

Allergologie-pneumologie professionnelle

Asthme professionnel induit par les irritants

AUTEUR :

S. Kleinlogel, praticien hospitalier, service de Pathologie professionnelle, Hôpitaux universitaires de Strasbourg

Appelé autrefois syndrome de Brooks ou syndrome de dysfonction des voies aériennes, l'asthme induit par les irritants (AII) est de mécanisme non immunologique et sans période de latence. Il représenterait 4 à 14 % des asthmes professionnels. Les substances irritantes peuvent être sous forme de gaz, poussières, fumées, aérosols, vapeurs... Les secteurs du nettoyage, de la santé, de la construction, de la métallurgie et de la coiffure sont plus touchés.

Le diagnostic repose sur la confirmation d'un asthme au décours d'un épisode d'exposition aiguë à un irritant ou dans un contexte d'exposition professionnelle répétée à de plus faibles doses d'irritants. La négativité des tests allergologiques permet, parfois, d'éliminer une origine allergique.

L'évolution des AII est difficilement prévisible et nécessite un suivi en médecine du travail pour évaluer la persistance des symptômes sur le lieu de travail. Le maintien au poste doit être discuté au cas par cas, en concertation avec l'ensemble des professionnels de santé assurant la prise en charge et en fonction des conditions de travail.

La prévention des AII repose sur celle du risque chimique en privilégiant les mesures collectives (suppression, substitution, réduction des émissions des irritants).

L'AII consécutif à un accident d'inhalation aiguë sera généralement pris en charge au titre des accidents du travail. Ceux consécutifs à des expositions répétées peuvent, dans certains cas, faire l'objet d'une demande de reconnaissance en maladie professionnelle.

Ce document annule et remplace la fiche TR 25 « Syndrome de Brooks et asthmes induits par les irritants » publiée en 2000.

MOTS CLÉS

Asthme / Allergie / Affection respiratoire / Irritation

À la différence de l'asthme allergique, l'asthme induit par les irritants est de mécanisme non immunologique et sans période de latence.

À l'origine, Brooks [1] avait décrit le syndrome de Brooks ou syndrome de dysfonction des voies aériennes (RADS pour *Reactive airways dysfunction syndrome*) comme étant des symptômes évocateurs d'asthme survenant dans les 24 heures après l'inhalation unique, à forte concentration, en général accidentelle, de substances irritantes sous forme de gaz, vapeurs ou fumées. Les éléments cliniques étaient complets si l'obstruction bronchique et l'hyperréactivité bronchique non spécifique persistaient plus de 3 mois.



© Rodolphe Escher pour l'INRS

Par la suite, le terme de syndrome d'irritation bronchique (SIB) a été employé pour décrire la survenue de symptômes identiques après l'exposition à des doses répétées de substances irritantes mais à des concentrations modérées [2].

Aujourd'hui, les termes « d'asthme sans période de latence » ou « d'asthme induit par les irritants (AII) » sont plus volontiers utilisés. Deux types d'asthmes d'origine professionnelle sont distingués :

- asthme avec période de latence

(plus ou moins longue), survenant des mois voire des années après une exposition initiale à un allergène respiratoire et entraînant un processus de sensibilisation immunologique - l'asthme survient alors après une réexposition ;

- asthme sans période de latence, survenant « rapidement » après la ou les expositions et ne faisant pas intervenir de mécanisme immunologique. Le délai de survenue peut toutefois être variable, avec quelquefois des symptômes immédiats

qui s'amendent dans un premier temps et réapparaissent dans les jours suivants.

L'asthme aggravé au travail est une entité nosologique complétant le tableau des asthmes en relation avec le travail (figure 1), celui-ci survenant chez des personnes présentant déjà un asthme, allergique ou non, et qui est exacerbé par différents facteurs de l'environnement de travail (allergènes, irritants, froid, effort...).

Toutefois, la frontière entre ces différents types d'asthme est parfois floue et l'élément causal difficile à mettre en évidence.

Par ailleurs, la classification nosologique de ces formes d'asthme pouvant être variable dans le temps et selon les pays, le manque d'homogénéité dans les définitions et la dénomination entraînait des difficultés dans la comparaison des études,

notamment épidémiologiques [3, 4]. C'est pourquoi, en 2014, l'EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) a proposé une démarche diagnostique afin de différencier 3 phénotypes d'AII avec un degré de confiance variable attribué au diagnostic [5], en fonction de critères d'exposition, du délai de survenue de l'asthme et des caractéristiques cliniques (figure 2) :

- AII aigu caractérisé par l'apparition rapide des symptômes d'asthme, après une exposition unique massive, pour lequel le diagnostic peut être établi avec un degré de confiance élevé et considéré comme certain (AII certain);
- AII subaigu qui apparaît suite à des expositions répétées à des irritants, d'intensité élevée, pour lequel le diagnostic peut être considéré comme probable (AII probable);
- AII faible dose, encore appelé AII

« pas si soudain » ou AII avec période de latence, qui apparaît de manière retardée suite à des expositions répétées à des irritants, d'intensité faible à modérée pour lequel le diagnostic est considéré comme possible (AII possible).

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les sources bibliographiques relatives à la prévalence de l'AII en milieu professionnel sont nombreuses, mais celles-ci concernent surtout des populations spécifiques. Il est donc encore aujourd'hui difficile de chiffrer précisément la prévalence dans la population professionnelle [7, 8]. Selon les données publiées, les AII à début aigu représentaient 4 à 14% de tous les nouveaux cas d'asthme professionnel dans

