. Another study has shown that exposure duration is a predictor of persistent asthma symptoms after exposure cessation(7). Thus, exposure duration appears to be a predictor for both the diagnosis and the prognosis of OA. These two parameters being routinely collected in clinical practice are easily available.

In a recent study, Petsonk and colleagues found a significant association between respiratory symptoms reported by screening questionnaires and a deterioration of physiological parameters (FEV1 and PC<sub>20</sub> during a methacholine challenge) after five (5) years of follow-up in miners. Their findings reinforce the potential importance of screening questionnaires in the workplace(18).

There are several limitations to this study. First, the sample size was small, with only 20 (12%) positive cases of OA. This issue may explain the difference in terms of lower NPV when compared with the study by Vandenplas and colleagues, where the prevalence of subjects with OA was higher (72 cases, 33%)(14). Secondly, we haven't evaluated the reliability of the questionnaire, notably the test-retest reliability. And finally, the study took place in a tertiary center and not in the workplace, where prevention is most important, the workers having already been referred there by a physician.

The strengths of the study are the following: first, SIC was used to confirm the diagnosis of OA; as the reference standard, SIC is the most accurate test in this setting(3). Secondly, the physicians were blinded to the questionnaire findings, guaranteeing their impartiality. Thirdly, the population of the study represents all of the consecutive workers referred for suspected OA to a tertiary care centre over 2 years and who had answered the questionnaire. Finally, we did additional analyses to evaluate the internal validity of the model using the bootstrapping technique and obtained a good corrected AUC with a satisfactory correction factor (results not presented). However, we only had 20 cases with 8-10 predictors while ideally there should be at least 10 cases per predictor in the model(19).

In conclusion, this study shows that a simple model built with 8 items of the OASQ-11 plus age and exposure duration demonstrates good screening performance in a clinical setting, correctly classifying 80% of workers referred for OA. Prospective validation of this screening tool in the workplace is mandatory and based on this, a cost effectiveness analysis could determine the real financial impact of a medical surveillance program.



## References

1. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet*. 2007 Jul 28;370(9584):336-41.
2. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Aug 1;172(3):280-305.
3. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest*. 2008 Sep;134(3 Suppl):1S-41S.
4. Toren K, Blanc PD. Asthma caused by occupational exposures is common - a systematic analysis of estimates of the population-attributable fraction. *BMC Pulm Med*. 2009;9:7.
5. Ameille J, Larbanois A, Descatha A, Vandenplas O. [Epidemiology and etiologic agents of occupational asthma]. *Rev Mal Respir*. 2006 Dec;23(6):726-40.
6. Ayres JG, Boyd R, Cowie H, Hurley JF. Costs of occupational asthma in the UK. *Thorax*. 2011 Feb;66(2):128-33.
7. Chan-Yeung M, Lam S, Koener S. Clinical features and natural history of occupational asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). *Am J Med*. 1982 Mar;72(3):411-5.
8. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J*. 2012 Mar;39(3):529-45.
9. Labrecque M, Malo JL, Alaoui KM, Rabhi K. Medical surveillance programme for diisocyanate exposure. *Occup Environ Med*. 2011 Apr;68(4):302-7.
10. Sistek D, Tschopp JM, Schindler C, Brutsche M, Ackermann-Lieblich U, Perruchoud AP, et al. Clinical diagnosis of current asthma: predictive value of respiratory symptoms in the SAPALDIA study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Eur Respir J*. 2001 Feb;17(2):214-9.

11. Kilpelainen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Validation of a new questionnaire on asthma, allergic rhinitis, and conjunctivitis in young adults. *Allergy*. 2001 May;56(5):377-84.
12. Delclos GL, Arif AA, Aday L, Carson A, Lai D, Lusk C, et al. Validation of an asthma questionnaire for use in healthcare workers. *Occup Environ Med*. 2006 Mar;63(3):173-9.
13. Malo JL, Ghezzo H, L'Archeveque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? *Am Rev Respir Dis*. 1991 Mar;143(3):528-32.
14. Vandenas O, Ghezzo H, Munoz X, Moscato G, Perfetti L, Lemiere C, et al. What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma? *Eur Respir J*. 2005 Dec;26(6):1056-63.
15. Burney P, Chinn S. Developing a new questionnaire for measuring the prevalence and distribution of asthma. *Chest*. 1987 Jun;91(6 Suppl):79S-83S.
16. Hosmer D, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New-York: John Wiley and Sons, Inc ed 1989.
17. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982 Apr;143(1):29-36.
18. Petsonk EL, Wang ML. Interpreting screening questionnaires: specific respiratory symptoms and their relationship to objective test results. *J Occup Environ Med*. 2010 Dec;52(12):1225-9.
19. Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Harrell FE, Jr., Habbema JD. Prognostic modelling with logistic regression analysis: a comparison of selection and estimation methods in small data sets. *Stat Med*. 2000 Apr 30;19(8):1059-79.

