



HAL
open science

Eosinophilie du lavage nasal dans les métiers à risques d'asthme professionnel : étude dans une population d'apprentis coiffeurs, boulangers et pâtisseries

Jean-Noël Fiumano

► **To cite this version:**

Jean-Noël Fiumano. Eosinophilie du lavage nasal dans les métiers à risques d'asthme professionnel : étude dans une population d'apprentis coiffeurs, boulangers et pâtisseries. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01734180

HAL Id: hal-01734180

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734180>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du Diplôme d'Études Spécialisées en Médecine du Travail
par

FIUMANO Jean-Noël

le 27 Avril 2011

**ÉOSINOPHILIE DU LAVAGE NASAL DANS LES MÉTIERS À RISQUES
D'ASTHME PROFESSIONNEL :
ÉTUDE DANS UNE POPULATION D'APPRENTIS
COIFFEURS, BOULANGERS ET PÂTISSIERS**

Membres du jury de Thèse :

M. Denis ZMIROU-NAVIER	Professeur		Président du Jury
M. Jean-François CHABOT	Professeur	}	
M. Christophe PARIS	Professeur	}	Juge
Mme Isabelle THAON	Maître de Conférences	}	

THÈSE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du Diplôme d'Études Spécialisées en Médecine du Travail
par

FIUMANO Jean-Noël

le 27 Avril 2011

**ÉOSINOPHILIE DU LAVAGE NASAL DANS LES MÉTIERS À RISQUES
D'ASTHME PROFESSIONNEL :
ÉTUDE DANS UNE POPULATION D'APPRENTIS
COIFFEURS, BOULANGERS ET PÂTISSIERS**

Membres du jury de Thèse :

M. Denis ZMIROU-NAVIER	Professeur		Président du Jury
M. Jean-François CHABOT	Professeur	}	
M. Christophe PARIS	Professeur	}	Juge
Mme Isabelle THAON	Maître de Conférences	}	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNE

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jacques BORRELLY

Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-
Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre
DESCHAMPS

Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean
FLOQUET - Robert FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone
GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE - Henri
LAMBERT

Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE -
Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN -
Pierre MATHIEU

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU –
Jacques POUREL Jean PREVOT

Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel
SCHMITT

Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT
Augusta TREHEUX Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel
VIDAILHET - Michel WAYOFF

Michel WEBER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL
3^{ème} sous-section : (Immunologie)
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE
4^{ème} sous-section : (Génétique)
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick
ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-
BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)
Docteur Anne-Christine RAT
3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)
Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :
Docteur Olivier MOREL
5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)
Docteur Jean-Louis CORDONNIER
=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE
ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSS

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGÉ Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND – Professeur Michel STRICKER Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT -
Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

À NOTRE PRÉSIDENT,

M. le Professeur Denis ZMIROU-NAVIER.

Professeur d'Épidémiologie, Économie de la santé et Prévention

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse. Nous souhaitons vous exprimer notre reconnaissance pour la confiance que vous nous avez témoignée.

Trouvez ici le témoignage de notre profond respect et de notre gratitude.

À M. le Professeur Jean-François CHABOT
Professeur de Pneumologie

Vous nous avez fait le grand honneur de siéger dans notre jury. Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance ainsi que notre respect le plus sincère. Merci pour votre spontanéité et le plaisir que vous nous faites d'accepter de juger ce travail.

À M. le Professeur Christophe PARIS
Professeur de Médecine et Santé au Travail

Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse. Vos conseils et avis pertinents ont été déterminants dans la réalisation de ce travail. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre vive admiration.

À Mme le Docteur Isabelle THAON

Maître de Conférences des Universités en Santé au Travail

Pour nous faire l'honneur de siéger dans le jury de cette thèse,

Soyez assurée de notre sincère gratitude et nos sincères remerciements

*À Semka, en témoignage de mon amour.
Merci de l'aide précieuse que tu m'as apporté pour ce travail.
Merci d'éclairer ma vie du soleil de ton amour.*

*À mes parents, merci infiniment pour votre sagesse.
À jamais mes pensées et mon amour vous accompagnent.*

*À ma sœur, ma nièce, Marie-Jeanne, Pascal, Jérémy, Adrien, Laurent
pour votre soutien chaleureux et votre bonne humeur.*

