

## Allergologie-pneumologie professionnelle

# Rhinite et asthme dans l'industrie pharmaceutique

### AUTEUR :

**C. Paris**, Service de santé au travail et de pathologie professionnelle et environnementale, CHRU Pontchaillou Rennes, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) U1085, Institut de recherche en santé, environnement et travail (IRSET), Institut universitaire de santé au travail (IUST), Rennes

L'industrie pharmaceutique en France produit chaque année près de 2 800 substances, présentes dans 11 000 spécialités. Parmi celles-ci, les antibiotiques, les enzymes et d'autres substances végétales comme les gommes sont à l'origine de l'essentiel des cas de rhinite ou d'asthme professionnel (AP) rapportés dans la littérature. Toutefois, les données épidémiologiques sont peu nombreuses et la prévalence des cas apparaît comme faible au regard du nombre de substances mises en œuvre. D'autres sources d'exposition peuvent également être à l'origine d'AP dans le secteur pharmaceutique, comme les produits désinfectants ou les animaux de laboratoire utilisés dans les unités de recherche. Ces étiologies, non spécifiques à ce secteur, ne seront pas traitées dans cette fiche.

Les mécanismes physiopathologiques en cause sont mal connus, en particulier pour les substances de bas poids moléculaire. À l'inverse, un mécanisme IgE-dépendant est habituellement décrit pour les produits d'origine végétale et les enzymes. D'autres mécanismes (action toxique directe, effet histaminique, effet pharmacologique direct) ont parfois été avancés.

*Le diagnostic d'AP pourra parfois facilement être évoqué devant la chronologie professionnelle des symptômes liée à la fabrication d'une substance active unique. Toutefois, le plus souvent, il sera nécessaire de recourir à un test de provocation bronchique (TPB) ou nasale (TPN) en milieu hospitalier.*

*Pour la mise en œuvre de la prévention, et en dehors des mesures techniques classiques (production en vase clos, captage des émissions à la source...), le service de santé au travail pourra s'appuyer sur les données toxicologiques recueillies pendant les phases d'essais cliniques, et bien souvent sur les données métrologiques propres à l'entreprise.*

*Enfin, de nouveaux cas étant régulièrement rapportés dans la littérature, il est important que le médecin du travail reste vigilant lors de la mise en œuvre de nouvelles substances actives.*

### MOTS CLÉS

Affection respiratoire / Rhinite / Asthme / Industrie pharmaceutique / Antibiotique / Enzyme / Médicament / Gomme végétale

**E**n 2015, l'industrie pharmaceutique compte, en France, 252 entreprises et près de 100 000 salariés, dont un peu moins de la moitié est affectée à la production et 20 000 aux activités Recherche et développement (Bilan économique des Entreprises du médicament, Leem, 2015<sup>1</sup>). L'industrie pharmaceutique est habituellement divisée en deux secteurs, le secteur primaire, qui a en charge la fabrication des matières actives et des produits de base, et le secteur secondaire qui a en charge la fabrication des spécialités pharmaceutiques



Taweesit Weerawattanachai/Banque d'images 123RF

elles-mêmes. On compte actuellement en France environ 2 800 substances actives, quelle que soit leur origine humaine, animale, végétale ou chimique, et 11 000 spécialités. Les classes thérapeutiques les plus

vendues en France (en chiffre d'affaires) sont les médicaments du système nerveux central, les antinéoplasiques et immunomodulateurs, et les médicaments du système digestif et du métabolisme.

1. [www.leem.org/bilan-economique-des-entreprises-du-medicament-edition-2015](http://www.leem.org/bilan-economique-des-entreprises-du-medicament-edition-2015); consulté le 30 octobre 2016.

## ABRÉVIATIONS

AP : asthme professionnel
CLP : <i>Classification, Labelling, Packaging</i>
DEP : débit expiratoire de pointe
HRBNS : hyperréactivité bronchique non spécifique
IgE : immunoglobuline E
NO : monoxyde d'azote
PPL : pénicilloyl-polylysine
QSAR : <i>Quantitative Structure-Activity Relationship</i>
TPB : test de provocation bronchique
TPN : test de provocation nasale
VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde

Les asthmes professionnels chez les salariés de ce secteur impliquent notamment les principes actifs médicamenteux, les autres substances entrant dans la composition des spécialités (excipients) ou les intermédiaires de synthèse auxquels ils peuvent être exposés, parfois sous forme pulvérulente. Si l'industrie pharmaceutique est concernée, en particulier dans les phases de conditionnement, des cas sont aussi rapportés chez les professionnels de la santé (infirmiers, médecins, vétérinaires, pharmaciens) lors de la préparation ou l'administration de ces produits (voir la fiche d'allergologie professionnelle *Allergies respiratoires professionnelles chez les personnels de santé* [1]). Il existe d'autres étiologies possibles de rhinite ou asthme professionnels mais qui ne sont pas spécifiques à ce secteur. On peut citer en particulier les désinfectants utilisés pour le nettoyage des locaux et des surfaces et les animaux de laboratoire (voir la fiche *Allergie respiratoire professionnelle aux petits mammifères de laboratoire* [2]) qui ne seront pas traités dans cette fiche.

Par ailleurs, ces affections sont à distinguer des pathologies entrant dans le cadre des hypersensibilités médicamenteuses qui, si elles relèvent pour partie de mécanismes immuno-allergiques, font partie des effets secondaires ia-

trogéniques des médicaments et s'observent donc après l'administration de ces substances, par voies orale ou parentérale.

Il faut enfin observer que la majorité de la littérature disponible sur les asthmes dans l'industrie pharmaceutique concerne surtout des cas cliniques sporadiques et qu'il existe très peu d'études épidémiologiques proprement dites spécifiques à ce secteur d'activité.

## PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes en cause dans les asthmes professionnels sont mal connus [3]. Si l'on peut distinguer de manière classique les médicaments de haut poids moléculaire, en général d'origine végétale ou animale et pour lesquelles des preuves d'un mécanisme IgE-dépendant sont plus souvent rapportées, les mécanismes en cause pour les substances de bas poids moléculaire sont la plupart du temps inconnus et reposent sur l'hypothèse générale, mais imprécise, de la mise en jeu d'un haptène, de nature inconnue également.

Un mécanisme IgE-dépendant a ainsi été évoqué, sur la base de prick-tests positifs, ou mieux, sur la mise en évidence d'IgE spécifiques voire sur des tests de bronchoprovocation (tests de provocation bronchique ou TPB) réalistes positifs, pour plusieurs substances d'origine végétale comme le psyllium [4], l'ipéca [5], le ginseng du Brésil [6] ou encore le pavot somnifère (*Papaver somniferum*) [7], ainsi que pour plusieurs enzymes utilisées en thérapeutique comme l'alpha-amylase [8], la cellulase [9] ou la pepsine [10]. Un mécanisme de ce type a également été évoqué dans 3 cas d'asthme à la poudre d'argan destinée à l'industrie cosmétique et pharmaceutique [11].

