

Allergologie-pneumologie professionnelle

Asthme professionnel aux sulfites

AUTEUR :

E. Penven, praticien hospitalier, Centre de consultation de pathologies professionnelles, CHU de Nancy

Les sulfites, sels de l'anhydride sulfureux (SO_2), sont utilisés dans de nombreux secteurs d'activité, notamment pour leurs propriétés antiseptiques et anti-oxydantes.

Si l'intolérance aux sulfites, notamment chez les sujets asthmatiques, est bien connue lors de l'ingestion d'aliments ou de boissons, ou lors de l'administration de produits pharmaceutiques en contenant, seuls quelques cas d'asthme induit par l'usage professionnel de sulfites ont été rapportés dans la littérature ces 25 dernières années.

D'un point de vue physiopathologique, plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer la genèse ou l'aggravation d'un asthme par les sulfites, mais aucune ne semble pouvoir expliquer à elle seule la diversité des manifestations cliniques observées, ni leur variabilité en terme de sévérité ou de sensibilité individuelle. Les éléments anamnestiques plaident parfois pour une origine purement irritative lorsque la manipulation de solutions de sulfites provoque des dégagements importants de SO_2 dans l'environnement de travail. Dans d'autres cas, l'asthme apparaît après un long temps de latence et en dehors de toute exposition accidentelle, ce qui serait plutôt en faveur d'un mécanisme immuno-allergique.

Le diagnostic étiologique repose sur l'histoire médicale, la mise en évidence d'une rythmicité professionnelle et, si possible, sur un test d'exposition réaliste positif.

La prévention doit en particulier s'attacher à éviter la création de conditions favorables à la libération atmosphérique de fortes quantités de SO_2 .

Cette fiche annule et remplace la TR n° 17 du même nom.

MOTS CLÉS

Affection respiratoire / sulfite / industrie agroalimentaire / industrie pharmaceutique / teinturerie / industrie textile / eau usée / caoutchouc / allergie / asthme

Le terme de sulfites désigne l'ensemble des sels du dioxyde de soufre ou anhydride sulfureux (SO_2). On distingue les sulfites neutres (sulfite de sodium Na_2SO_3 , de potassium K_2SO_3), les sulfites acides ou bisulfites (bisulfite de sodium NaHSO_3 , de potassium KHSO_3) et les métabisulfites ou pyrosulfites (métabisulfite de sodium $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, de potassium $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$).

Le dioxyde de soufre et ses sels ont été utilisés dès l'antiquité, notamment par les Grecs qui s'en servaient en fumigation pour purifier l'intérieur des maisons, et par les Romains qui les utilisaient pour préserver les tonneaux de vin des moisissures [1].

Lorsqu'ils sont en solution, les sulfites partagent la chimie du SO_2 , et sont, comme lui, des agents réducteurs puissants (figure 1).

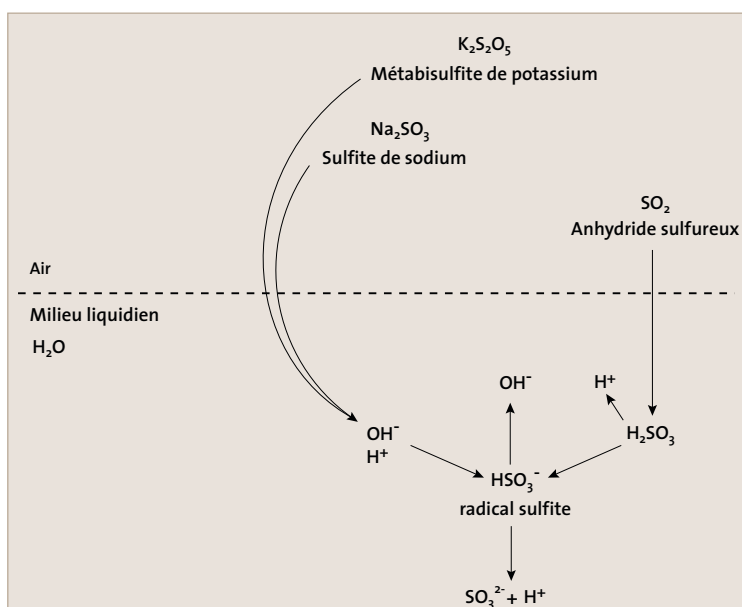


Fig. 1 Chimie des sulfites : il existe un équilibre chimique entre les ions sulfite (SO_3^{2-}), bisulfite (HSO_3^-), métabisulfite ($\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$) et l'acide sulfureux (H_2SO_3 = forme hydrosoluble de l'anhydride sulfureux [SO_2]). La nature des composés formés, anhydride sulfureux, bisulfites ou sulfites, dépend de la température, du pH... : libération de SO_2 en milieu acide, de sulfites et bisulfites au pH physiologique.

Dans l'industrie agroalimentaire, du fait de leurs propriétés antiseptiques (antifongiques et antimicrobiennes) et anti-oxydantes (ils s'opposent ainsi au brunissement des aliments), les sulfites sont aujourd'hui des additifs très répandus, appartenant à la série E220 à E228. On les retrouve notamment dans les boissons alcoolisées (bière, cidre, vin, liqueur...), les jus de fruits, les sirops, les confitures et gelées, les condiments (moutarde, vinaigre, cornichons), les fruits et légumes secs ou en conserve, les poissons séchés, les crustacés, certains plats préparés (salades, pommes de terre prépeelées ou en flocons, chips...). Depuis la directive 2000/13/CE modifiée [2] concernant l'étiquetage des denrées alimentaires, l'anhydride sulfureux et les sulfites font partie de la liste des allergènes à déclaration obligatoire et doivent être mentionnés dans la liste des ingrédients si leur teneur dépasse

10 mg.kg⁻¹ ou 10 mg.L⁻¹ (exprimée en SO₂).

Dans l'industrie pharmaceutique, des sulfites sont également inclus en tant que conservateurs dans de nombreuses préparations galéniques tels que des collyres, des antibiotiques, des antidépresseurs, des corticoïdes, des sympathomimétiques, des anesthésiques locaux ou encore des poches d'alimentation parentérale. Leur présence est obligatoirement mentionnée dans la notice du médicament.

La présence de sulfites est notée également dans certains produits cosmétiques tels que des préparations pour coloration ou décoloration capillaire, des crèmes de soin ou des parfums.

De nombreux autres domaines industriels emploient des sulfites, comme la blanchisserie pour la neutralisation du chlore, la fabrication de pâte à papier pour hydrolyser et dissoudre la lignine, la tan-

nerie pour préparer les peaux, la teinturerie pour éliminer l'excès de colorant, le développement photographique pour conserver le révélateur... (*tableau I*).