Figure 1: Classification de l'asthme en relation avec le travail

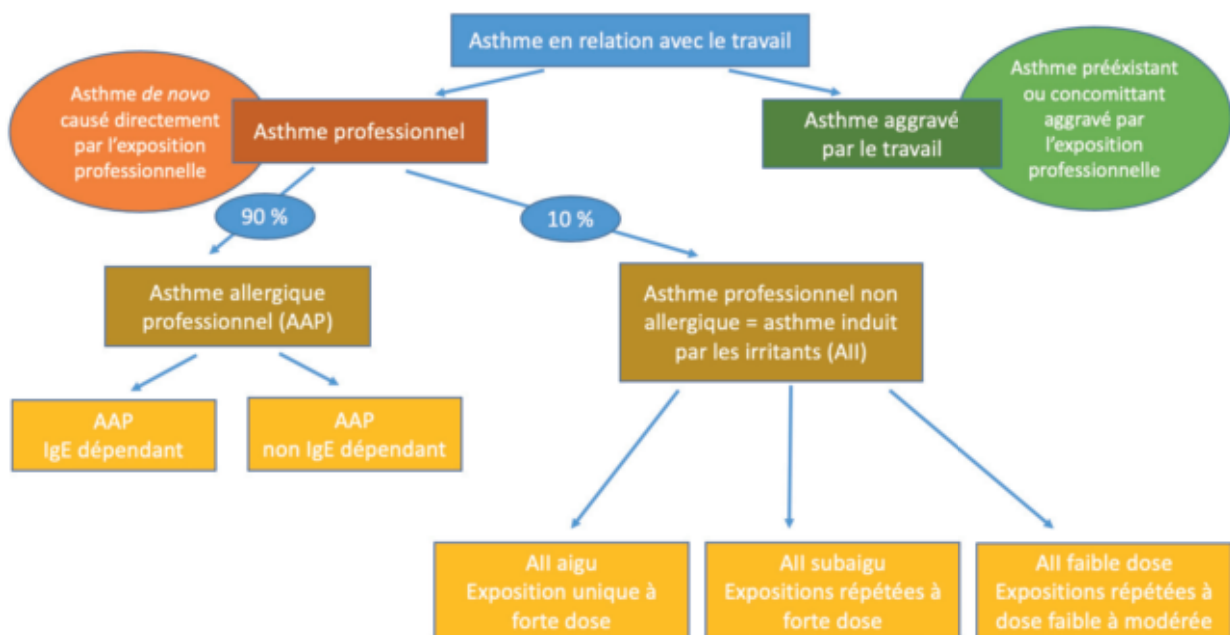
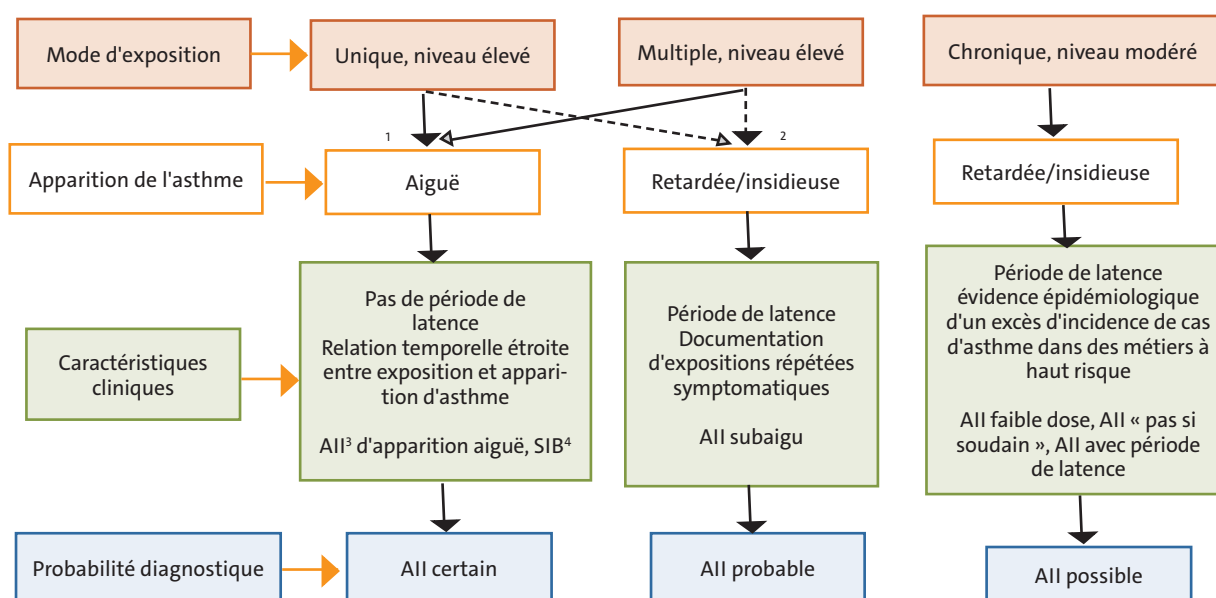


Figure 2: Approche diagnostique des différents phénotypes d'asthme induit par les irritants d'après Lemière et Cartier [6]



1. Les symptômes d'asthme surviennent souvent après un accident d'inhalation sévère avec un niveau d'exposition élevé.
2. L'asthme pourrait apparaître dans les jours ou les semaines suivant une exposition aiguë à une concentration élevée d'agents irritants.
3. AII: asthme induit par les irritants.
4. SIB: syndrome d'irritation bronchique.

divers pays du monde [8] : 6 % au Canada [9], 8 % en Belgique [10], 14 % aux États-Unis [11], 11 % dans le Michigan [12]. Cette proportion pourrait toutefois être sous-estimée, étant donné le nombre d'asthmes pour lesquels l'agent causal n'a pas été déterminé, 52 % dans l'étude du Michigan [12]. Dans l'étude réalisée en Belgique entre 2000 et 2002 sur la base de la déclaration de nouveaux cas d'asthme professionnel [10], les AII représentaient 8 % et le diagnostic était considéré comme certain dans 39 %, probable dans 29 % et possible dans 32 % des cas. Mais des difficultés diagnostiques ont également pu être à l'origine d'une sous-estimation des AII [12]. Dans une étude sur une population de 34 000 estoniens adultes [13],

Dumas et al. retrouvaient une exposition chronique professionnelle à des irritants, à des doses faibles à modérées, chez 17,4 % de la population interrogée et cette exposition était significativement corrélée à un diagnostic d'asthme (OR 1,88, IC 9 % (1,48-2,37)). En France, la prévalence de l'asthme chez l'adulte est évaluée entre 6 et 7 % [14]. On estime que 10 à 15 % des asthmes de l'adulte auraient une étiologie professionnelle. Lucas et al. ont retrouvé 13,5 % d'AII parmi les asthmes en relation avec le travail enregistrés dans le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) entre 2001 et 2018 [15]. Sur la même population de sujets présentant un AII, Robin et al. [16] retrouvaient 52 % d'hommes et 48 %

de femmes avec un âge médian respectivement de 43 et 45 ans. Cette étude montrerait également une baisse globale du nombre de cas d'asthme professionnel pour les deux sexes sur la période, réduction qui toucherait notamment le nombre de cas d'AII (104 en 2001, 31 en 2018).

AGENTS ÉTIOLOGIQUES ET SECTEURS D'ACTIVITÉ CONCERNÉS

De façon générale, toute substance irritante sous la forme de gaz, poussières, fumées, aérosols, vapeurs peut entraîner un AII lorsqu'elle est inhalée à haute concentration. De nombreux cas d'accidents d'inhalation avec développement d'asthme par la suite ont été rapportés depuis les années 60 et notamment

avec le chlore, l'ozone, le dioxyde de soufre [5]. Certaines circonstances d'exposition sont plus fréquentes : fuite accidentelle de produit, arrêt brutal d'un système d'aspiration avec émanations de poussières ou incendie entraînant un dégagement de fumées... L'accident classique est représenté par le mélange, lors d'activités de nettoyage, de produits détergents acides avec un désinfectant à base d'hypochlorite de sodium, entraînant la formation de chlore gazeux. Mais les circonstances d'exposition peuvent être très variées. Pour exemple, l'empoussièrément important généré lors de l'attaque du *World Trade Center* en 2001 a engendré des AII chez les personnes intervenues rapidement sur les lieux (sauveteurs, policiers, déblayeurs...) [17]. Toutefois, ces irritants peuvent aussi entraîner un asthme lors d'expo-

sitions répétées à plus faibles doses (**tableau I**). Les agents causaux répertoriés dans la publication de l'EAACI [5] sont extrêmement variés : ammoniac, fumées acides, huiles de coupe, produits de nettoyage, parfums, bisulfite et métabisulfite, produits de laboratoire, aérosols de pesticides, solvants, peintures, fumées diesel...