Parmi les substances de bas poids moléculaire, les antibiotiques ont été les plus étudiés et, notamment, la pénicilline en raison de la fréquence des réactions allergiques chez les patients traités par ce type d'antibiotiques. Les pénicillines possèdent un radical commun constitué d'un noyau bêta-lactame et d'un anneau thiazolidine. L'ouverture du noyau bêta-lactame à pH physiologique permet alors la formation d'une liaison amide avec les groupements aminés de protéines adjacentes, résultant en la formation d'un groupement pénicilloyl, déterminant majeur de l'allergie à la pénicilline [12]. Ce mécanisme est également mis en cause dans les allergies à d'autres médicaments de la famille des pénicillines, en particulier semi-synthétiques (ampicilline, pivampicilline...). Dans ces cas, le test cutané utilisant un groupement pénicilloyl et une protéine faiblement antigénique, la polylysine formant une pénicilloyl-polylysine (PPL) sera fréquemment positif. D'autres déterminants allergéniques, dit alors mineurs (*Minor Determinant Mix* ou MDM), formés par d'autres voies métaboliques impliquant par exemple l'acide pénicillanique, ont été rapportés. Dans ces cas, le test cutané à la PPL sera négatif. Bien que les céphalosporines contiennent également un noyau bêta-lactame, associé cette fois à un anneau dihydrothiazine, le ou les déterminants allergéniques de ces substances ne sont pas connus. Un mécanisme IgE-dépendant est toutefois évoqué en raison de la présence de tests cutanés positifs, et de réaction immédiate au TPB. La ceftazidime pourrait toutefois impliquer d'autres mécanismes, en raison du caractère variable, immédiat et/ou retardé, de la réponse à ce test [13]. Un mécanisme IgE-dépendant a également été suggéré pour l'iso-

niazide, pour lequel des IgE spécifiques ont été décrites [3] ou encore la tetracycline [14], en raison de réactions immédiates au TPB.

À l'inverse, l'absence de test cutané positif et une réponse retardée au TPB ne plaident pas en faveur d'un mécanisme IgE-dépendant pour la spiramycine [15]. Il en est de même pour plusieurs autres médicaments de classes thérapeutiques diverses comme la pénicillamine [16], l'hydralazine [17] ou encore l'alpha-méthyl-dopa [18].

D'autres mécanismes sont parfois évoqués, comme une action toxique directe pour la trypsine et la papaine [19], ou une action pharmacologique pour le salbutamol [20]. Dans l'observation récente d'un asthme à la tafenoquine (médicament anti-paludéen), un TPB retardé a permis de faire le diagnostic d'asthme professionnel [21]. De manière surprenante, l'indice évaluant le potentiel allergisant par analyse de la relation structure-activité – pour QSAR ou *Quantitative Structure-Activity Relationship* – [22] était totalement nul, questionnant le mécanisme en cause dans ce cas. Dans la plupart de ces cas, les mécanismes évoqués restent encore aujourd'hui hypothétiques.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Bien que les substances pouvant être en cause soient nombreuses, il n'existe que très peu d'études épidémiologiques sur les asthmes professionnels dans l'industrie pharmaceutique. En effet, si quelques études anciennes concernent certains secteurs comme ceux de la fabrication de psyllium ou d'antibiotiques (pénicilline, pénicillines semi-synthétiques, céphalosporines), aucune étude récente, en dehors de cas cliniques, n'a été identifiée dans ce secteur.



Ainsi, Bardy et al. rapportent une étude systématique réalisée en 1987 [4] chez des salariés de la fabrication de psyllium, utilisé comme laxatif. Sur 130 sujets investigués, 23 sujets sur 120 (19 %) présentent un prick test positif, 31 sur 118 (26 %) des IgE spécifiques positives, 21 sur 125 présentent une hyperréactivité bronchique non spécifique et 5 sujets sur 18 explorés parmi les 21 précédents, présentent un TPB positif avec une réaction immédiate.

Une étude portant sur 51 travailleurs exposés à la spiramycine en 1988 [15] rapporte une prévalence d'AP de 7,8 %.

Une étude réalisée en 1992, chez 83 salariés de la fabrication d'alpha-amylase [8], rapporte la présence de 26 sujets avec prick-tests positifs, 14 avec des IgE spécifiques ainsi que 6 cas avec une réponse immédiate au TPB.

Une seule revue de littérature a pu être identifiée, qui porte sur l'AP dans le secteur de production d'antibiotiques [23]. Sept études y sont rapportées, portant sur des effectifs de moins de 100 salariés à chaque fois. L'estimation de la prévalence de l'AP, quand celle-ci est possible, apparaît faible, inférieure à 10 %.

Toutefois, même si cette analyse montre que les cas décrits sont souvent anciens et sporadiques, une revue de la littérature examinant les cas d'AP survenant avec des subs-

tances de bas poids moléculaires entre 2000 et 2010 [24] montre que sur 39 nouvelles substances, 9 appartiennent au secteur de l'industrie pharmaceutique. Il convient donc de rester vigilant quant au risque de sensibilisation respiratoire dans ce secteur. Il est difficile de savoir si cette situation correspond à une prévalence faible, liée aux mesures de protection et aux conditions de fabrication strictes propres à cette industrie, y compris pour le conditionnement, ou bien à une sous-estimation résultant de la difficulté diagnostique de ces asthmes, en l'absence de mécanismes connus, et de tests disponibles.

Le [tableau I, pp. 120 à 122](#), répertorie les cas d'asthme professionnel aux médicaments et intermédiaires de synthèse décrits dans la littérature survenant dans l'industrie pharmaceutique. Cette liste n'est pas exhaustive malgré une recherche systématique. Pour une substance donnée, l'ensemble des publications n'est pas mentionné, dans la mesure où elles n'apportent pas toutes d'information supplémentaire. De plus, les cas d'AP survenant lors de la mise en œuvre de certains médicaments par le personnel soignant ou par des pharmaciens (enflurane, isoniazide, aérosols de ribavirine et de pentamidine par exemple) [3] ne sont pas répertoriés.

↓ Tableau I

### > MÉDICAMENTS/INTERMÉDIAIRES DE SYNTHÈSE RAPPORTÉS COMME CAUSE D'ASTHME PROFESSIONNEL DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Auteur, année	N (n)	Médicament(s), intermédiaire(s) de synthèse	Mécanisme évoqué (tests) Protéine(s) identifiée(s)*
Origine végétale/animale			
Colten, 1975 [25]	(4)	Trypsine	IgE-dépendant (PT+, IgE+, TPB I+)
Baur, 1979 [26]	6 (3)	Broméline (protéase)	IgE-dépendant (PT+, IgE+, TPB I+)
Baur, 1979 [27]	11 (5)	Papaïne	IgE-dépendant (PT+, IgE+, TPB I+)
Baur, 1982 [19]	33 (8)	Papaïne	IgE-dépendant (PT+, IgE+, TPB I+) Effet toxique direct possible chez 3 sujets
Luczynska, 1984 [5]	?	Ipéca	IgE-dépendant (PT+, IgE +)
Cartier, 1984 [10]	(1)	Pepsine	IgE-dépendant (PT+, IgE+, TPB I+)
Wiessmann, 1985 [28]	14 ( ?)	Extraits pancréatiques	IgE-dépendant (PT+, IgE+, TPB I+)
Losada, 1986 [9]	(2)	Cellulase	IgE-dépendant (PT+, IgE+, TPB I+)
Bardy, 1987 [4]	130 (5)	Psyllium	IgE-dépendant (PT+, IgE+, TPB I+)
Lagier, 1990 [29]	(3)	Gomme guar	IgE-dépendant (PT+, IgE+, TPB I+)
Subiza, 1991 [6]	(1)	Ginseng (Brésil)	IgE-dépendant (PT+, IgE+, TPB I+)
Losada, 1992 [8]	83 (6)	Alpha-amylase	IgE-dépendant (PT+, IgE+, TPB I+)
Moneo, 1993 [7]	28 (4)	<i>Papaver somniferum</i>	IgE-dépendant (PT+, IgE+, TPB+) Protéine 52 kDa
Zentner, 1997 [30]	20 (10)	Enzymes (trypsine, chemotrypsine, broméline, papaine, amylase, lipase)	IgE-dépendant (PT +, IgE+) Positivité variable selon les enzymes, moindre pour amylase et lipase Protéines entre 20 et 31 kDa selon enzymes
Park, 1997 [31]	(1)	Peptidase, lysosyme	IgE-dépendant (PT+, IgE+, TPB I et M+) Protéines entre 7 et 83 kDa selon enzymes
Park, 2005 [32]	(1)	<i>Polygala tenuifolia (Wonji)</i>	IgE-dépendant (PT+, IgE+, TPB M+)
Sander, 2006 [33]	(1)	Gomme arabique	IgE-dépendant (PT+, IgE+, TPB I+)
Laukkanen, 2007 [34]	(1)	Lactase	IgE-dépendant (PT+, IgE+, TBN I+)
Poussel, 2015 [35]	(1)	<i>Moringa Oleifera</i>	IgE-dépendant (PT+, TPB I+, PNEo expectorations+)
Paris, 2016 [11]	9 (3)	Argan	IgE-dépendant (PT+, IgE+, TPB+) Protéines entre 13 et 51 kDa