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les premiers cas d'intolérance après ingestion de boissons, aliments ou médicaments riches en sulfites ont été rapportés au début des années 70 [4]. De nombreux symptômes ont ainsi été rapportés, parmi lesquels des éruptions cutanées urticariennes et eczématiformes, des troubles intestinaux (douleurs abdominales, diarrhées), des poussées hypotensives voire des chocs anaphylactiques. Les manifestations cliniques les plus fréquentes restent toutefois des crises bronchospastiques aiguës survenant chez des sujets asthmatiques [5]. L'intolérance aux sulfites toucherait 3 à 10 % d'entre eux [6,

↓ Tableau I

> SECTEURS INDUSTRIELS UTILISANT DES SULFITES (D'APRÈS VALLY ET AL. [3])

SECTEUR D'ACTIVITÉ	USAGE DES SULFITES
Industrie agroalimentaire	- agent conservateur et anti-oxydant - agent stérilisant au cours du processus de fermentation dans la production de vin, bière et spiritueux
Industrie pharmaceutique	agent conservateur
Teinturerie, blanchisserie	agent décolorant et anti-chlore
Tannerie	agent solubilisant des tannins et oxydant des solutions de chrome
Textile	agent blanchissant, désulfurisant et anti-chlore
Extraction minière	agent de traitement du minerai
Industrie de la pâte à papier	agent de traitement de l'eau et blanchiment du bois
Traitement des eaux usées	agent désinfectant et réducteur des sels de chrome
Industrie chimique	agent de sulfonation et de sulfométhylation
Industrie du caoutchouc	agent anticoagulant
Développement photographique	agent fixateur

7] et serait encore plus fréquente chez les asthmatiques également intolérants à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [8].

Les premiers cas d'asthme professionnel attribué à l'inhalation de sulfites ont été rapportés par Reygagne en 1990 dans le secteur de la blanchisserie [9], et depuis seule une vingtaine de cas a été publiée (*tableau II pages 112 à 115*).

Sur le plan épidémiologique, un excès de risque d'asthme a été observé chez des ouvriers de l'industrie de la pâte à papier manipulant des sulfites et ainsi exposés au SO_2 mais également, dans une moindre mesure, à d'autres gaz irritants tels que l'ammoniac ou le chlore [19]. En revanche, il n'y a pas de données épidémiologiques concernant l'asthme professionnel induit spécifiquement par les sulfites.

Les circonstances d'exposition professionnelle aux sulfites associées à l'apparition ou l'aggravation de maladies asthmatiques sont variées.

Dans le domaine de la **blanchisserie**, deux des cas rapportés concernent des ouvriers préparant eux-mêmes des solutions à base de sulfites qu'ils introduisent ensuite dans les machines de lavage afin de neutraliser l'action du chlore [9, 11]. Le troisième est observé chez une ouvrière chargée du pliage du linge en sortie de machine [9].

Testud et al. ont publié, en 2000, six observations de rhinite et d'asthme en relation avec les activités de **sulfitage du vin** effectuées par des cavistes [14]. Ces opérations, réalisées périodiquement à différentes étapes de la vinification afin de bloquer la fermentation malolactique, conserver les arômes et préserver la couleur du vin, font appel à du SO_2 liquéfié ou à des

solutions aqueuses de bisulfites de potassium ou d'ammonium. Elles exposent potentiellement les opérateurs à des concentrations atmosphériques transitoirement élevées de SO_2 . L'équipe de Testud a ainsi constaté que 80 % des mesures atmosphériques de SO_2 effectuées lors d'opérations de sulfitage, dépassaient, parfois très nettement, la valeur limite court terme (VLCT) de 5 ppm (des taux supérieurs à 20 ppm sont même enregistrés). L'usage d'une solution de bisulfite d'ammonium, sel plus stable, permettrait de réduire la libération de SO_2 [14].

Trois des cas d'asthme professionnel publiés concernent des **marins pêcheurs** spécialisés dans la pêche de crustacés et amenés à saupoudrer leurs prises de sels de sulfites ou à les plonger dans un bac rempli d'une solution de sulfites afin d'en assurer la conservation [15 à 18]. La préparation approximative des solutions, parfois très concentrées en sulfites, et leur utilisation en milieu confiné peuvent aboutir à d'importants dégagements de SO_2 . C'est ce que semble indiquer le taux de 40 ppm de SO_2 qui a été mesuré dans la cabine de test par l'équipe de Steiner, après seulement 15 min d'exposition à une solution de métabisulfite de sodium préparée dans les conditions habituelles de travail, lors d'un test de provocation bronchique réaliste. Atkinson et al. ont d'ailleurs rapporté le cas de deux marins pêcheurs décédés brutalement d'un œdème pulmonaire aigu lésionnel survenu au cours d'une opération de sulfitage réalisée à fond de cale et attribué à une intoxication massive au SO_2 [20].

D'autres cas ont été rapportés, entre autres, chez des ouvrières dans une **conserverie** de crevettes [17], un

employé dans l'industrie agroalimentaire saupoudrant de sels de bisulfites des pommes de terre pelées [13], un **photographe** réalisant lui-même le développement de ses clichés argentiques [12], une **manipulatrice en radiologie** [16] ou un **imprimeur** manipulant du papier blanchi aux sulfites [12].

Si, le plus souvent, le diagnostic d'asthme professionnel aux sulfites est confirmé par un ou plusieurs tests de provocation bronchique réalistes positifs [9, 11, 13 à 17], dans d'autres cas celui-ci repose uniquement sur l'anamnèse et la cinétique d'évolution des symptômes par rapport à l'exposition professionnelle aux sulfites [10, 14, 17, 18]. Dans les cas rapportés par

Cuverie et stockage de vin dans le Bordelais.



© Gaël Kerbaol/INRS

↓ Tableau II

➤ DESCRIPTION DES CAS RAPPORTÉS D'ASTHME PROFESSIONNEL ATTRIBUÉ AUX SULFITES

Auteurs	Sujet	Profession	Symptômes en lien avec le travail	Antécédents		Test allergologique aux sulfites
				Atopie	Rhinite/asthme	
Reygagne et al., 1990 [9]	Femme de 50 ans	Ouvrière en blanchisserie depuis 6 ans	Asthme	Non	Non	/
	Femme de 43 ans	Ouvrière en blanchisserie depuis 10 ans	Asthme	Sensibilisation aux acariens	Non	/
Valero et al., 1993 [10]	Homme, âge NR	Ouvrier dans l'industrie agroalimentaire	Rhinite et asthme	Sensibilisation aux graminées et aux acariens	Non	/
Pélerin et al., 1994 [11]	Homme de 28 ans	Ouvrier en blanchisserie depuis 2 ans		Non	Non	/
Vallon et al., 1995 [12]	Femme de 36 ans	Ingénieur dans une entreprise de fabrication de boissons (sirops, liqueurs...)	Rhinite	Non	Non	Test d'activation des basophiles positif
	Homme de 41 ans	Ouvrier d'imprimerie depuis 20 ans	Asthme et eczéma des mains	Sensibilisation aux graminées et aux acariens	Non	Test d'activation des basophiles positif
	Homme, âge NR	Photographe de presse depuis plusieurs années	Asthme et urticaire	Non	Non	test d'activation des basophiles positif vis-à-vis d'un conjugué sulfonyl-HSA
Malo et al., 1995 [13]	Homme de 27 ans	Ouvrier dans l'industrie agroalimentaire depuis 4 semaines	Rhino-conjonctivite et asthme	Non	Non	prick-test au métabisulfite de sodium (0,1;1 et 10 mg.mL ⁻¹) : négatifs
Testud et al., 2000 [14]	Homme de 54 ans	Caviste depuis 30 ans	Toux équivalent d'asthme	Non	Non	/
	Homme de 47 ans	Caviste depuis 23 ans	Rhinite et asthme	Non	Non	/
	Homme de 57 ans	Caviste depuis 11 ans	Toux équivalent d'asthme	Non	Non	/
	Homme de 34 ans	Caviste depuis quelques semaines	Asthme	Sensibilisation aux acariens et aux phanères de chat et de chien	Oui (asthme de l'enfance, disparu à l'adolescence)	/
	Homme de 22 ans	Stagiaire dans le secteur viticole	Asthme	Sensibilisation aux acariens, aux plumes, aux pollens de graminée et de plantain	Oui (asthme de l'enfance toujours actif)	/
	Homme de 48 ans	Caviste depuis 25 ans	Asthme	Non	Non	/