Dans la fin des années 90, des travaux de recherche ont mis au point une matrice emplois-expositions spécifique à l'asthme [18], mise à jour récemment [19] afin d'estimer le risque d'exposition (absence, faible, élevé) en fonction des métiers dans le cadre d'études épidémiologiques.

En effet, certains secteurs d'activité sont plus touchés par l'AII [5, 20], comme le secteur du nettoyage et le secteur des soins, en lien avec l'utilisation d'agents détergents et

désinfectants. Pour les activités de nettoyage, l'utilisation régulière de produits contenant de l'eau de Javel, de l'ammoniac, des agents dégraissants et désinfectants entraîne un risque accru d'asthme en relation avec le travail. Toutefois, la présence simultanée, dans les produits utilisés pour le nettoyage, de substances irritantes et de substances allergisantes, rend parfois difficile le diagnostic différentiel entre asthme allergique et AII. Par ailleurs, pour les agents d'entretien à domicile, la présence dans l'environnement de travail d'autres aéroallergènes (phanères d'animaux, acariens) augmente également le risque d'asthme aggravé au travail. En France, malgré une tendance à la baisse des cas d'asthme professionnel, Paris et al. retrouvaient une augmentation statistiquement significative des cas d'asthme aux produits de nettoyage contenant des ammoniums quaternaires sur la période 2001 à 2009 dans les données du RNV3P [21]. Il est à noter toutefois que les mécanismes d'action de l'asthme aux ammoniums quaternaires sont complexes et peuvent être en lien avec un processus immunologique ou irritant.

En Finlande, dans une étude rétrospective des cas d'AII diagnostiqués entre 2000 et 2018 au FIOH [22] (69 sujets présentant un AII : 30 de type aigu et 39 subaigu), les groupes professionnels les plus représentés étaient les opérateurs machines (33 %) avec une prédominance des cas subaigus, les métallurgistes (11 %) et les ouvriers de la construction (8 %). Cinquante-sept pour cent des cas étaient attribués à un produit corrosif, acide ou alcalin. D'après les données issues de la base du RNV3P, dans la même période (entre 2001 et 2018) [16],

↓ Tableau I

> EXEMPLES D'AGENTS POUVANT PROVOQUER UN ASTHME INDUIT PAR LES IRRITANTS, SELON LEMIERRE ET CARTIER [6]

Exposition	Exemples
Gaz	Chlore (dégagement de chlore lors du mélange d'hypochlorite de sodium avec des acides), chloramines (dégagées après mélange d'hypochlorite de sodium et d'ammoniac), dioxyde de soufre, oxydes nitreux, diméthylsulfate
Acides	Acides acétique, chlorhydrique, fluorhydrique, bromhydrique
Alcalins	Ammoniac, oxyde de calcium (lime), hydrazine
Biocides	Oxyde d'éthylène, agents de fumigation, insecticides
Dérivés halogénés	Bromochlorodifluorométhane (extincteur de feu), trifluorométhane, chlorofluorocarbones, produits de dégradation thermique du fréon, hexafluorure d'uranium, hydrogène et fluorure de carbonyle
Solvants	Perchloroéthylène
Fumées	Fumées de diesel, fumées de peinture, fumées d'urée, fumées provenant de feux, composés iodés (iode, iodure l'aluminium, iodure d'hydrogène), diéthylamino-éthanol (inhibiteur de corrosion)
Sprays	Peintures, scellant de planchers (hydrocarbures aromatiques)
Poussières	Poussières inorganiques (<i>World Trade Center</i>)
Sensibilisants potentiels	Isocyanates, anhydride phtalique

les causes les plus fréquentes d'AII étaient les acides (8 %), les solvants (7 %), les antiseptiques (6,9 %), le chlore et ses dérivés (5,9 %), les produits détergents (5,8 %), les fumées de soudage (3,2 %), avec une prédominance chez les hommes. Les secteurs d'activité pourvoyeurs d'AII étaient variables en fonction du sexe. Chez la femme, il s'agissait essentiellement du secteur de la santé (14,3 % de la population féminine présentant un AII) et des services à la personne (11 %), dont la coiffure (6,6 %). L'enseignement serait également un secteur touché avec 7,3 % des femmes atteintes d'AII. Pour la population masculine, les secteurs de la construction (9%), la métallurgie (3,9 %) et la réparation automobile (4,6 %) étaient les plus représentés.

FACTEURS DE RISQUE

Les études ciblant les facteurs de risque de l'AII sont peu nombreuses.

● Caractéristiques de l'exposition

De manière générale, il est admis que l'intensité de l'exposition initiale, notamment la concentration de la substance irritante, est un facteur augmentant le risque de développer un AII par la suite. D'autres facteurs physico-chimiques, et notamment la réactivité chimique de la substance, jouent également un rôle [23]. Dans les études sur les travailleurs et bénévoles du *World Trade Center* (WTC) [24], les principaux facteurs de risque rapportés pour le développement d'une maladie des voies respiratoires inférieures étaient la présence sur le site de la catastrophe dans les premières 48 heures, en lien avec l'intensité de l'empoussièrement, et la durée d'exposition.

● Tabac et atopie

Il est difficile de conclure sur leurs rôles, souvent étudiés ensemble, comme facteur favorisant ou aggravant, les études étant peu nombreuses et contradictoires. La majorité des études tend vers une absence de lien entre le tabagisme ou l'atopie préexistante et l'apparition de l'AII [25 à 27]. Toutefois, dans les études réalisées chez les exposés du WTC, le tabagisme était un facteur de risque prédisposant ou aggravant pour les maladies des voies aériennes inférieures, sans distinction entre l'AII, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et d'autres maladies touchant les petites bronches [28]; tandis que l'atopie était un facteur de risque uniquement pour les maladies touchant les voies aériennes supérieures [24]. Par la suite, une étude se focalisant uniquement sur la population de pompiers intervenus sur la catastrophe du WTC, retrouve un lien entre le tabagisme et le développement de BPCO, mais pas de lien avec l'AII isolé [29].

● Asthme préexistant

Pour Brooks et al., le fait d'avoir un asthme préexistant entraînerait une susceptibilité à développer un asthme aux irritants [30], notamment pour les AII subaigus et les AII faible dose. Ces auteurs suggéraient d'ailleurs l'existence, dans un certain nombre de cas d'AII, d'un asthme antérieur, cliniquement quiescent.