*À mes oncles et tantes,
Lucia, Attilio, Anna, Domenica, Franco, Maria, Antonia, Giovanna, Antonio.....
pour vos attentions affectueuses, pour ne pas oublier là d'où je viens.*

*À mes cousins et cousines,
merci*

*À l'ami de toujours, dont l'agitation psychomotrice n'a d'égale que sa gentillesse.
Ton soutien, chère Patrick, a été déterminant au début de mes études universitaires, et ton
amitié, un bienfait de chaque jour.*

*Remerciements cimentés à Raphael, Paul, Siavoche, Amandine et Charlotte pour l'aide et le
soutien que vous m'avez apportés.*

*À mes amis,
merci simplement.*

*À Natale, Anna, Giovanni, Rosa, Domenico, Vincenzo, Theresa et Félicien
qui nous ont quitté trop vite.*

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	19
PREMIÈRE PARTIE : JUSTIFICATION DE L'UTILISATION DE L'ÉOSINOPHILIE DU LAVAGE NASAL DANS LA PATHOLOGIE ASTHMATIQUE	22
I) INTERRELATIONS ENTRE VOIES AÉRIENNES SUPÉRIEURES ET INFÉRIEURES.	24
A) ALLERGIC RHINITIS AND IS IMPACT ON ASTHMA (A.R.I.A.)	24
B) LIENS ÉPIDÉMIOLOGIQUES	25
C) LIENS HISTOLOGIQUES	27
1) Similitudes et différences entre histologie nasale et bronchique	27
2) Inflammation rhinosinusienne et inflammation dans l'asthme	28
D) LIENS PHYSIOPATHOLOGIQUES	31
1) Le polynucléaire éosinophile : mécanismes de recrutement	31
2) Asthme : inflammation chronique, éosinophilie et remodelage	32
3) Rhinite allergique : éosinophilie et inflammation persistante	34
4) Données physiopathologiques communes	35
II) MÉCANISMES D'INTERACTION ENTRE LES VOIES AÉRIENNES SUPÉRIEURES ET INFÉRIEURES	39
A) PERTE DE LA FONCTION NASALE ET UTILISATION DE LA RESPIRATION BUCCALE	39
B) DIFFUSION DE L'INFLAMMATION PAR ASPIRATION DU CONTENU NASAL	40
C) EXPANSION DES PHÉNOMÈNES INFLAMMATOIRES PAR L'INTERMÉDIAIRE DE LA CIRCULATION SYSTÉMIQUE	41
D) RÉFLEXE NASO-BRONCHIQUE	42
III) DONNÉES CONCERNANT L'ASTHME PROFESSIONNEL	44
IV) LE LAVAGE NASAL	48
A) DESCRIPTION DES SOUS COMPARTIMENTS CYTOLOGIQUES	48
B) TECHNIQUES DE PRÉLÈVEMENT	49
1) Le mouchage	49
2) Le lavage nasal	50
3) L'aspiration	50
4) Les empreintes	51
5) Le brossage	51
6) Le grattage	51
B) TRAITEMENT DU PRÉLÈVEMENT	52
C) RENSEIGNEMENTS FOURNIS PAR L'ANALYSE CYTOLOGIQUE	53
D) LAVAGE NASAL ET ASTHME PROFESSIONNEL : QUELQUES ÉLÉMENTS	54