*VEMS : volume expiratoire maximal par seconde ; **MBS : métabisulfite ; ***NR : non renseigné.

	Test de provocation bronchique réaliste aux sulfites			Devenir	
	Exposition	Réaction immédiate	Réaction retardée	Professionnel	Médical
	Évaporation à froid d'une solution de bisulfite de sodium à 10 %	Chute de 30 % du VEMS* 2 min après le début de l'exposition	Chute de 30 % du VEMS 4 h après la fin de l'exposition	Changement de poste et arrêt de l'exposition professionnelle aux sulfites	Persistance de l'asthme
	Évaporation à chaud (60 °C) d'une solution de MBS** de sodium (dilution NR***)	Chute de 30 % du VEMS 20 min après le début de l'exposition	Non	Poursuite du travail au même poste	Aggravation progressive de l'asthme
	/	/	/	NR	NR
	Transvasements répétés d'une solution de MBS	Bronchospasme aigu après quelques minutes d'exposition	2 épisodes broncho-spastiques au cours des 24 h suivant la fin de l'exposition	Licenciement pour inaptitude médicale au poste de travail et arrêt de l'exposition professionnelle aux sulfites	Persistance de l'asthme
	/	/	/	NR	NR
	/	/	/	NR	NR
	/	/	/	NR	NR
	Plusieurs tests réalisés : aérosolisation de MBS de sodium à 1 % et 10 % ; nébulisation d'une solution de MBS de sodium à 6,2 mg.mL ⁻¹	Chute > 20 % du VEMS après 35 s (aérosol à 10 %) et 4 min (aérosol à 1 %) ; chute de 42 % du VEMS après 90 s (solution à 6,2 mg.mL ⁻¹)	Pas de réaction retardée au cours des 24 h suivant la fin de chaque test	Départ de l'entreprise au bout de quelques mois du fait de la gêne respiratoire et ORL	À 6 mois de l'arrêt de l'exposition : disparition des symptômes d'asthme
	/	/	/	Poursuite de l'activité de caviste mais arrêt des opérations de sulfitage	À un an : disparition des symptômes d'asthme
	/	/	/	Poursuite de l'activité de caviste mais amélioration de la ventilation générale et remplacement de la solution de MBS de sodium par du MBS d'ammonium	À un an : disparition des symptômes de rhinite et d'asthme
	/	/	/	Inaptitude médicale au poste de caviste	NR
	/	/	/	Poursuite de l'activité de caviste mais remplacement du MBS de potassium par du bisulfite d'ammonium et usage d'un masque à cartouche lors des opérations de sulfitage	À un an : disparition des symptômes d'asthme
	/	/	/	Inaptitude médicale aux travaux de vinification	NR
	Aérosolisation de SO ₂	Chute > 20 % du VEMS après 10 min d'exposition	NR	Inaptitude médicale au poste de caviste et reclassement sur un poste de jardinier	À 2 ans : amélioration du niveau d'hyperréactivité bronchique mais persistance de l'asthme

SUITE DU TABLEAU II PAGES SUIVANTES...

↓ Suite tableau II

Auteurs	Sujet	Profession	Symptômes en lien avec le travail	Antécédents		Test allergologique aux sulfites
				Atopie	Rhinite/asthme	
Madsen et al., 2004 [15]	Homme de 31 ans	Pêcheur de homards	Asthme	Non	Non	Prick-test au MBS de sodium négatif
Merget et al., 2005 [16]	Femme de 37 ans	Manipulatrice radio depuis 2 ans	Asthme	Sensibilisation aux acariens, aux phanères de chat et aux pollens de graminées	Rhinite depuis 5 ans	/
Steiner et al., 2008 [17]	Homme de 44 ans	Pêcheur en mer	Asthme et prurit	Non	Non	/
	Femme de 43 ans	Ouvrière dans une conserverie de crevettes depuis 16 ans	Asthme	NR	NR	/
	Femme de 39 ans	Ouvrière dans une conserverie de crevettes depuis quelques jours	Asthme et dysphonie	NR	NR	/
Pouget et al., 2010 [18]	Homme de 53 ans	Pêcheur de langoustines	Asthme	Non	Non	Prick et patch tests au MBS de sodium négatifs ; dosage des IgE spécifiques du sulfite de sodium négatif

Vallon, le diagnostic repose sur la positivité du test d'activation des basophiles vis-à-vis d'un composé chimique constitué d'un groupement sulfonyle conjugué à l'albumine sérique humaine (sulfonyl-HSA).

Seules six observations concernent des sujets atopiques, dont trois rapportent un antécédent d'asthme ou de rhinite. Aucun n'était, semble-t-il, sujet à une intolérance digestive aux sulfites ou aux AINS avant le début de l'exposition professionnelle aux sulfites. Les asthmatiques ont vu leur maladie se réactiver ou s'exacerber dès le début de l'exposition, ce qui souligne la sensibilité accrue de certains asthmatiques aux sulfites.

Les travailleurs sans antécédent d'asthme préalable peuvent éga-

lement être touchés, en particulier lors d'une exposition unique à forte concentration ou d'exposition répétée à des doses moins importantes, favorisant respectivement le développement d'un asthme irritatif aigu (*Reactive Airways Dysfunction Syndrome*, RADS) ou d'un *low-dose* RADS.

PHYSIOPATHOLOGIE

Sur le plan mécanistique, certains auteurs mettent en avant des éléments diagnostiques plutôt en faveur d'une origine immunologique, voire immuno-allergologique. C'est le cas de Reygagne et al. [9] et de Pelerin et al. [11] pour qui une réaction purement irritative aux sulfites ou au SO₂ qu'ils dégagent ne peut expliquer les réactions bronchos-

pastiques retardées observées lors des tests de provocation bronchique réalistes réalisés chez leurs patients. Pour Vallon et al. [12], l'activation des basophiles extraits du sérum de ses patients par un conjugué sulfonyl-HSA plaide en faveur d'une hypersensibilité immuno-allergique aux sulfites, médiée par les IgE.