● Sexe

La prévalence de l'asthme, en population générale et toutes causes confondues, est plus importante chez la femme adulte (7,4 %) que chez l'homme (5,3 %) [31]; les femmes sont plus à risque de présenter des exacerbations et moins

de rémissions que les hommes, pour lesquels un rôle protecteur des androgènes est suspecté. Au sein de la cohorte *European Community Respiratory Health Survey* [32], parmi 9 091 personnes atteintes d'asthme (52 % de femmes), 63 % des femmes (vs 43 % des hommes) avaient un début d'asthme à l'âge adulte. Les femmes avaient par ailleurs un risque plus important de développer un asthme non allergique (65 % des femmes vs 37 % des hommes) alors qu'aucune différence n'était observée pour l'asthme allergique. Les hypothèses avancées par Leynaert et al. étaient une différence potentielle entre les expositions à des irritants à domicile et au travail ou une plus forte susceptibilité de développer un AII à exposition identique.

Parmi les 1 134 cas d'asthme aux irritants colligés dans le RNV3P de 2001 à 2018 [16], 544 (48 %) concernaient les femmes, 590 (52 %) les hommes. Les seules différences notables étaient certaines expositions, principalement liées aux caractéristiques socio-économiques des deux sexes : les femmes atteintes d'AII étaient plus exposées aux produits d'entretien et détergents, et moins exposées aux produits inorganiques et aux fumées de soudage que les hommes.

PHYSIOPATHOLOGIE

Malgré plusieurs travaux sur le sujet [4, 33], les mécanismes physiopathologiques de l'asthme induit par les irritants ne sont pas encore totalement élucidés.

Plusieurs hypothèses sont discutées, notamment celle d'une inflammation neutrophilique associée à la libération de diverses interleukines

1. *Endotype* : sous-type de pathologie caractérisé par son mécanisme fonctionnel, notamment immunologique, inflammatoire, biologique et métabolique, et expliquant la présentation clinique (phénotype).

2. *Phénotype* : caractéristique observable de la maladie.

(IL-1, IL-6, IL-8) et du facteur de nécrose tumorale TNF-alpha. Ce mécanisme d'action correspondrait à un endotype¹ d'asthme non éosinophilique, bien distinct de l'endotype d'asthme éosinophilique, d'origine allergique [34].

Au cours des dix dernières années en effet, de nombreuses recherches se sont intéressées aux différents phénotypes² de l'asthme et notamment de l'asthme en relation avec le travail (AII, asthme immunologique et asthme aggravé au travail) [20] auxquels sont associés différents endotypes basés sur des mécanismes moléculaires selon des profils génomiques, transcriptomiques, épigénétiques, protéomiques et/ou métaboliques. L'évaluation de ces endotypes passe par la mesure de différents marqueurs [34] : éosinophilie et neutrophilie sanguine, monoxyde d'azote (NO) exhalé, taux d'immunoglobuline E (IgE) et résultats des tests cutanés, mais aussi d'autres marqueurs de l'inflammation sérique (IL-6, IL-17, YKL-40)...

L'objectif du phénotypage et de l'endotypage est d'établir un diagnostic plus précis pour un traitement plus efficace ciblant les mécanismes de l'asthme. C'est ainsi qu'ont été mises au point de nouvelles molécules plus efficaces, notamment sur les asthmes sévères mal contrôlés [34].

Dans une étude incluant 999 adultes issus de la cohorte ÉGÉA (Étude Génétique Environnement Asthme), Andrianjafimasy et al. [35] ont retrouvé une association entre l'exposition professionnelle à des irritants et un endotype d'asthme particulier dont le mécanisme biologique serait basé sur l'inflammation neutrophile et le stress oxydatif. Cet endotype désigné CA1 regroupe plusieurs caractéristiques : asthme de l'adulte actif traité, fonction ventilatoire altérée, augmentation du nombre de neu-

trophiles sanguins et de la concentration sanguine de produits d'oxydation détectés par fluorescence (POFs), biomarqueurs liés au stress oxydant [36, 37].

Certaines études retrouvent également l'implication de facteurs génétiques dans l'AII, comme les gènes qui jouent un rôle dans l'inflammation via la voie NF-kappaB [38].

Parmi les hypothèses concernant l'AII aigu, la desquamation de l'épithélium bronchique aurait deux conséquences. D'une part, cela entraînerait plusieurs réactions locales : inflammation neurogène liée à une exposition des terminaisons nerveuses, libération de cytokines et de leucotriènes pro-inflammatoires, sécrétion de facteurs de croissance engendrant, à moyen terme et notamment si l'inflammation perdure, un remodelage au niveau bronchique (épaississement de la membrane basale, épaississement réticuloconjonctif de la paroi bronchique, métaplasie épidermoïde). D'autre part, en fragilisant la barrière épithéliale, barrière protectrice, le passage d'éventuels sensibilisants serait facilité entraînant ainsi un risque accru d'asthme allergique.

Enfin, le rôle d'une réponse inflammatoire médiée par les lymphocytes auxiliaires de type 2 (Th2), ainsi que celui du stress oxydant [7, 39] sont également décrits lors de l'exposition répétée aux irritants.

DIAGNOSTIC

DIAGNOSTIC EN MILIEU DE TRAVAIL

Le diagnostic d'AII peut être suspecté devant l'apparition d'une symptomatologie respiratoire (toux, dyspnée, sifflements respiratoires, douleurs rétrosternales) ou de signes à type de brûlures de la gorge et du nez survenant immédiatement ou dans les 24 heures suivant

un épisode d'exposition aiguë à un irritant ou dans un contexte d'exposition professionnelle répétée à des irritants.

La **figure 2** décrit un algorithme proposé par l'EAACI [5] pour diagnostiquer les divers phénotypes d'AII en fonction du profil d'apparition des symptômes et selon les caractéristiques de l'exposition aux irritants.

La caractérisation des expositions professionnelles est primordiale et l'intervention du médecin du travail et/ou de l'équipe pluridisciplinaire de santé au travail permet de préciser les substances présentes au poste de travail, l'intensité et la durée de l'exposition, les équipements de protection collective et individuelle en place, ainsi que la possibilité d'expositions accidentelles.

Le diagnostic d'AII aigu va reposer sur l'histoire clinique d'un accident d'inhalation à haute concentration. Comme le décrivait déjà Brooks [1], cette exposition intense entraînait, souvent immédiatement mais possiblement dans les 24 heures, des symptômes aigus à type d'irritation ou de brûlure conjonctivale [40], nasale, oropharyngée et respiratoire, et notamment une toux [40], une oppression thoracique et quelques fois des sifflements thoraciques [8]. Dans les suites, il peut persister un asthme pendant des semaines, des mois, voire des années [1]. L'histoire clinique étant évidente, le diagnostic se fait sur la spirométrie qui peut montrer un syndrome obstructif, quelques fois également restrictif [41]. Une spirométrie réalisée avant et après traitement bronchodilatateur permet également d'évaluer la réversibilité de l'obstruction bronchique [8]. Cependant, l'obstruction bronchique est en général moins réversible dans l'AII aigu que dans l'asthme allergique [42].