**DEUXIÈME PARTIE : MARQUEUR DE L'INFLAMMATION BRONCHIQUE DANS LA PATHOLOGIE
ASTHMATIQUE** **56**

I) L'EXPECTORATION INDUITE DANS L'ASTHME	57
A) HISTORIQUE	57
B) ASPECTS TECHNIQUES	58
1) Induction de l'expectoration	58
2) Traitement des expectorations induites	59
3) Analyse des résultats	60
C) L'EXPECTORATION INDUITE ET LES MÉTHODES CLASSIQUES D'ÉVALUATION DE L'INFLAMMATION DANS L'ASTHME	62
D) APPORT DE L'EXPECTORATION INDUITE DANS L'ASTHME COMMUN	64
1) Éosinophilie de l'expectoration induite et symptômes cliniques	64
2) Éosinophilie de l'expectoration induite et troubles fonctionnels respiratoires	65
3) Éosinophiles de l'expectoration induite et contrôle de l'asthme	69
II) LE MONOXYDE D'AZOTE EXHALÉ DANS L'ASTHME	71
A) DONNÉES SUR LE MONOXYDE D'AZOTE	71
B) ASPECTS TECHNIQUES	72
1) Mesure du monoxyde d'azote exhalé	72
2) Analyse des résultats	73
C) RELATIONS ENTRE LE MONOXYDE D'AZOTE EXHALÉ ET LES AUTRES MARQUEURS DE L'INFLAMMATION	77
D) LE MONOXYDE D'AZOTE EXHALÉ ET L'ASTHME	78
1) Monoxyde d'azote exhalé et troubles fonctionnels respiratoires	78
2) Monoxyde d'azote exhalé et diagnostic de l'asthme	78
3) Monoxyde d'azote exhalé et contrôle de l'asthme	79
III) MARQUEURS DE L'INFLAMMATION ET ASTHME PROFESSIONNEL	81

TROISIÈME PARTIE : DESCRIPTION DU PROJET DE RECHERCHE MIBAP **84**

I) MATÉRIEL ET MÉTHODE	86
A) TYPE D'ÉTUDE	86
B) DESCRIPTION DE LA POPULATION	86
C) RECRUTEMENT	86
D) CRITÈRES D'INCLUSION	86
E) CRITÈRES D'EXCLUSION	87
II) DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE	88
A) QUESTIONNAIRES STANDARDISÉS	88
B) VISITES MÉDICALES	88
C) MESURE DU MONOXYDE D'AZOTE EXPIRÉ	88
D) MESURES SPIROMÉTRIQUES ET RÉSISTANCE PAR OSCILLATIONS FORCÉES	89
E) RÉACTIVITÉ BRONCHIQUE	89
F) ATOPIE ET SENSIBILISATIONS ALLERGÉNIQUE	90
G) COMPTAGE D'ÉOSINOPHILES DANS LE LIQUIDE DU LAVAGE NASAL	91

III) DESCRIPTION DE LA POPULATION	93
<u>QUATRIÈME PARTIE : DESCRIPTION DES RÉSULTATS</u>	<u>94</u>
I) ÉVOLUTION DE L'ÉOSINOPHILIE DU LAVAGE NASAL PENDANT L'APPRENTISSAGE	94
II) ÉOSINOPHILIE DU LAVAGE NASAL ET EXPOSITION AUX ALLERGÈNES PROFESSIONNELS	98
A) SENSIBILISATION	98
B) ÉOSINOPHILIE DU LAVAGE NASAL ET SENSIBILISATION AUX ALLERGÈNES PROFESSIONNELS	101
III) ÉOSINOPHILIE DU LAVAGE NASAL ET HRBNS : INCIDENCE HRBNS ET PRÉSENCE D'ÉOSINOPHILES	102
IV) ÉOSINOPHILIE DU LAVAGE NASAL ET MESURE DU NO EXHALÉ	105
<u>CINQUIÈME PARTIE : DISCUSSION</u>	<u>114</u>
I) ÉOSINOPHILIE DU LAVAGE NASAL ET SENSIBILISATION AUX ALLERGÈNES PROFESSIONNELS	115
II) ÉOSINOPHILIE DU LAVAGE NASAL ET HYPERRÉACTIVITÉ BRONCHIQUE SPÉCIFIQUE	118
III) ÉOSINOPHILIE DU LAVAGE ET TAUX DE NO EXHALÉ	121
<u>CONCLUSION</u>	<u>123</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>125</u>

INTRODUCTION

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes se manifestant par des symptômes cliniques paroxystiques et récidivants tels qu'une sensation d'oppression thoracique, une toux, des épisodes d'essoufflements accompagnés le plus souvent de sibilants particulièrement à l'effort, la nuit et/ou au petit matin. Il est caractérisé par des anomalies de la fonction respiratoire associant un syndrome obstructif bronchique variable et la présence d'une hyperréactivité bronchique à divers stimuli [1]. Sa prévalence en France est de 5 à 7 % chez l'adulte. Cette prévalence a doublé au cours des vingt dernières années avec cependant une tendance à se stabiliser actuellement comme dans l'ensemble des pays développés.