Toutefois, depuis, des études expérimentales ont montré que les ions sulfites peuvent induire une activation non IgE-médiée de cellules granulomateuses pro-inflammatoires, ce qui pourrait remettre en question les conclusions de Vallon et al. [12].

D'autres cas ont été considérés comme des asthmes par irritation (asthmes induits par les irritants). Un asthme irritatif aigu (syndrome d'irritation bronchique aigu, RADS)

	Test de provocation bronchique réaliste aux sulfites			Devenir	
	Exposition	Réaction immédiate	Réaction retardée	Professionnel	Médical
	Évaporation à froid d'une solution de bisulfite de sodium à 2 %	Chute de 21 % du VEMS après 10 min d'exposition	NR	NR	NR
	Plusieurs tests sont réalisés : transvasements répétés d'une solution de fixation radiographique renfermant du MBS de sodium ; nébulisation d'une solution de MBS de sodium	Chute significative du VEMS au bout de quelques minutes d'exposition à chaque test	NR	Changement d'activité professionnelle du fait de la gêne respiratoire occasionnée	À 2 ans : disparition des symptômes d'asthme
	Transvasements répétés d'une solution d'eau de mer et de MBS de sodium (dilution non précisée mais identique au poste de travail)	Chute de 30 % du VEMS après quelques minutes d'exposition	NR	Poursuite de l'activité de pêcheur mais arrêt de la manipulation de solution de MBS de sodium	À 2 ans : persistance de l'asthme malgré réduction de la fréquence des crises
	/	/	/	Poursuite de l'activité mais substitution de la solution de MBS de sodium	Après quelques mois : persistance de l'asthme malgré réduction de la fréquence des crises
	/	/	/	Changement d'activité professionnelle du fait de la gêne respiratoire occasionnée	À 5 ans : persistance d'un asthme relativement sévère
	/	/	/	Poursuite de l'activité de pêcheur mais arrêt de la manipulation de solution de MBS de sodium	Après quelques mois : disparition des symptômes d'asthme

peut survenir suite à un incident d'exposition à une concentration importante de SO₂. Les premiers symptômes d'asthme apparaissent de façon concomitante à l'exposition ou rapidement après [18]. Un asthme irritatif de type *low-dose* RADS peut survenir du fait d'expositions répétées avérées à des pics de concentrations de SO₂ au cours des mois ou des années précédentes [14]. Enfin, différents mécanismes immunologiques impliquant le SO₂ et les sulfites eux-mêmes pourraient coexister et intervenir de façon variable selon les individus et les circonstances d'exposition aux sulfites.

LIBÉRATION DE SO₂

Le SO₂ est un gaz irritant puissant à l'origine d'irritation oculaire, nasale et trachéobronchique lors d'inhalation

de concentration supérieure à 10 ppm.

Il a par ailleurs été démontré expérimentalement qu'il peut induire, chez le sujet sain, un bronchospasme transitoire dès 5 à 10 ppm [21]. Chez le sujet asthmatique, son effet bronchoconstricteur paraît encore plus précoce, dès 1 ppm, voire dès 0,25 ppm en cas d'effort physique modéré [22]. Au-delà de 50 ppm, il est possible de voir se développer un véritable asthme irritatif aigu ou RADS, qu'un asthme pré-existant soit présent ou non [23]. Des cas de *low-dose* RADS ont également été rapportés chez des travailleurs exposés de façon répétée à des pics de concentrations plus modérés [14]. Enfin, une exposition massive (> 100 ppm) peut provoquer une bronchiolite obli-

térante ou un œdème pulmonaire lésionnel pouvant être mortel [21].

Les mécanismes à l'origine de l'action bronchoconstrictrice du SO₂ à faible dose sont encore loin d'être entièrement élucidés. Le fait que de nombreux agents thérapeutiques (β2-mimétiques, atropiniques, anti-leucotriènes...), agissant sur différents mécanismes pro-inflammatoires et bronchoconstricteurs, sont susceptibles de bloquer en partie l'effet néfaste du SO₂ sur l'appareil bronchique plaide en faveur de la coexistence de plusieurs voies d'action [24].

Les hypothèses les mieux documentées sont l'induction d'un réflexe cholinergique par action sur la voie efférente du système nerveux parasymphatique, la stimulation des mastocytes avec libération



© Gaël Kerbaol/INRS

Découpe de tourteaux dans une usine de mareyage de crustacés et coquillages.

de médiateurs pro-inflammatoires et broncho-constricteurs, ou encore un effet lésionnel direct sur les cellules de l'épithélium bronchique et les cellules musculaires lisses par peroxydation des lipides membranaires [25, 26].

L'une des premières hypothèses avancées pour expliquer le potentiel bronchoconstricteur des aliments riches en sulfites est la libération de SO₂, favorisée par la température relativement élevée et le taux d'acidité régnant dans l'oropharynx et surtout l'estomac. En milieu professionnel, la manipulation de poudres ou de solutions concentrées de sulfites peut également engendrer la volatilisation de SO₂ en quantités parfois importantes suivant les conditions hydriques, thermiques et de ventilation des lieux [11, 20, 27]. Toutefois, Field et al. [28] ont montré expérimentalement que, chez un sujet sensibilisé aux sulfites, l'inhalation d'un aérosol de sulfites engendre une bronchoconstriction plus importante que l'inhalation de SO₂ seul, à la même concentration que celle de l'aérosol de sulfites. Le SO₂ libéré lors de l'ingestion ou de la manipulation de sulfites ne semble donc pas seul en cause dans les cas d'asthmes aux sulfites.

RÉACTION IMMUNO-ALLERGIQUE IGE-MÉDIÉE

Une hypersensibilité de type IgE a été évoquée dans certaines observations de réactions anaphylactiques ou asthmatiques après ingestion de sulfites, sur la positivité de tests cutanés (prick-test ou intradermoréaction) ou de tests d'activation des basophiles [29 à 32]. Toutefois, la mise en évidence d'IgE spécifiques des sulfites dans le sérum de sujets intolérants s'est jusqu'ici révélé inconstante [33, 34].

Dans les rares cas publiés d'asthme professionnel attribués à l'inhalation de sulfites où des tests immuno-allergologiques ont été pratiqués, prick-tests et dosages d'IgE spécifiques se sont révélés négatifs. Seule l'équipe de Vallon a observé des tests d'activation des basophiles positifs vis-à-vis d'un composé chimique constitué d'un groupement sulfonyle conjugué à l'albumine sérique [12].