**Table 1** Occupational Asthma Screening Questionnaire-11 items (OASQ-11)

|   |  |
|---|--|
| 1. Have you had wheezing or whistling in your chest at any time in the last 12 months?  | <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No |
| <i>If "No", go to question 4.</i>   |  |
| 2. Have you been at all breathless when the wheezing noise was present?   | <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No |
| 3. Have you had this wheezing or whistling when you did not have a cold?  | <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No |
| 4. Have you woken up with a feeling of tightness in your chest or been woken by an attack of shortness of breath at any time in the last 12 months? | <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No |
| 5. Have you been woken by an attack of coughing at any time in the last 12 months?  | <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No |
| 6. Have you had an attack of asthma in the last 12 months?  | <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No |
| 7. Are you currently taking medicine (including inhalers, aerosols or tablets) for asthma?  | <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No |
| When you are at work, do you ever   | <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No |
| 8. Start to cough?  | <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No |
| 9. Start to wheeze?   | <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No |
| 10. Start to feel short of breath or get chest tightness?   | <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No |
| 11. If "Yes" to one of the statements 8 to 10, do these problems related to your work lessen or disappear during the weekend or during holidays?    | <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No |

**Table 2** Characteristics of the study participants by occupational asthma

| Variable   | OA<br>(n = 20) | Others<br>(n = 149) | P-<br>values | Missing<br>data |
|--|----------------|---------------------|--------------|-----------------|
| Mean age (SD), yrs   | 37 (10.4)      | 45 (11.5)           | .005         | -               |
| Median length of exposure (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> ), yrs | 7.5 (1-37)     | 12.5 0.1-56         | .07          | -               |
| Median symptoms duration (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> ), yrs  | 2.4 (0.5-10)   | 3.9 (0.1-37)        | .21          | -               |
| Male, n (%)  | 13 (65)        | 92 (62)             | .78          | -               |
| Smoking status, n (%)  |                |                     |              |                 |
| Never  | 8 (40)         | 64 (45)             | .57          | 7               |
| Ex-smoker  | 6 (30)         | 50 (35)             |              |                 |
| Current smoker   | 6 (30)         | 28 (20)             |              |                 |
| ICS use, n (%)   | 10 (50)        | 67 (45)             | .67          | -               |
| Atopy <sup>#</sup> , n (%)   | 15 (94)        | 80 (62)             | .01          | 20              |
| FEV1/CVF <0.7, n (%)   | 4 (21)         | 29 (20)             | .88          | 1               |
| FEV1<0.8, n (%)  | 2 (10)         | 34 (23)             | .19          | -               |
| PC <sub>20</sub> <16 mg.ml <sup>-1</sup> , n (%)                   | 12 (63)        | 49 (40)             | .06          | 28              |
| Agents, n (%)  |                |                     |              |                 |
| HMW  | 8 (40)         | 30 (21)             | .08          | 7               |
| LMW  | 12 (60)        | 96 (68)             |              |                 |
| HMW and LMW  | 0 (0)          | 16 (11)             |              |                 |

**Notes:** OA: Occupational Asthma; ICS: Inhaled Corticosteroids; HMW: High Molecular Weight; LMW: Low Molecular Weight; <sup>#</sup> Atopy is defined as at least two positive reactions to skin prick tests to common allergens.