Auteur, année	N (n)	Médicament(s), intermédiaire(s) de synthèse	Mécanisme évoqué (tests) Protéine(s) identifiée(s)*
<b>Antibiotiques</b>			
Gaultier, 1960 [36]	(1)	Pénicilline	IgE-dépendant (PT penicilloyl+)
Davies, 1974 [37]	(3)	Ampicilline, benzylpenicilline acide 6 amino-penicillanique	? (PT-, IgE-/? , TPB R+) ? (PT-, IgE-/? , TPB R+) ? (PT-, IgE-/? , TPB R+)
Davies, 1975 [38]	(1)	Spiramycine	IgE-dépendant possible (PT+, TPB I+)
Menon, 1977 [14]	(1)	Tétracycline	IgE-dépendant possible (PT+, TPB I+)
Coutts, 1981 [39]	(2)	Céfalexine	IgE-dépendant possible (PT+, TPB I+)
Malo, 1988 [15]	51 (4)	Spiramycine	IgE-dépendant possible (PT+, TPB I+)
Lee, 1989 [40]	(1)	Tartrate de tylosine	? (TPB R+)
Moscato, 1995 [41]	(1)	Pipéracilline	IgE-dépendant possible (PT+, TPB I+)
Stenton, 1995 [13]	(1)	Ceftazidime	? (TPB M+)
Vandenplas, 1997 [42]	(1)	ampicilline	IgE-dépendant ? (TPB M+), asthme latex (TPB I+)
Sastre, 1999 [43]	(1)	Céfadroxil	? (PT- ; TPB I+), anneau dihydrothiazine ?
Suh, 2003 [44]	(2)	Cefteram	IgE-dépendant (PT+, IgE +, TPB I+)
Ye, 2006 [45]	(3)	Thiamphénicol	IgE-dépendant (PT+, IgE+, TPB I+), autre mécanisme chez un patient (PT-, IgE-, TPB R+)
Pala, 2009 [46]	(1)	Acide 7-amino-3-thiométhyl-3-cephalosporanique (7-TACA) (intermédiaire de synthèse de céphalosporines)	? (TPB I+), effet irritant ?
Choi, 2009 [47]	(1)	Vancomycine	Mécanisme histaminique (PT-, IgE-)
Gomes-Ollés, 2010 [48]	(1)	Colistine	? (IgE-, TPB+)
Diaz Angulo, 2011 [23]	(4)	Amoxicilline Érythromycine	IgE-dépendant ? (IgE penicilloyl G et V+, TPB R+) ? (IgE-, TPB R+)
<b>Autres médicaments</b>			
Fawcett, 1976 [49]	(1)	Composé glycy (intermédiaire de synthèse du salbutamol)	? (TPB R+)

**N** : nombre total de sujets investigués ; **(n)** : nombre de cas avec un TPB positif, à défaut des IgE positives, à défaut un prick-test positif ; **NOe** : fraction du NO exhalé ; **PNEo** : polynucléaires éosinophiles ; **PT** : prick-tests ; **QSAR** : Quantitative Structure-Activity Relationship ; **TPB** : test de provocation bronchique ; **TBN** : test de provocation nasal ; **I** : réponse immédiate ; **R** : réponse retardée ; **M** : réponse mixte.

\*Protéine(s) identifiée(s) par immunoblotting



↓ **Tableau I (suite)**

Auteur, année	N (n)	Médicament(s), intermédiaire(s) de synthèse	Mécanisme évoqué (tests Protéine(s) identifiée(s))*
<b>Autres médicaments (suite)</b>			
Harries, 1979 [18]	(1)	Alpha-méthyl dopa	? (PT-, TPB R+)
Coutts, 1984 [50]	21 (3)	Cimétidine	? (PT-, TBN+ (2cas), TPB R+ (1 cas))
Rosenberg, 1984 [51]	(2)	Aminophylline	? (PT-, TPB R+)
Lagier, 1989 [16]	(1)	Pénicillamine	Non IgE-dépendant (PT-, IgE-, TPB R+)
Perrin, 1990 [17]	(1)	Hydralazine	? (PT-, IgE-, TPB R+)
Biagini, 1992 [52]	39 (10)	Opiacés (morphine, codéine, hydrocodone, dihydrocodéine)	? (PT+)
Agius, 1994 [20]	(2)	Salbutamol	Mécanisme pharmacologique à haute dose ? (PT-, TPB R+)
Meier, 1999 [53]	(1)	Hydroxychloroquine	? (TPB R+)
Scala, 2001 [54]	(1)	Metoclopramide	?
Miralles, 2003 [55]	(1)	2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (intermédiaires de synthèse de peptides)	IgE-dépendant ? (PT+, TBN+)
Munoz, 2006 [56]	(1)	Aescine	? (TPB R+)
Klusáčková, 2007 [57]	5 (3)	Lasamide	IgE-dépendant (PT+, IgE+, TPB I+)
Sastre, 2010 [58]	(1)	Acide 5-aminosalicylique	? (PT-, TPB R+, NOe+, PNEo > 3 % (lavage nasal))
Cannon, 2015 [21]	(1)	Tafenoquine	? (TPB R+), QSAR négatif

**N** : nombre total de sujets investigués ; **(n)** : nombre de cas avec un TPB positif, à défaut des IgE positives, à défaut un prick-test positif ; **NOe** : fraction du NO exhalé ; **PNEo** : polynucléaires éosinophiles ; **PT** : prick-tests ; **QSAR** : Quantitative Structure-Activity Relationship ; **TPB** : test de provocation bronchique ; **TBN** : test de provocation nasal ; **I** : réponse immédiate ; **R** : réponse retardée ; **M** : réponse mixte.

\*Protéine(s) identifiée(s) par immunoblotting

Il faut remarquer que certains des cas rapportés dans le *tableau 1* le sont pour des intermédiaires de synthèse (fabrication de salbutamol et de céphalosporines par exemple [46, 49, 55]).

Enfin, ce tableau présente également les hypothèses sur les mécanismes possiblement mis en jeu, sur la base des investigations menées.