DÉFICIT EN SULFITE OXYDASE

Une autre hypothèse mécanistique a été avancée pour expliquer pourquoi seul un petit nombre de sujets, y compris parmi les asthmatiques sévères, développe une

intolérance aux sulfites. Un déficit partiel en sulfite oxydase, enzyme chargée de l'oxydation des sulfites intracellulaires en sulfates inactifs, a été observé chez des sujets intolérants aux sulfites [35]. Toutefois, il ne peut s'agir du seul mécanisme impliqué, le déficit complet en sulfite oxydase n'étant pas associé de façon systématique au développement d'un asthme aux sulfites.

BLOCAGE DU MÉTABOLISME DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE

L'intolérance aux sulfites pourrait, au moins partiellement, s'expliquer par un mécanisme proche de celui impliqué dans l'intolérance à l'aspirine et aux AINS par le biais d'une interférence avec les voies métaboliques de l'acide arachidonique aboutissant à un déséquilibre de production de prostaglandines pro-inflammatoires et à une surproduction de leucotriènes [36].

ACTION AGONISTE SUR LE RÉCEPTEUR B₂ DE LA BRADYKININE

Les sulfites pourraient également avoir une action agoniste sur les récepteurs B₂ pulmonaire de la bradykinine favorisant ainsi la bronchoconstriction et la production de mucus [37].

RÉGULATION DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

Sur le long terme, les sulfites semblent capables, tout du moins *in vitro*, d'inhiber la production de cytokines spécifiques de la réponse immunitaire Th1*, favorisant ainsi l'expression d'une réponse Th2** connue pour jouer un rôle prépondérant dans l'expression clinique des allergies IgE-médiées [38]. Ceci pourrait expliquer le fait qu'expérimentalement les sulfites peuvent favoriser la sensi-

*Les lymphocytes Th1 produisent des cytokines pro-inflammatoires qui activent les macrophages et sont responsables de l'immunité à médiation cellulaire.

** Les lymphocytes Th2 produisent des médiateurs responsables de la production d'immunoglobulines Ig-E par les plasmocytes et de l'activation des éosinophiles.

bilisation aux acariens et le développement de manifestations allergiques en rapport chez la souris [39]. Ces constatations, si elles se vérifiaient, pourraient impliquer la consommation accrue de sulfites, *via* l'alimentation essentiellement, dans l'augmentation de la fréquence des allergies dans la population générale, d'après certains auteurs [38].

DIAGNOSTIC EN MILIEU DE TRAVAIL

DIAGNOSTIC POSITIF

L'interrogatoire est la phase clé du diagnostic. L'asthme peut être évoqué en cas de toux, de sifflements, de sensation fluctuante d'oppression thoracique ou d'es-soufflement. Une rhinite (éternuements répétés, rhinorrhée, occlusion nasale fluctuante, prurit) et/ou une conjonctivite (rougeur, larmoiement, prurit oculaire) peuvent parfois l'avoir précédé de plusieurs mois, voire de plusieurs années. Les symptômes d'asthme surviennent de façon progressive ou paroxystique au cours de la journée de travail, ou, en particulier dans le cas de la toux et des sifflements, apparaissent préférentiellement le soir.

La mesure répétée du débit expiratoire de pointe (DEP) de façon pluriquotidienne sur plusieurs semaines peut permettre de conforter l'hypothèse d'un asthme en lien avec le travail, qu'il soit aggravé ou directement induit par l'activité professionnelle. Réalisé par le patient lui-même, le journal de DEP s'effectue idéalement sur 4 à 6 semaines, dont au moins 2 semaines non travaillées, et comprend au minimum 4 mesures. Le programme d'analyse informatique OASYS-2 peut aider à son

interprétation en appréciant sa qualité intrinsèque et en calculant des indices et des algorithmes spécifiques capables de déterminer la probabilité d'asthme professionnel [40]. Il est également possible d'objectiver une altération progressive du VEMS au cours d'une journée ou d'une semaine de travail en réalisant un suivi spirométrique rapproché sur le lieu de travail.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Le diagnostic d'asthme aux sulfites doit être évoqué en cas de survenue de symptômes bronchiques évocateurs chez un sujet exposé professionnellement à ce type de substances. Les sulfites sont employés dans de nombreux procédés industriels (*cf. tableau I, p. 110*), et certaines conditions d'utilisation sont particulièrement propices au dégagement gazeux de SO₂ (*cf. figure 1, p. 109*).

Un asthme irritatif aigu (RADS) peut survenir après une exposition particulièrement intense au SO₂ [18].

Des expositions répétées à des pics plus modérés de SO₂ peuvent également engendrer un asthme par irritation qualifié de *low-dose* RADS.

Dans d'autres cas, les symptômes bronchiques, parfois précédés de manifestations rhino-conjonctivales, s'installent progressivement après une période de latence de plusieurs mois ou de plusieurs années après le début de l'exposition aux sulfites, sans qu'une libération excessive, habituelle ou transitoire, de SO₂ soit mise en évidence. Une fois apparus, les symptômes rhino-conjonctivaux et/ou asthmatiques s'intensifient lors des périodes d'exposition aux sulfites et s'amendent en dehors. Dans tous les cas, ils peuvent sur-

venir *de novo* ou apparaître chez des sujets présentant un asthme ancien devenu asymptomatique ou jusqu'ici bien contrôlé par leur traitement de fond.

L'existence, en dehors du travail, de manifestations d'intolérance lors de l'ingestion de certains aliments ou médicaments contenant des sulfites (crise d'asthme, troubles digestifs, flush, urticaire...) n'est pas systématiquement associée à l'asthme professionnel aux sulfites.

DIAGNOSTIC EN MILIEU SPÉCIALISÉ

DIAGNOSTIC POSITIF

Face à une suspicion de rhinite et/ou d'asthme en relation avec le travail, le clinicien recherche un terrain atopique par l'interrogatoire (notion de rhinite, d'asthme ou de dermatite atopique dans l'enfance), le dosage des IgE totales et la réalisation de prick-tests aux pneumallergènes courants de l'environnement (acariens domestiques, pollens, phanères de chat et chien...). En cas de discordance entre les données de l'interrogatoire et le résultat des prick-tests, les investigations pourront être complétées par une recherche d'IgE spécifiques des pneumallergènes les plus courants.

L'existence d'une rhinite est confirmée par un examen nasal, idéalement réalisé par endoscopie. Cet examen permet de rechercher d'autres pathologies rhino-sinu-siennes pouvant être confondues avec, ou accompagner la rhinite (polypose naso-sinusienne, déviation septale, pathologie tumorale...). Bien qu'il n'existe pas de signe spécifique d'examen permettant d'affirmer l'origine allergique de la rhinite, une muqueuse

pâle et œdématisée ainsi qu'un mucus clair sont des signes évocateurs. En l'absence de signe de complication sinusienne, aucun examen d'imagerie n'est recommandé.

Le diagnostic d'asthme repose sur la réalisation d'un bilan fonctionnel respiratoire de base à la recherche d'une obstruction bronchique distale, voire d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO) global réversible sous β_2 -mimétiques. Cependant, dans certains cas, les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) de base peuvent être normales, ce qui ne permet pas d'éliminer le diagnostic.