**Table 3** Diagnostic value of each individual item

| Items                       | Sn (%) | Sp (%) | PPV (%) | NPV (%) |
|-----------------------------|--------|--------|---------|---------|
| 1. Wheezing                 | 90     | 22     | 13      | 94      |
| 2. Wheezing-Dyspnea         | 94     | 11     | 14      | 93      |
| 3. Wheezing-Cold            | 94     | 11     | 14      | 93      |
| 4. Dyspnea                  | 75     | 40     | 14      | 92      |
| 5. Cough                    | 80     | 36     | 14      | 93      |
| 6. Asthma attack            | 75     | 46     | 16      | 93      |
| 7. Asthma medication        | 65     | 32     | 11      | 87      |
| 8. Cough at work            | 85     | 13     | 12      | 86      |
| 9. Wheezing at work         | 90     | 28     | 14      | 96      |
| 10. Chest tightness at work | 70     | 21     | 11      | 84      |
| 11. Improvement off work    | 79     | 24     | 12      | 90      |

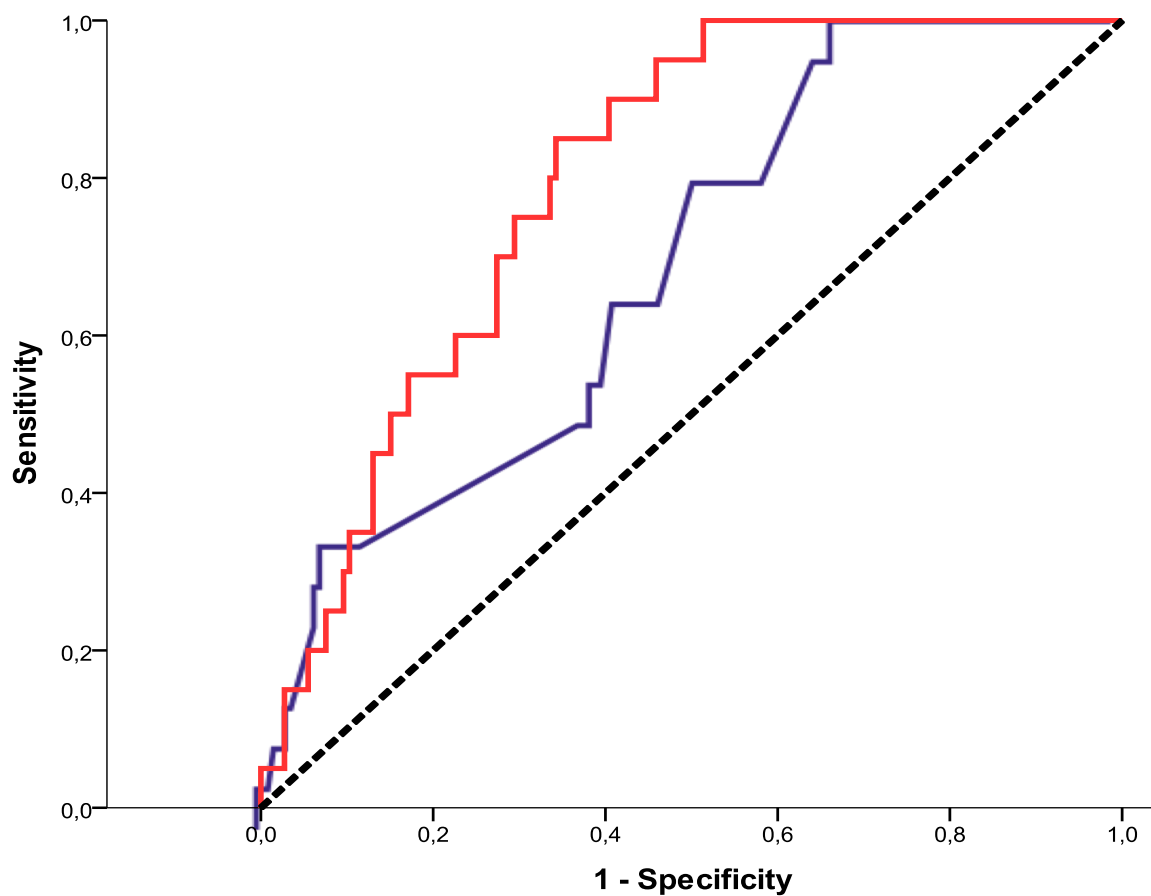
**Notes:** *Sn*: Sensitivity, *Sp*: Specificity, *PPV*: Positive predictive value, *NPV*: Negative predictive value.