## DIAGNOSTIC EN MILIEU DE TRAVAIL

### DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic devra, de principe, être évoqué devant un sujet présentant des signes compatibles avec une rhinite allergique ou un asthme. Il faudra savoir prêter attention aux symptômes respiratoires atypiques présentant une rythmicité professionnelle et pouvant ainsi être des équivalents d'asthme comme la toux nocturne.

#### ● Interrogatoire

Les formes cliniques d'AP rapportées dans la littérature concernant le secteur de l'industrie pharmaceutique, comme dans d'autres secteurs, peuvent être variées. L'AP peut être associé ou non à une rhinite, la rhinite précédant l'asthme ou survenant de façon simultanée. La symptomatologie peut être typique (éternuements, rhinorrhée, sifflements décalés) ou non (toux, oppression thoracique) et présenter une relation chronologique attendue avec l'exposition professionnelle. Il est toutefois difficile, sur la base des observations peu nombreuses par substance active, de dégager des phénotypes spécifiques. Les produits d'origine végétale semblent être associés plus souvent que les autres à une rhinite allergique initiale, évoluant ensuite vers un asthme. Les signes d'irrita-

tion ORL et pulmonaires sont quant à eux plus souvent au premier plan lors de la fabrication des enzymes [8, 30]. Il est à noter que la durée d'exposition avant l'apparition des premiers symptômes semble remarquablement courte (quelques mois à deux ans) lors de la manipulation d'antibiotiques et de certains autres médicaments, alors que les expositions semblent prolongées pour les cas d'AP observés avec les gommes guar et arabique.

Si le diagnostic pourra être facilement évoqué devant une symptomatologie franche, rythmée par l'exposition professionnelle à une substance active facilement identifiable par le médecin du travail (production unique et suffisamment prolongée, absence d'autres substances allergéniques au poste de travail...), l'interrogatoire pourra être mis en défaut devant une symptomatologie moins évocatrice, une chronologie fluctuante en cas d'exposition intermittente, ou une exposition à différentes substances actives se renouvelant rapidement. Ainsi, dans les cas cliniques répertoriés ci-dessus, il apparaît souvent que la fabrication de substances actives est effectuée par lots, sur des périodes souvent courtes de quelques jours et se répétant plus ou moins dans l'année. Dans ce cas, le diagnostic pourra être plus difficile et requérir un avis spécialisé.

Afin de conforter le diagnostic d'AP, le médecin du travail pourra être amené à pratiquer d'autres examens complémentaires à sa disposition.

#### ● Mesure répétée du débit expiratoire de pointe (DEP)

Le suivi du DEP constitue un outil simple à mettre en œuvre par le médecin du travail. Il repose sur l'enregistrement pluriquotidien du DEP

(le matin au lever, à la prise et fin de poste et au coucher, soit 4 mesures) pendant 4 à 6 semaines idéalement, dont au moins 2 semaines non travaillées. L'interprétation peut en être faite visuellement, avec un peu d'expérience, mais également en utilisant le site en ligne de OASYS II ([www.occupationalasthma.com/oasys.aspx](http://www.occupationalasthma.com/oasys.aspx)) qui permet une aide à l'interprétation informatisée, reposant en particulier sur la variation quotidienne du DEP (suspicion d'un asthme si la variation est supérieure à 20 %) et le calcul du score OASYS II (en faveur d'un asthme professionnel quand il est supérieur ou égal à 2,5) [59]. Pour aisée qu'elle soit, l'utilisation de cet outil peut être mise en défaut si la coopération du sujet n'est pas satisfaisante (oubli de certaines mesures, parfois simulation ou simple recopiage), ou si l'exposition professionnelle est irrégulière, sans caractère répété. La variabilité du DEP peut également être diminuée par la prise d'un traitement antiasthmatique de fond, ou enfin par une exposition extraprofessionnelle, par exemple à un irritant respiratoire, qui diminuera également le contraste entre jours travaillés ou non. Toutefois, la mise en évidence d'une variabilité quotidienne importante et/ou d'un score prédictif d'un AP devra là encore déclencher la poursuite des investigations auprès d'un centre spécialisé.

#### ● Courbe débit-volume

La mise en évidence d'un trouble ventilatoire obstructif (chute du volume expiratoire maximal en une seconde ou VEMS) réversible après inhalation d'un bêta-2 mimétique de courte durée d'action (salbutamol) chez un sujet exposé professionnellement à des médicaments est un élément important du diagnostic en milieu de travail. Les contre-indications du salbuta-

mol sont peu nombreuses (toux et bronchospasme paradoxal après inhalation), ce qui permet facilement sa réalisation en milieu de travail. La réversibilité est définie par une augmentation du VEMS de 200 mL et de 12 % par rapport à la valeur de base de ce paramètre, mesurée après l'inhalation de deux bouffées de salbutamol à 5 minutes d'intervalle. Toutefois cette mesure devra être confrontée à l'existence de symptômes cliniques décrits ci-dessus, l'absence totale de signes cliniques s'inscrivant contre l'existence d'un asthme. De même, l'absence de syndrome obstructif à l'état de base ne permet pas d'écarter le diagnostic d'asthme, en particulier si le sujet n'a pas été exposé dans les jours voire les heures avant le test. Là encore, la prise de médicaments antiasthmatiques peut durablement normaliser les valeurs, entre quelques heures et plusieurs jours selon la classe thérapeutique utilisée.

Chez un sujet exposé professionnellement en milieu pharmaceutique, la constatation d'un ou, *a fortiori*, plusieurs des éléments précédents devra faire évoquer le diagnostic d'un asthme ou d'une rhinite. Bien qu'il n'y ait pas de donnée spécifique à ce secteur, les différents outils cités ci-dessus sont relativement peu sensibles [60, 61], il faudra donc être vigilant devant des symptômes respiratoires parfois peu typiques. La répétition de ces explorations, faciles à mettre en œuvre au cours du suivi médical, peut alors être conseillée.

### DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Le médecin du travail pourra aisément évoquer le diagnostic étiologique d'un asthme à la substance active manipulée, lorsque la chronologie des symptômes en fonction des conditions de manipulation est évocatrice. La fabrication d'un seul

type de médicament, la survenue élective et retardée de la symptomatologie après chaque lot de fabrication de la même substance orienteront facilement le diagnostic. Les postes de travail rapportés dans la littérature semblent concerner plus souvent ceux du conditionnement que de la fabrication proprement dite. À l'inverse, la fabrication de plusieurs principes actifs, de manière rapprochée ou simultanée, la présence d'autres allergènes possibles au poste de travail rendront ce diagnostic plus difficile. Comme indiqué, l'AP peut également être en rapport avec un intermédiaire de synthèse, ce qui compliquera l'identification de l'agent en cause. L'absence habituelle de tests spécifiques simples pouvant être prescrits par le médecin du travail rendra alors nécessaire le recours à un centre spécialisé.

### DIAGNOSTIC EN MILIEU SPÉCIALISÉ

#### DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic de l'asthme professionnel va comporter tout d'abord celui de l'asthme proprement dit, si celui-ci n'a pas été porté avant.

Dans tous les cas un bilan général sera effectué afin de ne pas méconnaître d'autres facteurs de risque, éventuellement intriqués. La caractérisation du statut atopique par la réalisation de prick-tests aux pneumallergènes courants, le dosage des IgE totales et une numération de formule sanguine (NFS), à la recherche d'une éventuelle éosinophilie seront réalisés. La pratique d'une radiographie pulmonaire, si le sujet n'en a jamais bénéficié, peut être également prescrite, à la recherche d'une autre pathologie respiratoire.