En l'absence de TVO réversible objectif à l'état de base, le seuil d'hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS) sera apprécié par la pratique d'un test de provocation aspécifique (méta-choline, histamine...). Ce dernier est habituellement plus bas que dans la population générale, ce qui permet de conclure à la positivité du test. Il peut cependant être normal au début de l'évolution de l'asthme ou lorsque le test est pratiqué à distance de l'exposition à l'allergène responsable dans le cas d'un asthme allergique.

Si la fluctuation de la fonction respiratoire en fonction du travail n'a pas été évaluée au préalable par le médecin du travail, le clinicien demandera au patient de tenir un journal de DEP suivant les mêmes modalités que celles décrites plus haut.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Les sulfites semblent capables, dans certains cas, d'engendrer des réactions allergiques par un mécanisme d'hypersensibilité IgE-médié. Toutefois, si des prick-tests, des intradermoréactions ou des dosages d'IgE spécifiques aux sulfites de sodium ont déjà été mis en

évidence lors d'intolérance alimentaires ou médicamenteuses aux sulfites, cela n'a jusqu'à présent jamais été le cas pour les asthmes professionnels aux sulfites rapportés dans la littérature. Seule l'équipe de Vallon [12] semble avoir mis en évidence indirectement la présence d'IgE spécifiques des sulfites dans le sérum de ses patients par le biais de tests d'activation des basophiles positifs vis-à-vis d'un dérivé soufré conjugué à l'albumine sérique humaine, mais ce type d'examen ne se pratique pas en routine.

Lorsqu'une rhinite allergique aux sulfites est suspectée, un test de provocation nasale (TPN) spécifique peut être réalisé. Il consiste à appliquer le produit incriminé sur la muqueuse nasale et à mesurer l'obstruction nasale induite par rhinomanométrie. Cet examen, considéré comme la méthode de référence pour le diagnostic des rhinites allergiques professionnelles, est particulièrement intéressant pour tester des substances pour lesquelles il n'existe pas de tests immunologiques ou que ceux-ci sont peu performants. Un résultat positif ne peut toutefois pas permettre de préjuger du mécanisme d'action en cause. Aucune expérience de test de provocation nasale spécifique aux sulfites n'a été rapportée dans la littérature consultée.

Dans le cas d'un asthme, un test de provocation bronchique réaliste peut permettre de confirmer l'identité de la substance responsable. Il doit être réalisé avec prudence, en cabine, auprès d'un opérateur expérimenté et dans le cadre d'une hospitalisation brève. Il peut consister à reproduire, lorsque cela est possible, le geste professionnel, afin de recréer les conditions habituelles d'exposition à la substance suspectée sur

le lieu de travail, ou à faire inhaler des doses déterminées de celle-ci, de manière standardisée et contrôlée. La positivité du test est appréciée par la chute du VEMS et l'apparition éventuelle de sibilants à l'auscultation. La réponse peut être immédiate, retardée (de 6 à 8 heures) ou double (immédiate et retardée), ce qui explique la nécessité d'une surveillance en milieu hospitalier. Un test de provocation avec un *placebo* est recommandé au préalable afin de conforter la pertinence d'un résultat positif au test réaliste. Comme pour le test de provocation nasale, un résultat positif permet de confirmer la responsabilité d'une substance, mais pas de préjuger du mode d'action.

ÉVOLUTION

Les asthmes professionnels liés aux sulfites, quels que soient les mécanismes physiopathologiques qui semblent impliqués (irritatif pur, immunologique : allergique ou non allergique) paraissent d'évolution variable en fonction de la durée d'exposition, du retard au diagnostic et du devenir du sujet une fois le diagnostic posé (éviction complète, réduction du niveau d'exposition ou poursuite inchangée de celle-ci). Certains auteurs ont suggéré que la pérennisation de l'asthme malgré l'arrêt de l'exposition professionnelle aux sulfites pourrait être liée à une réexposition environnementale (alimentation riche en sulfites, pollution urbaine riche en SO_2) [9].

PRÉVENTION

PRÉVENTION TECHNIQUE

● Prévention collective

Elle a pour but de limiter voire, si possible, d'éviter l'inhalation de sulfites et/ou de SO_2 qui peut être libéré dans l'air par une solution

de sulfites, particulièrement en cas de température élevée et de pH acide.

En cas de manipulation de sulfites au poste de travail, il est ainsi recommandé de travailler en vase clos dès que le procédé industriel le permet et, dans le cas contraire, de mettre en place des dispositifs d'aspiration à la source des vapeurs et des poudres et d'assurer une bonne ventilation des locaux. Lorsque cela est possible techniquement, il paraît judicieux, comme cela a été évoqué dans le domaine du sulfitage du vin, de privilégier l'usage des sulfites les plus stables, tels le bisulfite d'ammonium, afin de limiter la formation de SO₂ [14].

L'efficacité de ces mesures doit, par ailleurs, être contrôlée par la pratique régulière de dosages atmosphériques au poste de travail. En France, des valeurs limites d'exposition professionnelles indicatives sont fixées pour le bisulfite et le métabisulfite de sodium (VLEP-8 heures de 5 mg.m⁻³) et pour le SO₂ (VLEP-8 heures de 2 ppm ou 5 mg.m⁻³ et VLCT de 5 ppm ou 10 mg.m⁻³).

Les salariés doivent être informés des risques et des précautions à observer et formés à l'utilisation des solutions sulfites.

● Prévention individuelle

Lors de certaines opérations de courte durée pouvant générer un dégagement de SO₂, le port d'un appareil de protection respiratoire adapté (filtre de type E) sera préconisé.

● Prévention médicale

À l'embauche, on sera particulièrement attentif à rechercher un terrain atopique, la préexistence d'une rhino-conjonctivite et/ou d'un asthme, ou d'une autre pathologie respiratoire chronique. Il

ne s'agit pas d'exclure *a priori* les sujets concernés d'un emploi dans ce type d'environnement, mais de les identifier afin de suivre de manière rapprochée l'évolution de leur état de santé respiratoire afin de dépister précocement la moindre altération. Les salariés seront informés des risques liés à la manipulation de solutions de sulfites et les moyens de prévention mis en place. L'examen clinique devra être complété d'EFR qui serviront d'examen de référence.

Au cours des visites périodiques, l'interrogatoire recherchera des signes évocateurs de rhino-conjonctivite, d'asthme ou d'exacerbation d'une maladie asthmatique préexistante qui serait rythmée par le travail et appréciera le contexte d'apparition de ces symptômes. La

surveillance clinique doit être complétée par le suivi périodique de la fonction respiratoire par des EFR. Chez le sujet asthmatique, l'évaluation du contrôle de l'asthme pourra se faire par questionnaire, idéalement par le biais d'un questionnaire standardisé tel que l'ACT™ (*Asthma Control Test*, encadré 1).