**Table 4.** Multivariable models based on OASQ-11 for occupational asthma

|   | $\beta$ | OR (95% CI)    | AUC (95% CI)     | H-L test Value | P-value |
|---|---------|----------------|------------------|----------------|---------|
| <b>Model 1</b>  |         |                |                  |                |         |
| 1-Wheezing  | 0.10    | 1.1 (0.2-6.3)  | -                | -              | -       |
| 4-Dyspnea   | 0.85    | 2.3 (0.6-9.0)  | -                | -              | -       |
| 5-Cough   | 0.68    | 2.0 (0.4-8.7)  | -                | -              | -       |
| 6-Asthma attack   | 0.87    | 2.4 (0.7-7.8)  | -                | -              | -       |
| 7-Asthma medication                                       | - 0.75  | 0.48 (0.2-1.5) | -                | -              | -       |
| 8-Cough at work   | - 0.75  | 0.47 (0.1-2.9) | -                | -              | -       |
| 9-Wheezing at work  | 1.1     | 2.9 (0.5-17.2) | -                | -              | -       |
| 10-Chest tightness at work                                | - 1.1   | 0.3 (0.1-1.3)  | -                | -              | -       |
| <i>All 8 items</i>  | -       | -              | 0.69 (0.58-0.80) | 6.96           | 0.32    |
| <b>Model 2:</b><br><b>(Model 1 + Age + Work duration)</b> | -       | -              | 0.80 (0.72-0.88) | 5.17           | 0.74    |

**Notes:** OR: Odds Ratio, AUC: Area Under the Curve, H-L: Hosmer-Lemeshow

**Figure 1** Discriminative ability of Model 1 (short version of OASQ-11) and Model 2 (Model 1 plus age and symptoms duration)



**Notes:** — = Model 1; — = Model 2

**Online Appendix 1** OASQ-11, French version

|   |   |
|---|---|
| 1. Avez-vous eu des sifflements ou des sillements dans la poitrine à un moment quelconque dans les 12 derniers mois?  | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| <i>si vous avez répondu "non", passez à la question 4.</i>  |   |
| 2. Avez-vous été essoufflé, même légèrement, quand vous aviez ces sifflements ou sillements?  | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| 3. Avez-vous eu ces sifflements ou sillements quand vous n'étiez pas enrhumé?   | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| 4. Vous êtes-vous réveillé avec une sensation de difficulté respiratoire, une crise d'essoufflement ou une oppression thoracique à un moment quelconque dans les 12 derniers mois?      | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| 5. Avez-vous été réveillé par une quinte de toux à un moment quelconque dans les 12 derniers mois?  | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| 6. Avez-vous eu une crise d'asthme dans les 12 derniers mois?   | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| 7. Prenez-vous actuellement des médicaments pour l'asthme?  | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| Quand vous êtes à votre poste de travail, vous arrive-t-il:   | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| 8. De vous mettre à tousser?  | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| 9. De vous mettre à avoir des sifflements ou des sillements dans la poitrine en respirant?  | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| 10. D'avoir un essoufflement, une sensation d'oppression ou de serrement dans la poitrine?  | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| 11. Si vous avez répondu "oui" à l'un des points 8 à 10, est-ce que ce ou ces problèmes à votre travail s'améliorent ou disparaissent en fin de semaine ou quand vous êtes en vacances? | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |



## 5. Discussion

Les articles regroupés dans ce mémoire présentent les résultats de trois travaux ayant pour but d'améliorer la prévention de l'AP.

L'article de revue de la littérature démontre qu'il existe une augmentation constante du nombre de nouveaux agents sensibilisants et insiste sur l'importance de rester attentif à cette possibilité chez un travailleur chez qui on suspecte fortement un diagnostic d'AP. Uniquement pour les agents de BPM, 41 nouveaux agents ont été répertoriés pour la période 2000-2010, soit une moyenne de 4 nouveaux agents par année, environ. Ce chiffre est probablement sous-estimé compte tenu du très grand nombre de nouveaux agents chimiques introduits dans l'industrie chaque année. Pour la prévention primaire, il est capital de rester vigilant au moment de l'introduction d'un nouvel agent de BPM sur le lieu de travail. Dans ce genre de situation, les modèles d'analyse de risque, comme le QSAR, peuvent avoir une utilité. Ils permettent en effet d'évaluer le risque potentiel d'un nouvel agent dès son introduction dans le processus de fabrication [28]. En prévention secondaire, il faut également garder un niveau de suspicion élevé devant tout agent ou tout changement de processus, surtout récents, possiblement liés à l'apparition de symptômes compatibles avec un AP chez un ou plusieurs travailleurs. Un lien doit être systématiquement évoqué et recherché entre la survenue de symptômes respiratoires chez un travailleur ou un groupe de travailleurs et la modification des techniques et de l'environnement de travail.