Devant des signes de rhinite, l'examen ORL confirmera le diagnostic de rhinite allergique, éventuelle-

ment complété, selon la symptomatologie, par une investigation par imagerie (par exemple tomodynamométrie des sinus pour éliminer un diagnostic différentiel).

En l'absence de signes spécifiques (râles sibilants ou symptômes respiratoires accompagnés d'une réversibilité significative du VEMS), ayant permis le diagnostic positif dès l'étape précédente, la mise en évidence de l'asthme nécessitera le plus souvent la réalisation d'un test d'hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS) à la méthacholine. La diminution de 20 % du VEMS après l'inhalation par paliers de doses croissantes d'une solution de méthacholine à 1 % avec une dose maximale cumulée de 1 600 µg signifiera la présence d'une hyperréactivité bronchique. Celle-ci, associée comme précédemment aux symptômes respiratoires, sera en faveur d'un asthme. Une étude récente [62] confirme la très bonne spécificité de ce test, l'absence d'HRBNS alors que le sujet est exposé permettant d'éliminer de manière quasi formelle un AP.

#### DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Celui-ci pourra reposer sur la réalisation de différents tests, soit cutanés soit respiratoires.

##### ● Prick-tests

La réalisation de prick-tests aux substances suspectées (principes actifs médicamenteux ou intermédiaires de synthèse) à dilution croissante, en général de 0,1 % à pur, sera effectuée en milieu hospitalier, bien que celle-ci ne soit pas de pratique courante. La positivité du test sera jugée au bout de 20 minutes par rapport à un test témoin négatif et sera donc en faveur d'une réaction de type immédiat. Il faut savoir toutefois que la sensibilité et la spécificité de ce type de tests vis-à-vis des principes actifs médicamenteux



ne sont pas connues. Des réactions croisées ont également été rapportées, en général au sein de la même classe thérapeutique (pénicilline par exemple). Certains auteurs ont enfin décrit des réactions systémiques qui amènent à une certaine prudence dans la pratique de ces tests.

#### ● IgE spécifiques

Il n'y a que quelques IgE spécifiques disponibles commercialement et utilisables dans le cadre du diagnostic d'un asthme ou d'une rhinite professionnelle vis à vis de la pénicilline G et V, de l'ampicilline et de l'amoxicilline. Il existe d'autres IgE spécifiques disponibles, en particulier vis-à-vis des curares (ammoniums quaternaires) mais utilisées dans le diagnostic des chocs anaphylactiques à ces produits. Les IgE spécifiques rapportées dans la littérature sont le plus souvent mises au point de manière expérimentale et ne sont pas disponibles dans la pratique médicale courante.

#### ● Test de provocation nasale

Ce test est utile en cas de signes de rhinite allergique. La technique est simple, avec le dépôt d'une solution diluée de l'antibiotique sur la muqueuse nasale et un suivi clinique et par rhinomanométrie postérieure de l'évolution dans les heures suivantes. La reproduction ou l'aggravation des symptômes cliniques évalués par une échelle clinique et le doublement des résistances nasales permettent de poser le diagnostic.

#### ● Test de provocation bronchique (TPB)

Il s'agit du test de référence pour le diagnostic de l'AP, mais sa réalisation nécessite une hospitalisation courte et une surveillance médicale stricte. Les recommandations pour la pratique de ce type de tests ont récemment été mises à jour par l'*European Respiratory Society* (ERS) [63]. La

réalisation de TPB aux médicaments repose le plus souvent sur la manipulation de la substance sous forme pulvérulente mélangée à du lactose à une concentration variable entre 0,1 et 5 % et avec une durée graduellement croissante de 10 secondes à 1 heure [63]. Les réactions observées peuvent être immédiates, mais également retardées ou mixtes selon les agents. La positivité du test est retenue lorsque le VEMS décroît de 15 % par rapport à la valeur de base dans la première heure de surveillance (réponse immédiate) ou dans les 6 heures suivantes (ou parfois plus) (réponse retardée). Une modification de plus de deux paliers du test à la métacholine pratiquée 24h après la provocation est également considérée comme positive. Des modifications significatives (> 3 %) du taux d'éosinophiles dans l'expectoration, ou du taux de NO exhalé (augmentation de 20 % si taux de base supérieur à 50 ppb - parties par milliard) ont également été proposées comme valeurs d'un TPB positif, mais ces valeurs restent discutées en l'absence de modification significative du VEMS ou de l'HRBNS. La positivité du TPB à la substance incriminée atteste alors avec certitude du diagnostic d'asthme. Des tests positifs à plusieurs substances médicamenteuses chez le même salarié ont également été rapportés. Enfin, il faut savoir que ce test comporte des faux négatifs vis-à-vis du diagnostic AP (erreur sur la substance testée en cas d'exposition professionnelle multiple, reproduction de l'exposition de manière insuffisante, longue durée de non exposition avant le test).

## ÉVOLUTION

Dans la grande majorité des cas rapportés dans la littérature, l'évolution après éviction profession-

nelle semble rapidement favorable. Il est probable que cette évolution positive soit en lien avec des durées d'exposition souvent courtes, avant l'apparition des premiers symptômes et du diagnostic. Toutefois, comme déjà souligné, les études ne sont pas suffisamment nombreuses pour décrire de manière certaine l'évolution des AP dans ce secteur.

## PRÉVENTION TECHNIQUE

### COLLECTIVE

D'un point de vue général, elle repose sur les mesures classiques nécessaires également pour assurer les conditions strictes liées à la production et au conditionnement de médicaments :

- automatisation des chaînes de fabrication, utilisation de systèmes fermés ou en vase clos ;
- réduction de l'exposition par le captage des émissions à la source, encoffrement des zones d'émission et le rejet à l'extérieur de l'air pollué, après traitement. Mise en place d'une ventilation générale en complément de la ventilation localisée (captage à la source) afin d'assurer le renouvellement de l'air et la dilution de polluants résiduels ;
- nettoyage régulier du matériel et des locaux de travail ; s'assurer notamment de l'absence de contamination surfacique ;
- mise en place de système de sas à l'entrée des locaux de production pour les opérations d'habillage et de déshabillage, de manière à éviter les contaminations des espaces de travail et le transfert d'agents chimiques dangereux (principes actifs pharmaceutiques...) hors de leurs zones d'utilisation ;
- mesurage de l'empoussièrement quand cela est possible ;
- information et formation des salariés (opérateurs mais aussi personnels de nettoyage et de mainte-

nance) sur les risques liés à l'exposition aux principes médicamenteux, intermédiaires de synthèse ou autres produits chimiques manipulés au poste de travail et sur les moyens de prévention. Des protocoles mis à disposition des salariés doivent formaliser les procédures et les moyens de prévention lors de certaines opérations spécifiques (opérations de prise d'échantillon nécessitant l'ouverture des réacteurs par exemple, transvasements, maintenance...) ainsi que la conduite à tenir en cas d'exposition accidentelle.