En cas de spirométrie normale, le test à la métacholine confirme l'hyperréactivité bronchique non spécifique. Dans une étude, le NO exhalé mesuré plusieurs mois après le diagnostic d'AII n'est pas augmenté [40].

Concernant **le diagnostic d'AII subaigu**, la survenue des symptômes peut être moins franche et le délai, entre l'exposition à des doses modérées à fortes et les manifestations cliniques, très variable. Ainsi le diagnostic se fera sur des expositions professionnelles à des irritants, une histoire et une chronologie d'apparition évocatrices d'AII, ainsi que sur le test à la métacholine comme précédemment.

Enfin, **le diagnostic d'AII faible dose** est encore plus difficile à affirmer. Les éléments évocateurs seront une exposition professionnelle à des irritants de façon chronique, faible à modérée, et l'apparition d'un asthme sans autre cause évidente: absence d'exposition à un sensibilisant, négativité des tests explorant la sensibilisation immunologique (IgE totales, IgE spécifiques, éosinophilie, prick-tests). Toutefois, comme certains irritants sont également sensibilisants (par exemple les isocyanates, les ammoniums quaternaires ou la chloramine T), le mécanisme irritant ou allergisant à l'origine de l'asthme ne pourra parfois pas être conclu. Par ailleurs, l'apparition d'un asthme à l'âge adulte, chez un ancien asthmatique sans symptômes depuis de nombreuses années (asthme quiescent) ne permettra pas de faire la distinction entre un AII faible dose et un asthme aggravé au travail.

DIAGNOSTIC EN MILIEU SPÉCIALISÉ

Le recours à une structure spécialisée (consultation de pneumologie ou de pathologies professionnelles et environnementales) permet de

confirmer le diagnostic d'asthme. Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) peuvent objectiver un trouble obstructif réversible après inhalation de β 2-mimétiques. Toutefois, cet examen peut être normal, notamment en-dehors d'une période d'exposition. Le diagnostic d'asthme nécessite alors de recourir à un test de provocation bronchique à la métacholine à la recherche d'une hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS).

Si l'asthme est confirmé, il convient alors d'éliminer, autant que possible, une origine allergique. Cette étape repose sur divers examens complémentaires (pricks-tests, dosage IgE spécifique) à la recherche d'une sensibilisation à un allergène et sur l'interrogatoire permettant de confronter les résultats de ces tests et les éléments cliniques concordants avec l'exposition.

Le test de provocation bronchique spécifique n'est pas recommandé dans le diagnostic d'AII mais a été suggéré pour distinguer un AII d'un asthme allergique pour une substance qui présenterait les deux caractéristiques [5].

La place de l'imagerie est limitée à éliminer les diagnostics différentiels de l'AII, tels que pneumopathie infectieuse, œdème pulmonaire... [8]. Dans le même objectif, un apport diagnostique du scanner thoracique a été suggéré chez les secouristes et autres intervenants du *World Trade Center* [41], pour rechercher une maladie des petites voies aériennes, avec phénomènes de piégeage au scanner en fin d'expiration.

Un autre diagnostic à éliminer ou qui peut être associé à l'asthme est celui de la dyskinesie des cordes vocales pouvant mimer des symptômes d'asthme et être déclenchée par une exposition à des irritants [43]. Une consultation chez un ORL sera alors nécessaire.

ÉVOLUTION

L'évolution des AII est difficilement prévisible car les facteurs menant à la guérison, la persistance ou l'aggravation sont mal connus. Si l'intensité de l'exposition initiale peut être corrélée à la prévalence de la survenue d'AII [25], elle pourrait également être un facteur de risque de persistance de l'AII [27] jusqu'à 24 mois après l'accident d'exposition. Certaines études retrouvent également une évolution de l'AII après exposition aiguë vers une bronchiolite oblitérante ou des formes frontières [29, 44]. Le devenir des patients ayant eu un accident d'inhalation peut également être compliqué par des comorbidités, notamment l'association avec une rhinite chronique faisant suite à l'exposition aiguë [45], également appelée RUDS (*Reactive Upper Airways Dysfunction Syndrome*) [46].

Par ailleurs, l'obstruction bronchique de l'AII répond moins bien aux bronchodilatateurs que celle de l'asthme allergique [47], probablement du fait des remaniements inflammatoires décrits dans la physiopathogénèse. Dans une étude récente sur la cohorte NutriNet Santé, Sit et al. [48] trouvaient une association significative entre l'exposition professionnelle aux irritants (notamment produits de nettoyage et solvants) et un mauvais contrôle de l'asthme.

Vandenplas et al. estimaient [49], selon les études, entre 10 à 60 % la persistance de l'obstruction bronchique après un accident d'inhalation bronchique unique, 3 mois à 13 ans après l'accident. Dans une étude de suivi à long terme, Malo et al. [50] trouvaient uniquement 17 % de patients avec un niveau normal de réactivité bronchique, c'est-à-dire un test à la métacholine négatif, chez des sujets ayant eu un AII après accident d'inhalation aiguë (délai moyen de

13,6 ans depuis l'accident). Dans une étude antérieure, la même équipe avait retrouvé 25 % de guérison 2 ans et demi après un accident d'inhalation de chlore [51]. Les conséquences psychologiques ont également été explorées par le *Psychiatric Symptoms Index* (PSI d'Ilfeld), retrouvant des scores supérieurs à 25 (pour une normale inférieure à 10) chez 31 % de la population étudiée concernant l'anxiété et chez 40 % concernant la dépression [50].

Le rôle du tabac est là aussi questionné dans plusieurs études. Gautrin et al. retrouvaient un effet additif du tabagisme et des « bouffées de chlore » sur la réduction du calibre des bronches et l'augmentation de la réactivité bronchique à long terme [42]. Malo et al. retrouvaient également cet effet « additif » chez les sujets tabagiques au moment de l'accident d'exposition [50]. Le rôle de l'âge au moment de l'accident serait également un facteur de risque de persistance de l'hyper-réactivité bronchique avec une plus grande susceptibilité pour les sujets plus âgés ; un haut niveau de réactivité initial évalué par le test à la métacholine serait également un élément péjoratif [50].

Enfin, l'évolution vers un syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques (SIOC) [52] ou vers un syndrome de stress post-traumatique [53, 54] dû à l'accident sont également des conséquences ayant un retentissement majeur sur la santé et la qualité de vie.

PRÉVENTION

PRÉVENTION TECHNIQUE

● Collective

Il n'y a pas de données spécifiques en termes de prévention des AII. La démarche de prévention des AII est par conséquent identique à celle

mise en œuvre contre les risques chimiques.

La suppression des agents irritants ou sensibilisants respiratoires doit être recherchée en priorité. Si la suppression est impossible dans le processus de travail, la substitution doit être systématiquement envisagée.

Lorsque ni la suppression, ni la substitution ne sont réalisables ou qu'un risque persiste malgré leur mise en place, un ensemble d'actions doit permettre de réduire le risque au niveau le plus faible. Ces actions visent à minimiser les quantités d'agents irritants, le nombre de salariés exposés, la fréquence, la durée des expositions et le niveau d'exposition, en concevant et en appliquant des méthodes de travail adaptées.