Un exemple de prise en compte du potentiel asthmagénique des agents de BPM dans la pratique clinique est illustré avec le cas clinique décrit dans le deuxième article. La connaissance de l'index de danger calculé par le modèle QSAR a permis de rassurer le clinicien quant au diagnostic d'asthme personnel exacerbé au travail. Le travailleur se trouvait dans une situation fréquemment rencontrée en clinique, à savoir une exposition professionnelle à de multiples agents sensibilisants. Dans ce cas-ci, la connaissance de l'index de danger a permis d'éviter certains tests supplémentaires, comme un TPS en laboratoire ou en usine. Suite à la publication de ce cas clinique, nous avons décidé d'évaluer l'apport de ce modèle en clinique et en prévention secondaire. Deux projets

sont évoqués. La première étude consiste à évaluer, de façon rétrospective, la capacité du modèle QSAR à prédire le diagnostic d'AP chez des sujets ayant un TPS négatif en laboratoire et nécessitant un TPS en usine. Ces travailleurs sont exposés à plusieurs agents potentiellement responsables de leurs symptômes sur leur lieu de travail. L'hypothèse de recherche est la suivante : les travailleurs ayant un diagnostic final d'AP sont exposés à un nombre d'agents avec un index de risque  $> 0,5$  plus grand que les travailleurs ayant un autre diagnostic et/ou la moyenne de la somme des index de risque est plus élevée chez les travailleurs ayant un diagnostic d'AP. Cette étude a lieu en milieu clinique, dans une population spécialisée. Tous les travailleurs exposés uniquement à des agents de BPM organiques et suffisamment petits ( $< 1\text{kDa}$ ) et ayant eu un TPS en laboratoire et en usine entre 1997 et 2011 sont inclus. L'analyse des données est en cours et les résultats seront publiés prochainement. Cette étude préliminaire permettra d'évaluer la place du modèle QSAR dans une situation clinique spécifique.

Un deuxième projet d'étude consiste à évaluer le potentiel du modèle QSAR à prédire le diagnostic d'AP, chez des travailleurs symptomatiques, dès l'apparition des symptômes. Le modèle serait intégré dans un programme de surveillance médicale dans le cadre de la prévention secondaire en milieu de travail. Dans une deuxième étape, son pouvoir discriminant pourrait être intégré dans un modèle de prédiction. Ce deuxième projet permettrait d'évaluer la performance du modèle QSAR en prévention secondaire, sur le lieu de travail, en association avec d'autres outils de dépistage. Ce modèle d'analyse de risque possède plusieurs avantages : il est simple à utiliser, facilement accessible, ne coûte rien et possède une excellente valeur prédictive négative [26, 28].

Le troisième article présenté dans ce mémoire évalue pour la première fois la performance d'un questionnaire spécifique pour l'AP chez des travailleurs référés pour suspicion d'AP. La performance du modèle 2 associant 8 questions, l'âge et la durée d'exposition est bonne, puisque 80% des travailleurs dans cette population sélectionnée sont correctement identifiés. Cette performance est similaire à celle rapportée pour les modèles de prédiction dans des populations spécifiques [11]. Ce questionnaire auto administré est donc un outil de dépistage simple et peu coûteux avec une bonne capacité de discrimination, pouvant donc être facilement utilisé en prévention secondaire. Parmi les limitations rapportées, citons la généralisation du modèle 2 : en effet, les travailleurs

qui ont répondu au questionnaire appartiennent à une population sélectionnée et référée à un centre tertiaire. Or, la prévention secondaire doit se faire idéalement en milieu de travail, auprès d'une population moins spécifique. Comme le questionnaire est un élément incontournable des programmes de surveillance médicale, il est important de développer et de valider un outil robuste et fiable. Pour ce faire, une validation sur le milieu de travail est envisagée comme prochaine étape de développement. De plus, l'intégration du modèle 2 dans un modèle de prédiction (avec le modèle QSAR ainsi que d'autres tests déjà validés) est également un futur projet de notre équipe de recherche.