Une analyse plus précise des approches possibles de la prévention des risques dans ce secteur a été faite par Binks [64]. Elle permet de dégager plusieurs axes dont certains sont plus spécifiques de l'industrie pharmaceutique. Le premier repose sur la mise à disposition de données toxicologiques recueillies lors de la recherche et le développement de nouveaux médicaments, puis lors des premiers essais cliniques. Ces données peuvent être utilisées par le service en charge de la santé au travail et de la prévention des risques professionnels dans l'entreprise. Par ailleurs, le règlement CLP relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges s'applique aux produits pouvant être utilisés dans cette industrie, en dehors des médicaments à l'état fini, destinés à l'utilisateur final. Il faut toutefois observer qu'il n'existe pas actuellement de tests expérimentaux reconnus et validés permettant une identification *a priori* du risque de sensibilisation respiratoire. Ce risque ne pourra donc souvent qu'être identifié soit lors de la mise en production, soit lors de la commercialisation. La seconde approche repose, elle, sur la communication des dangers, avec établissement de valeurs limites internes, basées sur les effets sani-

taires observés lors de cette phase d'évaluation toxicologique initiale. La particularité dans ces deux cas est que ces valeurs sont établies au sein de l'entreprise ou du groupe mettant en œuvre le médicament sur la base des données sanitaires recueillies durant la phase de recherche et développement quand ces données ne sont pas disponibles par ailleurs. Lorsque les données sur une substance sont insuffisantes (nouvelle classe thérapeutique, intermédiaires de synthèse par exemple) pour établir ces valeurs, l'industrie pharmaceutique procède par une évaluation *a priori* des dangers, en 5 classes, du présumé moins toxique ou plus toxique, avec mise en œuvre technologique graduelle de la fabrication en fonction du classement allant de la manipulation simple jusqu'à la robotisation complète. Enfin, lors de la fabrication, un suivi métrologique des expositions sera mis en place, reposant parfois sur le développement de méthodes analytiques spécifiques. Une réévaluation des pratiques et du risque est nécessaire, en particulier en fonction des données recueillies lors de la mise en œuvre industrielle et la commercialisation du médicament comme indiqué ci-dessus.

#### INDIVIDUELLE

Des équipements de protection individuelle doivent être utilisés en complément : gants, blouses/combinaisons, lunettes de protection, voire appareil de protection respiratoire pour certaines opérations. Ces équipements devront être adaptés à la tâche et aux produits manipulés.

#### PRÉVENTION MÉDICALE

Il n'existe pas de facteur de risque connu, prédisposant à l'asthme ou la rhinite à ces substances. En particulier l'atopie ne constitue pas

un élément prédictif dans les cas cliniques rapportés et ne peut donc pas être un motif d'éviction *a priori*. La notion d'une allergie documentée à la pénicilline (et dérivés) constitue à l'inverse une contre-indication à l'emploi dans la fabrication de ces médicaments. En cas de doute, la recherche d'une réaction immédiate par prick-test à la PPL ou un bilan allergologique en milieu spécialisé peut aider à la décision d'aptitude. La présence d'un antécédent d'asthme ou de rhinite allergique liée à une autre étiologie doit également entraîner un renforcement des mesures de prévention technique et une surveillance médicale adaptée afin de prévenir une aggravation de la pathologie par l'exposition à des substances irritantes (par exemple enzymes).

Le contenu et la périodicité du suivi médical des salariés de ce secteur sont à l'appréciation du médecin du travail, en l'absence de recommandations spécifiques établies. Une surveillance systématique rapprochée (par exemple semestrielle ou annuelle) des salariés exposés en fabrication et au conditionnement, par questionnaire et/ou mesures de la fonction respiratoire, peut être proposée, en particulier dans les premières années de la mise en œuvre de certains médicaments : substances nouvelles, substances d'origine végétale ou animale, composés appartenant à une classe médicamenteuse à risque (enzymes, antibiotiques, risque allergénique évalué *a priori* par QSAR...).

#### RÉPARATION

La rhinite et l'asthme à des substances médicamenteuses font l'objet de plusieurs tableaux de maladies professionnelles du régime général.

Ainsi, il existe des tableaux spéci-

fiques pour l'exposition aux bêta-lactamines (notamment pénicillines et leurs sels) et aux céphalosporines lors de travaux comportant la préparation de ces médicaments (travaux de conditionnement notamment) (tableau n° 41), aux enzymes (liste indicative mentionnant la trypsine, la broméline ou encore la papaine...) lors de travaux de préparation des enzymes ou de produits en renfermant (tableau n° 63). D'autres médicaments sont également cités dans la liste limitative du tableau n° 66 soit en tant que substances d'origine végétale (ipéca, quinine), soit dans un alinéa concernant les médicaments proprement dits et leurs précurseurs (macrolides, glycols, salbutamol, pipérazine, cimétidine, isoniazide, chlorure d'acide de la phényl-glycine, tétracyclines, alpha-méthyl-dopa).

La plupart de ces substances sont de description ancienne et les médicaments identifiés plus récemment comme cause d'AP, comme la colistine par exemple, n'y figurent pas. Dans ce cas, une déclaration en maladie professionnelle au titre de l'article L. 461.1 alinéa 3 du Code de la Sécurité sociale pour le tableau n° 66 est toujours possible. L'industrie pharmaceutique ne re-

lève pas en principe du régime agricole. Une déclaration est toutefois possible dans ce régime au titre du tableau n° 45, mentionnant la manipulation ou l'emploi habituels de tous produits.

Les éventuelles manifestations d'anaphylaxie associées (atteinte cutanéomuqueuse de type urticarienne, hypotension artérielle...) peuvent faire l'objet d'une déclaration en accident du travail.

### POINTS À RETENIR

- Le nombre de cas d'AP rapportés dans l'industrie pharmaceutique apparaît faible au vu de la mise en œuvre dans ce secteur, en France, de près de 2 800 substances pour 11 000 spécialités, pouvant être d'origine synthétique, végétale, animale voire humaine.
- Sur 39 agents de bas poids moléculaire décrits à l'origine d'un AP entre 2000 et 2010, 9 sont des substances actives médicamenteuses, d'où la nécessité d'une vigilance de la part du médecin du travail.
- Les produits les plus souvent en cause sont les dérivés d'origine végétale (gommes...), les enzymes, et les antibiotiques (en particulier les pénicillines et dérivés, les céphalosporines et les macrolides).
- Le diagnostic en milieu de travail repose sur l'interrogatoire et la surveillance de la fonction respiratoire, il n'existe toutefois pas de recommandation spécifique à ce secteur.
- Le diagnostic en milieu spécialisé reposera si possible sur le test de broncho-provocation réaliste en milieu hospitalier, en l'absence habituelle d'autres outils diagnostiques.
- L'évaluation *a priori* des risques sanitaires pourra intégrer les données toxicologiques issues des phases de recherche et développement des substances actives. Toutefois, une réévaluation de ces risques est nécessaire en fonction des données recueillies lors de la mise en œuvre industrielle ou lors de la commercialisation du médicament.
- La prévention médicale nécessite une surveillance systématique de l'apparition d'éventuels symptômes et de la fonction respiratoire, en particulier dans les premières années de la mise en œuvre de certains médicaments : substances nouvelles, substances d'origine végétale ou animale, composés appartenant à une classe médicamenteuse à risque (enzymes, antibiotiques, risque allergénique évalué *a priori* par analyse structure-activité...).