Il convient tout d'abord d'agir sur l'émission d'agents irritants, par exemple :

- en choisissant les méthodes de travail les moins dispersives (produit liquide versé sur un chiffon plutôt qu'appliqué en spray par exemple, remplacement de produits sous forme de poudre par des gels, recours à l'aspiration plutôt qu'au soufflage ou au balayage...);
- en nettoyant régulièrement les locaux de travail (à l'humide ou par aspiration), pour éviter la remise en suspension des poussières;
- en confinant au maximum les sources d'émission (manipulation dans des locaux séparés et mis en dépression par rapport aux locaux adjacents, capotage...);
- en automatisant les opérations...

Dans un second temps, les émissions résiduelles doivent être captées au plus près du lieu de leur production et le flux d'air pollué capté doit être rejeté à l'extérieur des bâtiments dans le respect des règles environnementales.

La surveillance, la maintenance et le contrôle des équipements

de travail et des équipements de protection mis en place sont indispensables pour assurer leur bon fonctionnement. Ils peuvent être utilement complétés par des contrôles d'atmosphère, s'il existe des protocoles de mesures adaptés. Pour la bonne application de ces mesures, le personnel doit être informé sur les risques liés aux produits irritants (étiquetage correct des produits, collecte des fiches de données de sécurité, élaboration de fiches de poste et explication de ces éléments...) et formé à l'utilisation des équipements de travail et de protection ainsi qu'aux bonnes pratiques.

● Individuelle

En complément des mesures de protection collective, le port d'équipements de protection individuelle (EPI), en particulier d'un appareil de protection respiratoire, peut être utile en cas d'exposition à des irritants respiratoires limitée dans le temps du fait d'un procédé particulier. Chez un sujet asthmatique une surveillance stricte de l'efficacité et de la tolérance d'un appareil de protection respiratoire par un suivi des symptômes et du débit expiratoire de pointe (DEP) est nécessaire.

PRÉVENTION MÉDICALE

Lors du suivi médical, il convient de rechercher à l'interrogatoire la notion de symptômes irritatifs ORL ou de symptômes évocateurs d'asthme, survenant au décours d'un épisode d'exposition accidentelle à des irritants ou dans un contexte d'exposition habituelle de niveau faible à des irritants au poste de travail. Une spirométrie pourra être réalisée lors des visites médicales. Toutefois, la courbe débit-volume n'est pas suffisante pour dépister un AII.

Il convient de mettre à disposition des infirmiers en santé au travail et

des secouristes du travail un protocole précisant la conduite à tenir en cas d'accident d'inhalation, afin d'optimiser la prise en charge des travailleurs concernés sur les lieux de travail. Une analyse rétrospective des accidents du travail (incident de déversement et accident d'inhalation) doit être réalisée dans l'objectif d'éviter les récives.

Le maintien au poste de travail d'un sujet présentant un AII ou la décision d'éviction doit se faire au cas par cas, en concertation avec le pneumologue traitant et en fonction des conditions de travail. En dehors des cas d'asthme sévère et en l'absence de sensibilisation à des agents présents au poste de travail, les personnes présentant un AII peuvent souvent continuer leur travail, sous réserve de renforcement des mesures de prévention technique. Un suivi médical rapproché, en collaboration avec le pneumologue traitant ou un centre de consultation de pathologies professionnelles et environnementales est alors recommandé, afin d'assurer une prise en charge adaptée avec un contrôle satisfaisant de l'asthme. Une éviction du milieu professionnel peut toutefois être nécessaire en cas de développement d'asthme mal contrôlé.

CONDUITE À TENIR EN CAS D'ACCIDENT D'INHALATION

La prise en charge efficace des accidents d'inhalation sur les lieux de travail doit être rapide et nécessite la mise en place préalable d'un protocole précisant la conduite à tenir, à disposition des infirmiers de santé au travail et des secouristes du travail.

La disparition de symptômes immédiats ne doit pas faire suspendre cette prise en charge car les symp-

tômes peuvent réapparaître avec un délai de latence plus ou moins long. Lors de symptômes initiaux irritants à type de toux ou d'obstruction bronchique, la mise en place d'un traitement rapide par corticoïdes inhalés [55], en général dans les services d'urgences, permettrait de diminuer les phénomènes inflammatoires bronchiques. Aucune étude ne montre si ce traitement instauré très tôt permettrait de diminuer la survenue dans les suites d'un AII installé. Il n'y a pas de recommandation sur la durée du traitement de fond.

En l'absence de recommandation pour le suivi des personnes exposées à un irritant de façon aiguë ou subaiguë sur les lieux de travail, Verdun-Esquer et Rousseau [56] proposent un protocole de suivi avec réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires, idéalement à J+7, M+1 et M+3. Par ailleurs, s'il existe des plaintes ou des symptômes respiratoires, un test de provocation bronchique non spécifique à la métacholine devrait y être associé, même si les explorations fonctionnelles respiratoires sont normales.

En cas de persistance du syndrome obstructif et/ou de l'HRBNS, le diagnostic d'AII peut être posé et le traitement médical ne diffère pas du traitement d'un asthme ayant une autre cause. D'ailleurs les traitements par anticorps monoclonaux ont montré leur efficacité aussi bien dans le traitement de l'asthme atopique sévère que dans l'asthme non atopique sévère [57]. Il doit dans l'idéal être mis en place et suivi par un pneumologue et sera fonction de la sévérité de l'asthme.

RÉPARATION

En cas d'exposition aiguë ou subaiguë, ainsi qu'en cas de déclenche-

ment d'une crise d'asthme sur le lieu de travail, une prise en charge en accident du travail (AT) peut être demandée.

Par contre, pour les AII subaigus et surtout pour les AII faible dose, il se peut qu'il n'y ait pas d'événement déclencheur facilement identifiable et que l'on pourrait qualifier d'AT. Le diagnostic d'AII ne figure nommément dans aucun tableau de maladie professionnelle du régime général ou agricole. Toutefois, en cas d'asthme objectivé par des EFR récidivant en cas de nouvelle exposition au risque, si les expositions au poste de travail sont mentionnées dans un tableau réparant cette affection, une déclaration en maladie professionnelle peut être faite.