© Gaël Kerbaol/INRS

↓ Encadré 1

L'ACT™ (ASTHMA CONTROL TEST)

L'ACT™ (*Asthma Control Test*) est un autoquestionnaire destiné aux personnes asthmatiques de plus de 12 ans ; il vise à apprécier le niveau de contrôle de leur maladie [41].

Il permet de quantifier, en 5 questions portant sur les 4 dernières semaines, à la fois les symptômes et l'adaptation à la vie quotidienne. Les réponses sont cotées de 1 à 5 et un score inférieur à 20 est considéré comme le reflet d'un mauvais contrôle de l'asthme.

01. Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il gêné dans vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ? (1 : tout le temps, 2 : la plupart du temps, 3 : quelquefois, 4 : rarement, 5 : jamais)

02. Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été essoufflé(e) ? (1 : plus d'une fois par jour ; 2 : 1 fois par jour ; 3 : 3 à 6 fois par semaine ; 4 : 1 ou 2 fois par semaine ; 5 : jamais)

03. Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé pendant la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ? (1 : 4 nuits ou plus par semaine ; 2 : 2 à 3 nuits par semaine ; 3 : 1 nuit par semaine ; 4 : 1 ou 2 fois en tout ; 5 : jamais)

04. Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple salbutamol) ? (1 : 3 fois par jour ou plus ; 2 : 1 ou 2 fois par jour ; 3 : 2 ou 3 fois par semaine ; 4 : 1 fois par semaine ou moins ; 5 : jamais)

05. Comment évalueriez-vous votre asthme au cours des 4 dernières semaines ? (1 : pas contrôlé du tout ; 2 : très peu contrôlé ; 3 : un peu contrôlé ; 4 : bien contrôlé ; 5 : totalement contrôlé)

RÉPARATION

Les rhinites et asthmes professionnels en lien avec une exposition habituelle aux sulfites et bisulfites peuvent être réparés au titre du tableau n° 66 du régime général de la Sécurité sociale, avec un délai de prise en charge de 7 jours, si les symptômes récidivent à chaque nouvelle exposition ou sont confirmés par test de provocation réaliste. L'asthme doit par ailleurs être confirmé par des EFR. Lorsque le diagnostic d'asthme aux sulfites est fait au stade d'insuffisance respiratoire chronique obstructive, le délai de prise en charge est alors d'un an. Lorsque le délai de prise en charge de ces affections est dépassé, la reconnaissance de leur caractère professionnel est du ressort du Comité régional de reconnais-

sance des maladies professionnelles (CRRMP).

Pour les salariés relevant du régime agricole, la rhinite et l'asthme professionnels aux sulfites peuvent être pris en charge au titre du tableau n° 45 « *Affections respiratoires professionnelles de mécanisme allergique* ». Le tableau mentionne une liste indicative de travaux susceptibles de provoquer ces maladies, incluant la manipulation ou l'emploi habituel, dans l'exercice de la profession, de tous produits.

Si les manifestations de rhinoconjonctivite ou d'asthme surviennent de façon aiguë au décours d'un accident d'exposition à des vapeurs irritantes de SO₂, une déclaration d'accident de travail doit être effectuée.

POINTS À RETENIR

- Les sulfites sont utilisés dans divers secteurs industriels, en particulier dans l'industrie agroalimentaire et pharmaceutique, pour leur pouvoir anti-oxydant et antiseptique.
- L'usage professionnel des sulfites a été associé à l'aggravation de pathologies asthmatiques préexistantes ou à la genèse de symptômes d'asthme. Toutefois, seule une vingtaine de cas cliniques d'asthme professionnel aux sulfites a jusqu'ici été publiée et la fréquence de ces affections reste à ce jour inconnue.
- Certains cas d'asthmes ont été associés soit à une forte exposition au SO₂ lors de la manipulation de solutions de sulfites, soit à des expositions répétées à des concentrations moins importantes au cours des mois ou des années précédentes. Il s'agit d'asthmes par irritation, aigus (RADS) ou de type *low-dose* RADS.
- L'action irritative pure du SO₂ ne permet pas d'expliquer tous les cas d'asthme professionnel aux sulfites et différents mécanismes immunologiques impliquant le SO₂ et les sulfites eux-mêmes pourraient coexister et intervenir de façon variable selon les individus et les circonstances d'exposition aux sulfites.
- Le test de provocation bronchique réaliste, réalisé en milieu hospitalier, permet d'objectiver le rôle des sulfites dans la genèse des symptômes d'asthme, sans préjuger du ou des mécanisme(s) physiopathologique(s) impliqué(s).
- La prévention de l'asthme aux sulfites repose sur la substitution lorsqu'elle est techniquement possible ou, à défaut, sur la réduction de l'exposition respiratoire aux sulfites et au SO₂ qui peut être libéré lors de leur manipulation (travail en vase clos, aspiration à la source, ventilation des locaux...).