### BIBLIOGRAPHIE

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <p>1   ROSENBERG N - Allergies respiratoires professionnelles chez les personnels de santé. Allergologie pneumologie professionnelle TR 54. <i>Réf Santé Trav.</i> 2012 ; 132 : 77-92.</p> <p>2   ROSENBERG N - Allergie respiratoire professionnelle aux petits mammifères de laboratoire. Fiche d'allergologie-pneumologie professionnelle TR 47. <i>Doc Méd Trav.</i> 2009 ; 120 : 471-79.</p> | <p>3   VERVLOET D, TOURI L - Chapitre 32 : Asthme aux médicaments et asthme du personnel soignant. In: BESSOT JC, PAULI G, VANDENPLAS O - L'asthme professionnel. 2<sup>e</sup> édition. Paris : édition Margaux Orange ; 2012 : 405-16, 631 p.</p> <p>4   BARDY JD, MALO JL, SEGUIN P, GHEZZO H ET AL. - Occupational asthma and IgE sensitization in a pharmaceutical company processing psyllium. <i>Am Rev Respir Dis.</i> 1987 ; 135 (5) : 1033-38.</p> | <p>5   LUCZYNSKA CM, MARSHALL PE, SCARISBRICK DA, TOPPING MD - Occupational allergy due to inhalation of ipecacuanha dust. <i>Clin Allergy.</i> 1984 ; 14 (2) : 169-75.</p> <p>6   SUBIZA J, SUBIZA JL, ESCRIBANO PM, HINOJOSA M ET AL. - Occupational asthma caused by Brazil ginseng dust. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 1991 ; 88 (5) : 731-36.</p> <p>7   MONEO I, ALDAY E, RAMOS C, CURIEL G - Occupational asthma caused by Papaver somniferum. <i>Allergol Immunopathol (Madr).</i> 1993 ; 21 (4) : 145-48.</p> |
|   |  | <p>8   LOSADA E, HINOJOSA, QUIRCE MS, SANCHEZ-CANO M ET AL. - Occupational asthma caused by alpha-amylase inhalation: clinical and immunologic findings and bronchial response patterns. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 1992 ; 89 (1 Pt 1) : 118-25.</p>  |

- 9 | LOSADA E, HINOJOSA M, MONEO I, DOMINGUEZ J ET AL. - Occupational asthma caused by cellulose. *J Allergy Clin Immunol*. 1986 ; 77 (4) : 635-39.
- 10 | CARTIER A, MALO JL, PINEAU L, DOLOVICH J - Occupational asthma due to pepsin. *J Allergy Clin Immunol*. 1984 ; 73 (5 Pt 1) : 574-77.
- 11 | PARIS C, HERIN F, PENVEN E, THAON I ET AL. - First evidence of occupational asthma to argan powder in a cosmetic factory. *Allergy*. 2016 ; 71 (4) : 550-55.
- 12 | CELIK GE - Chapter 68: Drug Allergy. In: FRANKLIN NF, BOCHNER BS, BUSSE WW, HOLGATE ST ET AL. - *Middelton's Allergy. Principles and Practice*. 7<sup>e</sup> edition. Philadelphia : Mosby Elsevier ; 2009 : 1205-26, 1 896 p.
- 13 | STENTON SC, DENNIS JH, HENDRICK DJ - Occupational asthma due to ceftazidime. *Eur Respir J*. 1995 ; 8 (8) : 1 421-23.
- 14 | MENON MP, DAS AK - Tetracycline asthma--a case report. *Clin Allergy*. 1977 ; 7 (3) : 285-90.
- 15 | MALO JL, CARTIER A - Occupational asthma in workers of a pharmaceutical company processing spiramycin. *Thorax*. 1988 ; 43 (5) : 371-77.
- 16 | LAGIER F, CARTIER A, DOLOVICH J, MALO JL - Occupational asthma in a pharmaceutical worker exposed to penicillamine. *Thorax*. 1989 ; 44 (2) : 157-58.
- 17 | PERRIN B, MALO JL, CARTIER A, EVANS S ET AL. - Occupational asthma in a pharmaceutical worker exposed to hydralazine. *Thorax*. 1990 ; 45 (12) : 980-81.
- 18 | HARRIES MG, TAYLOR AN, WOODEN J, MACAUSLAN A - Bronchial asthma due to alpha-methyl dopa. *Br Med J*. 1979 ; 1 (6176) : 1 461.
- 19 | BAUR X, KÖNIG G, BENCZE K, FRUHMANN G - Clinical symptoms and results of skin test, RAST and bronchial provocation test in thirty-three papain workers: evidence for strong immunogenic potency and clinically relevant "proteolytic effects of airborne papain". *Clin Allergy*. 1982 ; 12 (1) : 9-17.
- 20 | AGIUS RM, DAIVSON AG, HAWKINS ER, NEWMAN TAYLOR AJ - Occupational asthma in salbutamol process workers. *Occup Environ Med*. 1994 ; 51 (6) : 397-99.
- 21 | CANNON J, FITZGERALD B, SEED M, AGIUS R ET AL. - Occupational asthma from tafenoquine in the pharmaceutical industry: implications for QSAR. *Occup Med (Lond)*. 2015 ; 65 (3) : 256-58.
- 22 | JARVIS J, SEED MJ, STOCKS SJ, AGIUS RM - A refined QSAR model for prediction of chemical asthma hazard. *Occup Med (Lond)*. 2015 ; 65 (8) : 659-66.
- 23 | DIAZ ANGULO S, SZRAM J, WELCH J, CANNON J ET AL. - Occupational asthma in antibiotic manufacturing workers: case reports and systematic review. *J Allergy (Cairo)*. 2011 ; 2011 (365 683) : 1-9.
- 24 | PRALONG JA, CARTIER A, VANDENPLAS O, LABRECQUE M - Occupational asthma: new low-molecular-weight causal agents, 2000-2010. *J Allergy (Cairo)*. 2012 ; 2012 (597306) : 1-10.
- 25 | COLTEN HR, POLAKOFF PL, WEINSTEIN SF, STRIEDER DJ - Immediate hypersensitivity to hog trypsin resulting from industrial exposure. *N Engl J Med*. 1975 ; 292 (20) : 1050-53.
- 26 | BAUR X, FRUHMANN G - Allergic reactions, including asthma, to the pineapple protease bromelain following occupational exposure. *Clin Allergy*. 1979 ; 9 (5) : 443-50.
- 27 | BAUR X, FRUHMANN G - Papain-induced asthma: diagnosis by skin test, RAST and bronchial provocation test. *Clin Allergy*. 1979 ; 9 (1) : 75-81.
- 28 | WIESSMANN KJ, BAUR X - Occupational lung disease following long-term inhalation of pancreatic extracts. *Eur J Respir Dis*. 1985 ; 66 (1) : 13-20.
- 29 | LAGIER F, CARTIER A, SOMER J, DOLOVICH J ET AL. - Occupational asthma caused by guar gum. *J Allergy Clin Immunol*. 1990 ; 85 (4) : 785-90.
- 30 | ZENTNER A, JEEP S, WAHL R, KUNKEL G ET AL. - Multiple IgE-mediated sensitizations to enzymes after occupational exposure: evaluation by skin prick test, RAST, and immunoblot. *Allergy*. 1997 ; 52 (9) : 928-34.
- 31 | PARK HS, NAHM DH - New occupational allergen in a pharmaceutical industry: serratal peptidase and lysozyme chloride. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997 ; 78 (2) : 225-29.
- 32 | PARK HK, JEON SG, KIM TB, KANG HR ET AL. - Occupational asthma and rhinitis induced by a herbal medicine, Wonji (*Polygala tenuifolia*). *J Korean Med Sci*. 2005 ; 20 (1) : 46-49.
- 33 | SANDER I, RAULF-HEIMSOETH M, WIEMER K, KESPOHL S ET AL. - Sensitization due to gum arabic (*Acacia senegal*): the cause of occupational allergic asthma or crossreaction to carbohydrates? *Int Arch Allergy Immunol*. 2006 ; 141 (1) : 51-56.
- 34 | LAUKKANEN A, RUOPPI P, REMES S, KOISTINEN T ET AL. - Lactase-induced occupational protein contact dermatitis and allergic rhinoconjunctivitis. *Contact Dermatitis*. 2007 ; 57 (2) : 89-93.
- 35 | POUSSEL M, PENVEN E, RICHARD C, JACQUENET S ET AL. - Occupational asthma to "the miracle tree" (*Moringa oleifera*): first description. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 ; 3 (5) : 813-14.
- 36 | GAULTIER M, FOURNIER E, GERVAIS P - L'asthme professionnel par allergie à la pénicilline. *Arch Mal Prof*. 1960 ; 21 (1-2) : 13-23.
- 37 | DAVIES RJ, HENDRICK DJ, PEPYS J - Asthma due to inhaled chemical agents: ampicillin, benzyl penicillin, 6 amino penicillanic acid and related substances. *Clin Allergy*. 1974 ; 4 (3) : 227-47.
- 38 | DAVIES RJ, PEPYS J - Asthma due to inhaled chemical agents--the macrolide antibiotic Spiramycin. *Clin Allergy*. 1975 ; 5 (1) : 99-107.
- 39 | COUTTS II, DALLY MB, TAYLOR AJ, PICKERING CA ET AL. - Asthma in workers manufacturing cephalosporins. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981 ; 283 (6297) : 950.
- 40 | LEE HS, WANG YT, YEO CT, TAN KT ET AL. - Occupational asthma due to tylosin tartrate. *Br J Ind Med*. 1989 ; 46 (7) : 498-99.
- 41 | MOSCATO G, GALDI E, SCIBILIA J, DELLABIANCA A ET AL. - Occupational asthma, rhinitis and urticaria due to piperacillin sodium in a pharmaceutical worker. *Eur Respir J*. 1995 ; 8 (3) : 467-69.
- 42 | VANDENPLAS O, DELWICHE JP, DE JONGHE M - Asthma to latex and amoxicillin. *Allergy*. 1997 ; 52 (11) : 1 147-49.
- 43 | SASTRE J, QUIRCE S, NOVALBOS A, LLUCH-BERNAL M ET AL. - Occupational asthma induced by cephalosporins. *Eur Respir J*. 1999 ; 13 (5) : 1 189-91.
- 44 | SUH YJ, LEE YM, CHOI JH, SUH CH 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) : 209-10.
- 45 | YE YM, KIM HM, SUH CH, NAHM DH ET AL. - Three cases of occupational asthma induced by thiamphenicol: detection of serum-specific IgE. *Allergy*.