Dans le cadre de l'asthme au travail sont définies différentes entités nosographiques : l'asthme professionnel ou asthme causé par le travail, et l'asthme aggravé par le travail. [2]

L'asthme professionnel est défini par une inflammation des voies aériennes, une obstruction bronchique variable au cours du temps et/ou une hyperréactivité bronchique non spécifique, liées à des causes ou à des situations attribuables à un environnement de travail particulier. [3] Cette définition exclut les asthmes préexistants ou récemment apparus dont les manifestations sont exacerbées mais non induites par l'exposition aux nuisances professionnelles regroupées sous le terme d'asthme aggravé par le travail.

On distingue actuellement, l'asthme professionnel avec et sans période de latence :

L'asthme professionnel avec période de latence est la forme la plus fréquente d'asthme lié au travail (80 à 90 %). Il comporte une période de latence, de quelques semaines à quelques années, avant l'apparition des symptômes, nécessaire à l'acquisition de la sensibilisation allergique. Des symptômes oto-rhino-laryngologiques (O.R.L.) de rhinites précèdent souvent l'apparition de l'asthme.

L'asthme sans période de latence, aussi appelé syndrome d'irritation bronchique ou RADS (*Reactive Airways Dysfunction Syndrome*), survient au décours immédiat d'une exposition unique et massive, le plus souvent accidentelle, à un agent irritant bronchique (tels des gaz, vapeurs, fumées...). Les signes cliniques à type de brûlures nasales, accompagnés de symptômes respiratoires à prédominance de toux au début suivis de sifflements par la suite, se développent dès l'accident inhalatoire.

Les études de population suggèrent que 10 à 30 % des asthmes de l'adulte peuvent être attribués à l'asthme professionnel [4]. Cette pathologie atteint des sujets jeunes actifs dont l'histoire de la maladie souligne la persistance des symptômes dans un nombre important de cas, même après arrêt de l'exposition au risque [3, 5, 6]. Les conséquences socioprofessionnelles sont ainsi redoutables et mal compensées par les indemnités accordées au titre de maladies professionnelles indiquant l'importance des démarches de prévention et de diagnostics précoces [7, 8].

L'analyse des composantes obstructives et de l'hyperréactivité bronchique fait l'objet de recommandations et de validations internationales rendant possible actuellement la réalisation de différents tests, exploration fonctionnelle respiratoire et recherche d'une hyperréactivité bronchique, de manières courantes dans le cadre d'un bilan ou du suivi d'un patient asthmatique [9, 10]. Les données sur l'inflammation bronchique ont été durant de nombreuses années le « parent pauvre » du bilan de la maladie respiratoire. L'émergence de nouvelles techniques, peu invasives et reproductibles, comme l'expectoration induite et la mesure du monoxyde d'azote exhalé, a rendu accessible l'évaluation de la composante inflammatoire de la pathologie.

Dans le cadre de l'asthme professionnel, les mécanismes physiopathologiques ne sont que partiellement compris, néanmoins les connaissances actuelles s'accordent sur le fait que les processus inflammatoires conduisant à l'asthme clinique se développent très précocement dans le cursus professionnel. Ainsi, des études longitudinales en population sélectionnée (concernant de jeunes apprentis au début leur apprentissage) ont été réalisées permettant d'appréhender l'histoire naturelle de l'asthme professionnel et de mieux concevoir les mécanismes physiopathologiques généraux et ceux de l'inflammation de la muqueuse bronchique en particulier [11, 12, 13].

L'étude « MIBAP », consacrée aux Marqueurs de l'Inflammation Bronchique dans l'Asthme Professionnel a été réalisée par l'ERI 11 de l'INSERM à la faculté de médecine de Nancy à partir de 2003. Elle a réalisé le suivi de jeunes apprentis en boulangerie, pâtisserie et coiffure du début à la fin de leur apprentissage. Le premier objectif a été d'explorer la phase précoce de l'inflammation et des symptômes d'asthme dans la population. Puis, le second objectif a consisté à apprécier la pertinence d'une batterie de tests faciles à mettre en œuvre dans un

cadre épidémiologique et professionnel, et permettant d'évaluer de façon non invasive l'inflammation bronchique initiale susceptible d'évoluer vers un asthme.