POINTS À RETENIR
ET BIBLIOGRAPHIE
PAGES SUIVANTES



POINTS À RETENIR

- À la différence de l'asthme allergique, l'asthme induit par les irritants (All) est de mécanisme non immunologique et sans période de latence.
- L'All représenterait 4 à 14 % des asthmes professionnels.
- Toute substance irritante sous forme de gaz, poussières, fumées, aérosols, vapeurs peut entraîner un All lorsqu'elle est inhalée en grande quantité ou lors d'expositions répétées à plus faibles doses.
- Certains secteurs d'activité sont plus touchés, comme ceux du nettoyage et de la santé, de la construction, de la métallurgie et de la coiffure.
- Plusieurs hypothèses physiopathologiques sont discutées, notamment celle d'une inflammation neutrophilique.
- La diagnostic d'All repose sur la confirmation d'un asthme au décours d'un épisode d'exposition aiguë à un irritant ou dans un contexte d'exposition professionnelle répétée à des irritants.
- L'évolution des All est difficilement prévisible. L'intensité de l'exposition initiale pourrait être un facteur de risque de persistance de l'All.
- L'obstruction bronchique de l'All répond moins bien aux bronchodilatateurs, entraînant un mauvais contrôle de l'asthme.
- La prévention technique collective doit être privilégiée, avec l'objectif de supprimer ou réduire l'exposition aux irritants respiratoires.
- La prise en charge des accidents d'inhalation sur les lieux de travail doit être rapide et nécessite la mise en place préalable d'un protocole précisant la conduite à tenir, à disposition des infirmiers de santé au travail et des secouristes du travail.
- L'All faisant suite à un accident d'inhalation aiguë sera en général indemnisé au titre de l'accident de travail.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | BROOKS SM, WEISS MA, BERNSTEIN IL - Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest*. 1985; 88 (3): 376-84.
- 2 | KIPEN HM, BLUME R, HUTT D - Asthma experience in an occupational and environmental medicine clinic. Low-dose reactive airways dysfunction syndrome. *J Occup Med*. 1994; 36 (10):1133-37.
- 3 | WALTERS GI, HUNTLEY CC - Updated review of reported cases of reactive airways dysfunction syndrome. *Occup Med (Lond)*. 2020; 70 (7): 490-95.
- 4 | TARLO SM, LEMIERE C - Occupational asthma. *N Engl J Med*. 2014; 370 (7): 640-49.
- 5 | VANDENPLAS O, WISZNIEWSKA M, RAULF M, DE BLAY F ET AL. - EAACI position paper: irritant-induced asthma. *Allergy* 2014;69 (9): 1141-53.
- 6 | LEMIERE C, CARTIER A - Asthme professionnel avec et sans période de latence. Encyclopédie médico-chirurgicale. Pneumologie 6-039-V-10. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016 : 11 p.
- 7 | DUMAS O, LE MOUAL N - Do chronic workplace irritant exposures cause asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016; 16 (2): 75-85.
- 8 | LEMIERE C, LAVOIE G, DOYEN V, VANDENPLAS O - Irritant-Induced Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022; 10 (11): 2 799-806.
- 9 | TARLO SM, BRODER I - Irritant-induced occupational asthma. *Chest*. 1989; 96 (2): 297-300.
- 10 | VANDENPLAS O, LARBANOIS A, BUGLI C, KEMPENEERS E ET AL. - Épidémiologie de l'asthme professionnel en Belgique. *Rev Mal Respir*. 2005; 22 (3): 421-30.
- 11 | HENNEBERGER PK, DERK SJ, DAVIS L, TUMPOWSKY C ET AL. - Work-related reactive airways dysfunction syndrome cases from surveillance in selected

- US states. *J Occup Environ Med.* 2003; 45 (4): 360-68.
- 12 | REILLY MJ, WANG L, ROSENMAN KD - The Burden of Work-related Asthma in Michigan, 1988—2018. *Ann Am Thorac Soc.* 2020; 17 (3): 284-92.
- 13 | DUMAS O, LAURENT E, BOUSQUET J, METSPALU A ET AL. - Occupational irritants and asthma: an Estonian cross-sectional study of 34,000 adults. *Eur Respir J.* 2014; 44 (3): 647-56.
- 14 | DELMAS MC, FUHRMAN C - L'asthme en France: Synthèse des données épidémiologiques descriptives. *Rev Mal Respir.* 2010; 27 (2): 151-59.
- 15 | LUCAS D, ROBIN C, VONGMANY N, DEWITTE JD ET AL. - Main Causal Agents of Occupational Asthma in France, Reported to the National Network for Occupational Disease Vigilance and Prevention (RNV3P) 2001-2018. *Ann Work Expo Health.* 2023; 67 (3): 297-302.
- 16 | ROBIN C, VONGMANY N, DEWITTE JD, LODDE B ET AL. - Asthmes en relation avec le travail chez la femme: comparaison aux données masculines. Étude rétrospective des données issues du Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P). *Arch Mal Prof Environ.* 2022; 83 (3): 181-92.
- 17 | WHEELER K, MCKELVEY W, THORPE L, PERRIN M ET AL. - Asthma diagnosed after 11 September 2001 among rescue and recovery workers: findings from the World Trade Center Health Registry. *Environ Health Perspect.* 2007; 115 (11): 1584-90.
- 18 | KENNEDY SM, LE MOUAL N, CHOUDAT D, KAUFFMANN F - Development of an asthma specific job exposure matrix and its application in the epidemiological study of genetics and environment in asthma (EGEA). *Occup Environ Med.* 2000; 57 (9): 635-41.
- 19 | LE MOUAL N, ZOCK JP, DUMAS O, LYTRAS T ET AL. - Update of an occupational asthma-specific job exposure matrix to assess exposure to 30 specific agents. *Occup Environ Med.* 2018; 75 (7): 507-14.
- 20 | MAESTRELLI P, HENNEBERGER PK, TARLO S, MASON P ET AL. - Causes and Phenotypes of Work-Related Asthma. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17 (13): 4713.
- 21 | PARIS C, NGATCHOU-WANDJI J, LUC A, McNAMEE R ET AL. - Work-related asthma in France: recent trends for the period 2001–2009. *Occup Environ Med.* 2012; 69 (6): 391-97.
- 22 | LINDSTRÖM I, LANTTO J, KARVALA K, SOINI S ET AL. - Occupations and exposure events in acute and subacute irritant-induced asthma. *Occup Environ Med.* 2021; 78 (11): 793-800.
- 23 | BROOKS SM, BERNSTEIN IL - Irritant-induced airway disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011; 31 (4): 747-68.
- 24 | DE LA HOZ RE, SHOHET MR, WISNIVESKY JP, BIENENFELD LA ET AL. - Atopy and upper and lower airway disease among former World Trade Center workers and volunteers. *J Occup Environ Med.* 2009; 51 (9): 992-95.
- 25 | KERN DG - Outbreak of the reactive airways dysfunction syndrome after a spill of glacial acetic acid. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144 (5): 1058-64.
- 26 | BHÉREZ L, CUSHMAN R, COURTEAU JP, QUÉVILLON M ET AL. - Survey of construction workers repeatedly exposed to chlorine over a three to six month period in a pulpmill: II. Follow up of affected workers by questionnaire, spirometry, and assessment of bronchial responsiveness 18 to 24 months after exposure ended. *Occup Environ Med.* 1994; 51 (4): 225-28.
- 27 | KIPEN HM, BLUME R, HUTT D - Asthma experience in an occupational and environmental medicine clinic. Low-dose reactive airways dysfunction syndrome. *J Occup Environ Med.* 1994; 36 (10): 1133-37.
- 28 | DE LA HOZ RE, SHOHET MR, CHASAN R, BIENENFELD LA ET AL. - Occupational toxicant inhalation injury: the World Trade Center (WTC) experience. *Int Arch Occup Environ Health.* 2008; 81 (4): 479-85.
- 29 | SINGH A, LIU C, PUTMAN B, ZEIG-OWENS R ET AL. - Predictors of Asthma/COPD Overlap in FDNY Firefighters With World Trade Center Dust Exposure: A Longitudinal Study. *Chest.* 2018; 154 (6): 1301-10.
- 30 | BROOKS SM, HAMMAD Y, RICHARDS I, GIOVINCO-BARBAS J ET AL. - The spectrum of irritant-induced asthma: sudden and not-so-sudden onset and the role of allergy. *Chest.* 1998; 113 (1): 42-49.
- 31 | RAHERISON C, HAMZAOUI A, NOCENT-EJNAINI C, ESSARI LA ET AL. - Asthme de la femme au fil du temps: vers une prise en charge personnalisée. *Rev Mal Respir.* 2020; 37 (2): 144-60.
- 32 | LEYNAERT B, SUNYER J, GARCIA-ESTEBAN R, SVANES C ET AL. - Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. *Thorax.* 2012; 67 (7): 625-31.
- 33 | MAESTRELLI P, BOSCHETTO P, FABBRI LM, MAPP CE - Mechanisms of occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123 (3): 531-42; quiz 543-44.
- 34 | KAUR R, CHUPP G - Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144 (1): 1-12.
- 35 | ANDRIANJAFIMASY MV, FEBRISSY M, ZERIMECH F, DANANCHÉ B ET AL. - Association between occupational exposure to irritant agents and a distinct asthma endotype in adults. *Occup Environ Med.* 2022; 79 (3): 155-61.
- 36 | CHANG HS, LEE TH, JUN JA, BAEK AR ET AL. - Neutrophilic inflammation in asthma: mechanisms and therapeutic considerations. *Expert Rev Respir Med.* 2017; 11 (1): 29-40.
- 37 | ANDRIANJAFIMASY M - Exposition professionnelle aux agents irritants et asthme: rôle des marqueurs biologiques liés au stress oxydant. Médecine humaine et pathologie. Gif-sur-Yvette: Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay; 2020: 234 p.
- 38 | RAVA M, AHMED I, KOGEVINAS M, LE MOUAL N ET AL. - Genes Interacting with Occupational Exposures to Low Molecular Weight Agents and Irritants on Adult-Onset Asthma in Three European Studies. *Environ Health Perspect.* 2017; 125 (2): 207-14.