2006 ; 61 (3) : 394-95.

46 | PALA G, PIGNATTI P, PERFETTI L, COSENTINO R ET AL. - Occupational asthma and rhinitis induced by a cephalosporin intermediate product: description of a case. *Allergy*. 2009 ; 64 (9) : 1390-91.

47 | CHOI GS, SUNG JM, LEE JW, YE YM ET AL. - A case of occupational asthma caused by inhalation of vancomycin powder. *Allergy*. 2009 ; 64 (9) : 1391-92.

48 | GOMEZ-OLLES S, MADRID-SAN MARTIN F, CRUZ MJ, MUNOZ X - Occupational asthma due to colistin in a pharmaceutical worker. *Chest*. 2010 ; 137 (5) : 1200-02.

49 | FAWCETT IW, PEPYS J, EROOGA MA - Asthma due to 'glycyl compound' powder--an intermediate in production of salbutamol. *Clin Allergy*. 1976 ; 6 (4) : 405-09.

50 | COUTTS IL, LOZEWICZ S, DALLY MB, NEWMAN-TAYLOR AJ ET AL. - Respiratory symptoms related to work in a factory manufacturing cimetidine tablets. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 ; 288 (6428) : 1418.

51 | ROSENBERG M, AARONSON D, EVANS C - Asthmatic responses to inhaled aminophylline: a report of two cases. *Ann Allergy*. 1984 ; 52 (2) : 97-98.

52 | BIAGINI RE, BERNSTEIN DM, KLINCEWICZ SL, MITTMAN R ET AL. - Evaluation of cutaneous responses and lung function from exposure to opiate compounds among ethical narcotics-manufacturing workers. *J Allergy Clin Immunol*. 1992 ; 89 (1 Pt 1) : 108-18.

53 | MEIER H, ELSNER P, WUTHRICH B - Berufsbedingtes Kontaktekzem und Asthma bronchiale bei ungewöhnlicher allergischer Reaktion vom Spättyp auf Hydroxychloroquin. *Hautarzt*. 1999 ; 50 (9) : 665-59.

54 | SCALA E, GIANI M, PIRROTTA L, GUERRA EC ET AL. - Occupational asthma due to metoclopramide hydrochloride (MCPH). *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2001 ; 14 (3) : 145-46.

55 | MIRALLES JC, NEGRO JM, ALONSO JM, GARCIA M ET AL. - Occupational rhinitis and bronchial asthma due to TBTU and HBTU sensitization. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2003 ; 13 (2) : 133-34.

56 | MUNOZ X, CULEBRAS M, CRUZ MJ, MORELL F - Occupational asthma related to aescin inhalation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 ; 96 (3) : 494-96.

57 | KLUSÁČKOVÁ P, LEBEDOVÁ J, PELCLOVÁ D, SALANDOVÁ J ET AL. - Occupational asthma and rhinitis in workers from a lasamide production line. *Scand J Work Environ Health*. 2007 ; 33 (1) : 74-78.

58 | SASTRE J, GARCÍA DEL POTRO M, AGUADO E, FERNÁNDEZ-NIETO M - Occupational asthma due to 5-aminosalicylic acid. *Occup Environ Med*. 2010 ; 67 (11) : 798-99.

59 | GANNON PF, NEWTON DT, BELCHER J, PANTIN CF ET AL. - Development of OASYS-2: a system for the analysis of serial measurement of peak expiratory flow in workers with suspected occupational asthma. *Thorax*. 1996 ; 51 (5) : 484-89.

60 | BALDWIN DR, GANNON P, BRIGHT P, NEWTON DT ET AL. - Interpretation of occupational peak flow records: level of agreement between expert clinicians and Oasys-2. *Thorax*. 2002 ; 57 (10) : 860-64.

61 | VANDENPLAS O, GHEZZO H, MUNOZ X, MOSCATO G ET AL. - What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma ? *Eur Respir J*. 2005 ; 26 (6) : 1056-63.

62 | PRALONG JA, LEMIERE C, ROCHAT T, L'ARCHEVEQUE J ET AL. - Predictive value of nonspecific bronchial responsiveness in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 ; 137 (2) : 412-16.

63 | VANDENPLAS O, SUOJALEHTO H, AASEN TB, BAUR X ET AL. - Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur Respir J*. 2014 ; 43 (6) : 1573-87.

64 | BINKS SP - Occupational toxicology and the control of exposure to pharmaceutical agents at work. *Occup Med (Lond)*. 2003 ; 53 (6) : 363-70.