L'objectif de notre travail, à partir des données recueillies dans l'étude MIBAP, est de discuter l'apport de l'éosinophilie du lavage nasal dans le cadre du suivi de jeunes apprentis exposés à des agents susceptibles de causer un asthme professionnel.

Dans une première partie, nous énoncerons les liens épidémiologiques, histologiques et physiopathologiques rendant compte des interactions entre voies aériennes supérieures et voies aériennes inférieures justifiant l'utilisation des prélèvements nasaux dans l'exploration de l'asthme professionnel.

Dans une seconde partie, nous évoquerons les connaissances actuelles apportées par les techniques d'exploration peu invasives de l'inflammation dans la pathologie asthmatique.

Enfin nous décrirons et expliciterons les différents résultats obtenus en confrontant l'éosinophilie du lavage nasal à la sensibilisation aux allergènes communs et professionnels, à l'hyperréactivité bronchique non spécifique et aux mesures de monoxyde d'azote (NO) exhalé.

PREMIÈRE PARTIE :

JUSTIFICATION DE L'UTILISATION DE L'ÉOSINOPHILIE DU LAVAGE NASAL DANS LA PATHOLOGIE ASTHMATIQUE

Par le passé, diverses observations cliniques ont fait état d'un lien entre les pathologies O.R.L. et certaines pathologies respiratoires.

Selon certains écrits antiques, notamment ceux du médecin GALIEN, il était recommandé de *«purger les voies respiratoires hautes des humeurs qui s'écoulaient en provenance du cerveau pour améliorer la pathologie des voies respiratoires basses »*.

De même, au XIXème siècle, le médecin français TROUSSEAU soulignait :

«Combien de fois, à des individus affectés de ces étranges coryzas et qui n'avaient jamais éprouvé du côté de l'appareil respiratoire aucun accident qui parut légitimer mon diagnostic, ne m'est-il arrivé de prédire que tôt ou tard ils auraient de l'asthme et de voir à quel temps de là, ces mêmes individus revenir me dire que mes précisions s'étaient réalisées ? »

Ces différentes observations de cliniciens témoignent d'une possible interaction entre les voies aériennes supérieures et les voies aériennes inférieures.

De nos jours, cette hypothèse a été l'objet de nombreuses études ainsi que de divers projets internationaux comme EP3DS (European Position Paper on Rhinosinusitis and nasal polyps) ou l'étude ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma).

L'immense majorité des travaux réalisés évoquent une interrelation entre les pathologies O.R.L., telles que la rhinite allergique ou non allergique ou la polypose nasosinusienne et les maladies respiratoires chroniques telles que l'asthme bronchique ou la bronchopneumopathie chronique obstructive. Le schéma ci-dessous illustre cette interrelation entre pathologies O.R.L. et pathologies pulmonaires chroniques

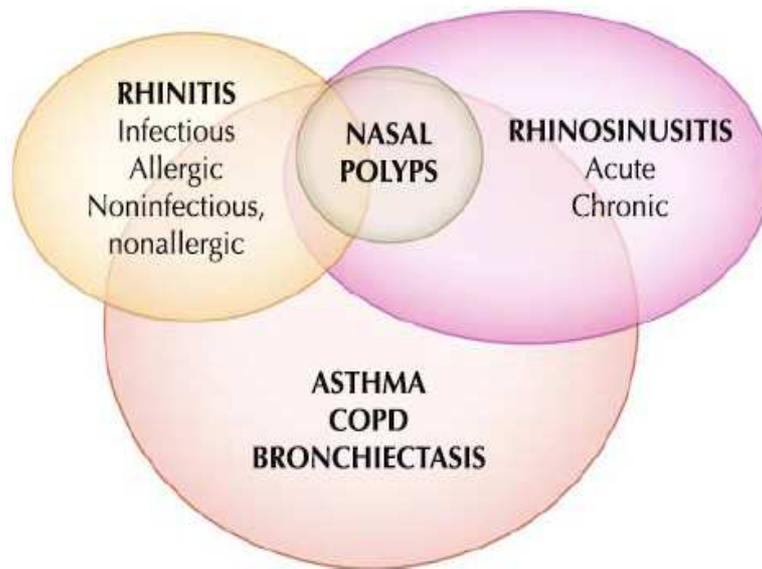


FIGURE 1 : interrelation entre pathologies respiratoires et pathologies O.R.L.