## 6. Conclusion

En conclusion, la prévention est capitale dans l'AP. La connaissance des nouveaux agents sensibilisants et la mise à jour constante des répertoires existants fait partie intégrante de cette prévention. De plus, les programmes de surveillance médicale sont non seulement efficaces pour dépister les travailleurs à risque mais améliorent également leur pronostic tout en diminuant les coûts liés aux séquelles permanentes de l'AP. La validation d'un questionnaire spécifique à l'AP pourrait permettre d'améliorer ces programmes de surveillance. De plus, le modèle d'analyse de risque QSAR pourrait s'avérer utile en prévention secondaire, par exemple en l'intégrant dans un modèle de prédiction. Enfin, le développement et la validation de ces nouveaux outils permettront de renforcer l'efficacité des mesures de prévention secondaire et ainsi diminuer le fardeau médical et socio-économique de l'AP.

## 7. Sources documentaires

1. Bernton, H., *On occupational sensitization to the castor bean*. American Journal of Medical Sciences, 1923. **165**: p. 196-202.
2. Kogevinas, M., et al., *Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II)*. Lancet, 2007. **370**(9584): p. 336-41.
3. Mapp, C.E., et al., *Occupational asthma*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **172**(3): p. 280-305.
4. 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.
5. Toren, K. and P.D. Blanc, *Asthma caused by occupational exposures is common - a systematic analysis of estimates of the population-attributable fraction*. BMC Pulm Med, 2009. **9**: p. 7.
6. Ameille, J., et al., *[Epidemiology and etiologic agents of occupational asthma]*. Rev Mal Respir, 2006. **23**(6): p. 726-40.
7. Ayres, J.G., et al., *Costs of occupational asthma in the UK*. Thorax, 2011. **66**(2): p. 128-33.
8. Malo, J.L., J. L'Archeveque, and H. Ghezzeu, *Direct costs of occupational asthma in Quebec between 1988 and 2002*. Can Respir J, 2008. **15**(8): p. 413-6.
9. Bernstein, I., et al., *Definition and classification of asthma in the workplace*, in *Asthma in the Workplace*, I. Bernstein, et al., Editors. 2006, Taylor & Francis Group: New-York.
10. Malo, J.L. and M. Chan-Yeung, *Agents causing occupational asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **123**(3): p. 545-50.
11. Beach, J., et al., *Diagnosis and management of work-related asthma*. Evid Rep Technol Assess (Summ), 2005(129): p. 1-8.
12. Baur, X., et al., *Guidelines for the management of work-related asthma*. Eur Respir J, 2012. **39**(3): p. 529-45.

13. Vandenplas, O., et al., *Management of occupational asthma: cessation or reduction of exposure? A systematic review of available evidence*. Eur Respir J, 2011. **38**(4): p. 804-11.
14. Nicholson, P.J., et al., *Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma*. Occup Environ Med, 2005. **62**(5): p. 290-9.
15. Tarlo, S.M. and G.M. Liss, *Prevention of occupational asthma*. Curr Allergy Asthma Rep, 2010. **10**(4): p. 278-86.
16. Schlünssen, V., E. Meijer, and P. Henneberger, *Prevention of work-related asthma seen in the workplace and the public health perspective*, in *Occupational Asthma*, T.S.a.D. Heederik, Editor. 2010, Birkhäuser/Springer: Basel. p. 281-298.
17. Comité d'experts sur le dépistage et la surveillance médicale en santé au travail. *Cadre de référence pour le dépistage et la surveillance médicale en santé au travail*, Institut national de santé publique du Québec. 2009, Québec. Disponible en ligne: <http://www.inspq.qc.ca>
18. Hansch, C., *On the structure of medicinal chemistry*. J Med Chem, 1976. **19**(1): p. 1-6.
19. Cramer, R.D., 3rd, G. Redl, and C.E. Berkoff, *Substructural analysis. A novel approach to the problem of drug design*. J Med Chem, 1974. **17**(5): p. 533-5.
20. Hansch, C., *QSAR in cancer chemotherapy*. Farmaco Sci, 1979. **34**(1): p. 89-104.
21. Hansch, C., et al., *The expanding role of quantitative structure-activity relationships (QSAR) in toxicology*. Toxicol Lett, 1995. **79**(1-3): p. 45-53.
22. Benigni, R. and A. Giuliani, *Quantitative structure--activity relationship (QSAR) studies of mutagens and carcinogens*. Med Res Rev, 1996. **16**(3): p. 267-84.
23. Chung, K.T., et al., *Review of mutagenicity of monocyclic aromatic amines: quantitative structure-activity relationships*. Mutat Res, 1997. **387**(1): p. 1-16.
24. Soffers, A.E., et al., *Computer-modeling-based QSARs for analyzing experimental data on biotransformation and toxicity*. Toxicol In Vitro, 2001. **15**(4-5): p. 539-51.