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | BUSH RK, TAYLOR SL, BUSSE W - A critical evaluation of clinical trials in reactions to sulfites. *J Allergy Clin Immunol*. 1986 ; 78 (1 Pt 2) : 191-202.
- 2 | Directive 2000/13/CE du Parlement européen et du Conseil. *J Off Union Eur*. 2000, L. 109, 6 mars 2000 : 29-42.
- 3 | VALLY H, MISSO NL, MADAN V - Clinical effects of sulphite additives. *Clin Exp Allergy*. 2009 ; 39 (11) : 1643-51.
- 4 | KOCHEN J - Sulfur dioxide, a respiratory tract irritant, even if ingested. *Pediatrics*. 1973 ; 52 (1) : 145-46.
- 5 | MILTGEN J, MAROTEL C, NATALI F, VAYLET F ET AL. - Aspects cliniques et diagnostic de l'intolérance aux sulfites. À propos de 9 patients. *Rev Pneumol Clin*. 1996 ; 52(6) : 363-71.
- 6 | STEVENSON DD, SIMON RA - Sulfites and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1984 ; 74 (4 Pt 1) : 469-72.
- 7 | BUSH RK, ZORATTI E, TAYLOR SL - Diagnosis of sulfite and aspirin sensitivity. *Clin Rev Allergy*. 1990 ; 8(2-3) : 159-78.
- 8 | HASSOUN S, BONNEAU JC, DROUET M, SABBAAH A - Enquêtes sur pathologies induites par les sulphites en allergologie. *Allerg Immunol*. 1994 ; 26 (5) : 184, 187-88.
- 9 | REYGAGNE A, ROUSSELIN X, ROSENBERG N, GERVAIS P - Asthme professionnel aux sulfites. *Arch Mal Prof*. 1990 ; 51 (5) : 327-30.
- 10 | VALERO AL, BESCOS M, AMAT P, MALET A - Asma bronquial por exposicion laboral a sulfitos. *Allergol Immunopathol*. 1993 ; 21 (6) : 221-24.
- 11 | PÉLERIN O, DENIAUD P, DUPAS D, SANDRON D ET AL. - Asthme aux sulfites : à propos d'un cas dans une blanchisserie industrielle. *Arch Mal Prof*. 1996 ; 57 (3) : 223-25.
- 12 | VALLON C, SAINTE-LAUDY J, NASR M - Allergie et exposition professionnelle aux composés soufrés : questions posées. *Allerg Immunol*. 1995 ; 27 (3) : 83-87.
- 13 | MALO JL, CARTIER A, DESJARDINS A - Occupational asthma caused by dry metabisulphite. *Thorax*. 1995 ; 50 (5) : 585-86 ; discussion 589.
- 14 | TESTUD F, MATRAY D, LAMBERT R, HILLION B ET AL. - Manifestations respiratoires dues à l'anhydride sulfureux en cave de vinification : 6 observations. *Rev Mal Respir*. 2000 ; 17 (1) : 103-08.
- 15 | MADSEN J, SHERSON D, KJØLLER H, HANSEN I ET AL. - Occupational asthma caused by sodium disulphite in Norwegian lobster fishing. *Occup Environ Med*. 2004 ; 61 (10) : 873-74.
- 16 | MERGET R, KORN M - Metabisulphite-induced occupational asthma in a radiographer. *Eur Respir J*. 2005 ; 25 (2) : 386-88.
- 17 | STEINER M, SCAIFE A, SEMPLE S, HULKS G ET AL. - Sodium metabisulphite induced airways disease in the fishing and fish-processing industry. *Occup Med*. 2008 ; 58 (8) : 545-50.
- 18 | POUAGNET R, LODDÉ B, LUCAS D, JÉGADEN D ET AL. - A case of occupational asthma from metabisulphite in a fisherman. *Int Marit Health*. 2010 ; 62 (3) : 180-84.
- 19 | ANDERSSON E, KNUTSSON A, HAGBERG S, NILSSON T ET AL. - Incidence of asthma among workers exposed to sulphur dioxide and other irritant gases. *Eur Respir J*. 2006 ; 27 (4) : 720-25.
- 20 | ATKINSON DA, SIM TC, GRANT JA - Sodium metabisulfite and SO₂ release: an under-recognized hazard among shrimp fishermen. *Ann Allergy*. 1993 ; 71 (6) : 563-66.
- 21 | RABINOVITCH S, GREYSON ND, WEISER W, HOFFSTEIN V - Clinical and laboratory features of acute sulfur dioxide inhalation poisoning: two-year follow-up. *Am Rev Respir Dis*. 1989 ; 139 (2) : 556-58.
- 22 | SHEPPARD D - Sulfur dioxide and asthma--a double-edged sword? *J Allergy Clin Immunol*. 1988 ; 82 (6) : 961-64.
- 23 | PIIRILÄ PL, NORDMAN H, KORHONEN OS, WINBLAD I - A thirteen-year follow-up of respiratory effects of acute exposure to sulfur dioxide. *Scand J Work Environ Health*. 1996 ; 22 (3) : 191-96.
- 24 | GONG H JR, LINN WS, TERRELL SL, ANDERSON KR ET AL. - Anti-inflammatory and lung function effects of montelukast in asthmatic volunteers exposed to sulfur dioxide. *Chest*. 2001 ; 119 (2) : 402-08.
- 25 | KOKSAL N, HASANOGLU HC, GOKIRMAK M, YILDIRIM Z ET AL. - Apricot sulfurization: an occupation that induces an asthma-like syndrome in agricultural environments. *Am J Ind Med*. 2003 ; 43 (4) : 447-53.
- 26 | SONG A, LIN F, LI J, LIAO Q ET AL. - Bisulfite and sulfite as derivatives of sulfur dioxide alters biomechanical behaviors of airway smooth muscle cells in culture. *Inhal Toxicol*. 2014 ; 26 (3) : 166-74.
- 27 | AGARD, C, NICOLET-AKHAVAN F, BOUILLARD J, SANDRON D - Asthme professionnel aux métabisulfites. Trois observations. *Rev Mal Respir*. 1998 ; 15 (4) : 537-40.
- 28 | FIELD PI, MCCLEAN M, SIMMUL R, BEREND N - Comparison of sulphur dioxide and metabisulphite airway reactivity in subjects with asthma. *Thorax*. 1994 ; 49 (3) : 250-56.
- 29 | YANG WH, PURCHASE EC, RIVINGTON RN - Positive skin tests and Prausnitz-Küstner reactions in metabisulfite-sensitive subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 1986 ; 78 (3 Pt 1) : 443-49.
- 30 | PRENNER BM, STEVENS JJ - Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite. *Ann Allergy*. 1976 ; 37 (3) : 180-82.
- 31 | SOKOL WN, HYDICK IB - Nasal congestion, urticaria, and angioedema caused by an IgE-mediated reaction to sodium metabisulfite. *Ann Allergy*. 1990 ; 65 (3) : 233-38.
- 32 | GARCÍA-ORTEGA P, SCORZA E, TENIENTE A - Basophil activation test in the diagnosis of sulphite-induced immediate urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2010 ; 40 (4) : 688; author reply 689-90.
- 33 | BOXER MB, BUSH RK, HARRIS KE, PATTERSON R ET AL. - The laboratory evaluation of IgE antibody to metabisulfites in patients skin test positive to metabisulfites. *J Allergy Clin Immunol*. 1988 ; 82(4) : 622-26.
- 34 | SAINTE-LAUDY J, VALLON C, GUÉRIN JC - Mise en évidence

BIBLIOGRAPHIE (suite)

des IgE spécifiques du groupe des sulfites chez les intolérants à ces conservateurs. *Allerg Immunol.* 1994 ; 26 (4) : 132-34, 137-38.

35 | GUNNISON AF, JACOBSE DW - Sulfite hypersensitivity. A critical review. *CRC Crit Rev Toxicol.* 1987 ; 17 (3) : 185-214.

36 | WILLIAMS WR, PAWLOWICZ A, DAVIES BH - Aspirin-like effects of selected food additives and industrial sensitizing agents.

Clin Exp Allergy. 1989 ; 19 (5) : 533-37.

37 | MANSOUR E, AHMED A, CORTES A, CAPLAN J ET AL. - Mechanisms of metabisulfite-induced bronchoconstriction: evidence for bradykinin B2-receptor stimulation. *J Appl Physiol.* 1992 ; 72(5) : 1831-37.

38 | SCHROECKSNADEL S, JENNY M, FUCHS D - Sensitivity to sulphite additives. *Clin Exp Allergy.* 2010 ; 40 (4) : 688-89.

39 | LIN HK, TSAI JJ, WEN MC, TSAI MC ET AL. - Sodium sulfite aggravated allergic sensitization and airway inflammation in mite allergen sensitized BALB/c mice. *Hum Exp Toxicol.* 2011 ; 30 (10) : 1682-89.

40 | 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.

41 | NATHAN RA, SORKNESS CA, KOSINSKI M, SCHATZ M ET AL. - Development of the Asthma Control Test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 ; 113 (1) : 59-65.