L'asthme et la rhinite allergique font partie des maladies chroniques les plus fréquentes dans les pays occidentaux industrialisés et leurs prévalences continuent d'augmenter. Les relations entre asthme et rhinite allergique sont étroites et ont prises une importance majeure ces dernières années. [14]

I) Interrelations entre voies aériennes supérieures et inférieures.

Nous consacrons la première partie de notre travail à l'exposition des liens actuellement connus entre les voies aériennes supérieures et les voies aériennes inférieures plus précisément entre la rhinite allergique et l'asthme afin d'argumenter la pertinence de l'utilisation du lavage nasal dans la pathologie asthmatique. Pour cela, nous ferons référence aux données bibliographiques internationales, particulièrement au guide ARIA.

A) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (A.R.I.A.)

Devant l'importance de la rhinite allergique dans le monde et en raison de ses liens avec l'asthme, un groupe d'experts s'est réuni à Genève fin 1999, dans le cadre de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.), et a recueilli toutes les connaissances disponibles sur la rhinite allergique et les rapports étroits qu'elle entretient avec l'asthme. En 2001, le document de référence Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (A.R.I.A.) a été publié. [15]

De nouvelles recommandations pour la prise en charge de cette pathologie ont été précisées. Ces recommandations sont fondées sur les preuves (Evidence Based Medicine). L'étude A.R.I.A. a été réactualisée en 2008 et plus récemment en septembre 2010. [16, 17]

- Concernant la rhinite allergique, ont ainsi été étudiés son épidémiologie, ses facteurs génétiques, ses critères diagnostiques, sa classification nosologique, les mécanismes de la réaction inflammatoire nasale, ses complications, son traitement mais aussi sa prévention, son retentissement sur la qualité de vie, son impact socio-économique et son association à d'autres pathologies, notamment dans le cas présent, l'association étroite avec l'asthme.

B) Liens épidémiologiques

Nous disposons désormais de données épidémiologiques de référence attestant du lien étroit entre l'asthme et la rhinite allergique.

L'asthme et la rhinite coexistent souvent chez les mêmes patients, si bien que plus de 75 % des patients asthmatiques allergiques et 80 % des sujets asthmatiques non allergiques présentent une rhinite [18, 19]. De même, la prévalence de la rhinite allergique est quatre à six fois supérieure dans la population de sujets asthmatiques que dans la population générale. Aussi, l'ensemble des études sur le sujet souligne un sous-diagnostic de la rhinite allergique, celle-ci ne faisant que rarement l'objet de plaintes et donc de consultations. Il apparaît ainsi que dans la majorité des situations cliniques, seuls les signes fonctionnels respiratoires (les plus invalidants) sont verbalisés, alors que l'examen O.R.L. retrouve une inflammation de la muqueuse nasale.

Nous disposons par ailleurs de données équivalentes concernant la pathologie rhinitique allergique. La prévalence de l'asthme chez les sujets souffrant de rhinite allergique est de 10 à 15 % dans la rhinite saisonnière et de 25 à 40 % dans la rhinite perannuelle. Les atteintes pulmonaires sont variables en fonction des caractéristiques de la pathologie rhinitique. Ainsi, les patients souffrant de rhinite perannuelle d'intensité modérée à sévère présentent des atteintes fonctionnelles respiratoires plus marquées que les patients atteints de rhinites perannuelles peu actives et de rhinites saisonnières. [20]

Les données épidémiologiques actuelles suggèrent donc un lien entre la sévérité de la rhinite allergique et la sévérité de l'asthme, soulignant que la rhinite a un impact sur l'évolution de la pathologie asthmatique.