BIBLIOGRAPHIE (suite)

- 39 | ANDRIANJAFIMASY M, ZERIMECH F, AKIKI Z, HUYVAERT H ET AL. - Oxidative stress biomarkers and asthma characteristics in adults of the EGEA study. *Eur Resp J*. 2017; 50 (6) : 1701193.
- 40 | LANTTO J, SUOJALEHTO H, KARVALA K, REMES J ET AL. - Clinical Characteristics of Irritant-Induced Occupational Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022; 10 (6) : 1554-61.
- 41 | MENDELSON DS, ROGGEVEEN M, LEVIN SM, HERBERT R ET AL. - Air trapping detected on end-expiratory high-resolution computed tomography in symptomatic World Trade Center rescue and recovery workers. *J Occup Environ Med*. 2007; 49 (8) : 840-45.
- 42 | GAUTRIN D, LEROYER C, L'ARCHEVÊQUE J, DUFOUR JG ET AL. - Cross-sectional assessment of workers with repeated exposure to chlorine over a three year period. *Eur Respir J*. 1995; 8 (12) : 2046-54.
- 43 | BRAUN JJ, DELMAS C, CHARLOUX A, SCHULTZ P ET AL. - Dyskinésie des cordes vocales et/ou asthme. *Rev Mal Respir*. 2018; 35 (1) : 62-68.
- 44 | GHANEI M, TAZELAAR HD, CHILOSI M, HARANDI AA ET AL. - An international collaborative pathologic study of surgical lung biopsies from mustard gas-exposed patients. *Respir Med*. 2008; 102 (6) : 825-30.
- 45 | MOSCATO G, VANDENPLAS O, GERTH VAN WIJK R, MALO JL ET AL. - Occupational rhinitis. *Allergy*. 2008; 63 (8) : 969-80.
- 46 | MEGGS WJ - RADS and RUDS. The toxic induction of asthma and rhinitis. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1994; 32 (5) : 487-501.
- 47 | GAUTRIN D, BOULET LP, BOUTET M, DUGAS M ET AL. - Is reactive airways dysfunction syndrome a variant of occupational asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 93 (1 Pt 1) : 12-22.
- 48 | SIT G, VARRASO R, FEZEU LK, GALAN P ET AL. - Occupational Exposures to Irritants and Sensitizers, Asthma and Asthma Control in the Nutrinet-Santé Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022; 10 (12) : 3220-27.e7.
- 49 | VANDENPLAS O, TOREN K, BLANC PD - Health and socioeconomic impact of work-related asthma. *Eur Respir J*. 2003; 22 (4) : 689-97.
- 50 | MALO JL, L'ARCHEVÊQUE J, CASTELLANOS L, LAVOIE K ET AL. - Long-term outcomes of acute irritant-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179 (10) : 923-28.
- 51 | MALO JL, CARTIER A, BOULET LP, L'ARCHEVÊQUE J ET AL. - Bronchial hyperresponsiveness can improve while spirometry plateaus two to three years after repeated exposure to chlorine causing respiratory symptoms. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150 (4) : 1142-45.
- 52 | DUPAS D, DAGORNE MA - Syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques (SIOC) : un diagnostic à ne pas manquer. Épidémiologie, diagnostic, traitement. *Rev Mal Respir*. 2013; Vol 30 (2) : 99-104.
- 53 | SHIRATORI Y, SAMUELSON KW - Relationship between posttraumatic stress disorder and asthma among New York area residents exposed to the World Trade Center disaster. *J Psychosom Res*. 2012; 73 (2) : 122-25.
- 54 | GOODWIN RD, FISCHER ME, GOLDBERG J - A twin study of post-traumatic stress disorder symptoms and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176 (10) : 983-87.
- 55 | LEMIERE C, MALO JL, BOUTET M - Reactive airways dysfunction syndrome due to chlorine: sequential bronchial biopsies and functional assessment. *Eur Respir J*. 1997; 10 (1) : 241-44.
- 56 | VERDUN-ESQUER C, ROUSSEAU S - Inhalation d'irritant : quel suivi à la sortie des urgences ? *Toxicol Anal Clin*. 2021; 33 (1) : 14-15.
- 57 | MELSCOET L, KHAYATH N, MIGUERES N, GOLTZENE MA ET AL. - Severe non-atopic asthma: omalizumab can reduce severe asthma exacerbations. *J Asthma*. 2023; 60 (5) : 881-89.