25. Agius, R.M., et al., *Structure activity hypotheses in occupational asthma caused by low molecular weight substances*. Ann Occup Hyg, 1991. **35**(2): p. 129-37.
26. Seed, M. and R. Agius, *Further validation of computer-based prediction of chemical asthma hazard*. Occup Med (Lond), 2010. **60**(2): p. 115-20.
27. Jarvis, J., et al., *Relationship between chemical structure and the occupational asthma hazard of low molecular weight organic compounds*. Occup Environ Med, 2005. **62**(4): p. 243-50.
28. Seed, M.J., P. Cullinan, and R.M. Agius, *Methods for the prediction of low-molecular-weight occupational respiratory sensitizers*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2008. **8**(2): p. 103-9.
29. Tarlo, S.M., et al., *Outcomes of a natural rubber latex control program in an Ontario teaching hospital*. J Allergy Clin Immunol, 2001. **108**(4): p. 628-33.
30. Yassin, M.S., et al., *Latex allergy in hospital employees*. Ann Allergy, 1994. **72**(3): p. 245-9.
31. Turjanmaa, K., *Incidence of immediate allergy to latex gloves in hospital personnel*. Contact Dermatitis, 1987. **17**(5): p. 270-5.
32. Liss, G.M. and S.M. Tarlo, *Natural rubber latex-related occupational asthma: association with interventions and glove changes over time*. Am J Ind Med, 2001. **40**(4): p. 347-53.
33. Fujita, H., M. Ogawa, and Y. Endo, *A case of occupational bronchial asthma and contact dermatitis caused by ortho-phthalaldehyde exposure in a medical worker*. J Occup Health, 2006. **48**(6): p. 413-6.
34. Tarlo, S.M., G.M. Liss, and K.S. Yeung, *Changes in rates and severity of compensation claims for asthma due to diisocyanates: a possible effect of medical surveillance measures*. Occup Environ Med, 2002. **59**(1): p. 58-62.
35. Cullinan, P., S. Tarlo, and B. Nemery, *The prevention of occupational asthma*. Eur Respir J, 2003. **22**(5): p. 853-60.
36. Bush, R.K., R.A. Wood, and P.A. Eggleston, *Laboratory animal allergy*. J Allergy Clin Immunol, 1998. **102**(1): p. 99-112.

37. Macfarlane, E., et al., *Training and other predictors of personal protective equipment use in Australian grain farmers using pesticides*. *Occup Environ Med*, 2008. **65**(2): p. 141-6.
38. Fisher, R., et al., *Prevention of laboratory animal allergy*. *J Occup Environ Med*, 1998. **40**(7): p. 609-13.
39. Merget, R., et al., *Effectiveness of a medical surveillance program for the prevention of occupational asthma caused by platinum salts: a nested case-control study*. *J Allergy Clin Immunol*, 2001. **107**(4): p. 707-12.
40. Gannon, P.F., et al., *Occupational asthma prevention and management in industry--an example of a global programme*. *Occup Med (Lond)*, 2005. **55**(8): p. 600-5.
41. Labrecque, M., et al., *Medical surveillance programme for diisocyanate exposure*. *Occup Environ Med*, 2011. **68**(4): p. 302-7.
42. Suarhana, E., et al., *A diagnostic model for the detection of sensitization to wheat allergens was developed and validated in bakery workers*. *J Clin Epidemiol*, 2010. **63**(9): p. 1011-9.
43. Suarhana, E., et al., *The Dutch diagnostic model for laboratory animal allergen sensitization was generalizable in Canadian apprentices*. *J Clin Epidemiol*, 2009. **62**(5): p. 542-9.