Pour finir, notons que la prévalence de l'asthme chez les sujets ne souffrant pas de pathologie rhinitique est le plus souvent inférieure à 2 %, soulignant que l'existence d'une pathologie respiratoire basse isolée est rare. [15]

Parmi les liens épidémiologiques reconnus entre les deux pathologies, signalons la présence habituelle d'antécédents familiaux de rhinite allergique et/ou d'asthme chez les sujets malades. Des études scandinaves ont notamment observé que les individus ayant des

antécédents de rhinite ou d'asthme ont respectivement trois à quatre fois, et deux à six fois plus de risque de développer ces pathologies en comparaison aux sujets dépourvus de ces maladies familiales. [21]

Les observations cliniques suggérant un risque d'asthme augmenté chez les patients atteints de rhinite, ont été confirmées par un grand nombre d'études provenant de différents pays des trois continents. De plus, de nouvelles preuves affirment que le risque ne se limite pas aux patients souffrant de rhinite allergique. En effet, cette augmentation du risque d'asthme a été observée de la même façon chez ceux souffrant de rhinite non allergique.

Ainsi, LEYNAERT et coll. ont observé que le risque d'être asthmatique chez un rhinitique est de trois à dix-sept fois supérieur au risque d'un patient ne souffrant pas de rhinite, quel que soit le statut atopique. [19]

Également, une étude de suivi réalisée par WRIGHT et coll. a objectivé que la présence d'une rhinite allergique, diagnostiquée par un pédiatre dans la petite enfance, est associée à un doublement du risque de développer un asthme à l'âge de 11 ans. [22]

De nombreux travaux ont corroboré les résultats des études précitées concluant que la rhinite allergique est un facteur de risque indépendant pour l'apparition de l'asthme chez l'adulte et l'enfant.

Pour conclure, les données épidémiologiques actuelles fond donc état d'un lien étroit entre rhinite allergique et asthme ; ces deux pathologies coexistent très fréquemment et la rhinite allergique est un facteur de risque de développement d'un asthme. Aussi, une association entre présence d'une rhinite allergique, sévérité de l'asthme et consommation médicale motivée par l'asthme est observée.

Selon certains auteurs l'atteinte conjointe des voies aériennes supérieures et inférieures est systématique mais à des degrés d'expression variables. Il apparaît clairement aujourd'hui qu'il existe un continuum entre l'appareil respiratoire et la sphère O.R.L. expliquant les

liaisons épidémiologiques mais aussi histologiques, anatomiques et physiopathologiques constatées.

Ces observations sont en accord avec l'hypothèse que l'asthme et la rhinite sont des manifestations d'une même maladie affectant l'ensemble du tractus respiratoire : c'est le concept « une voie aérienne, une maladie » ou « One airway, One disease ». [23]

- L'asthme et la rhinite allergique coexistent souvent chez les mêmes patients.
- La majorité des patients asthmatiques souffrent de rhinites allergiques et environ 40 % des patients présentant une rhinite allergique sont atteints d'asthme également.
- La rhinite allergique est un facteur de risque indépendant du développement d'un asthme bronchique.
- La rhinite allergique a un impact sur la sévérité de l'asthme.

C) Liens histologiques

1) Similitudes et différences entre histologie nasale et bronchique

Les muqueuses des voies aériennes supérieures et inférieures présentent de nombreuses similitudes. Elles sont toutes deux caractérisées par un épithélium pseudo stratifié cylindrique et cilié reposant sur une membrane basale. Sous l'épithélium, dans la sous-muqueuse, des vaisseaux sanguins et des glandes sécrétrices sont présents ainsi que des cellules de structure (fibroblastes), quelques cellules inflammatoires (essentiellement monocytes, lymphocytes et mastocytes) et des nerfs. [24]

Il existe toutefois des dissemblances entre le tissu nasal et le tissu bronchique. Au niveau de la muqueuse nasale, la densité en capillaires sous épithéliaux, artérioles et plexus veineux caveaux est forte. Ce degré élevé de vascularisation est une des caractéristiques fondamentales de la muqueuse nasale, et constitue le support des mécanismes contribuant à

l'obstruction nasale. A l'inverse, les muscles lisses, absents du nez, sont présents de la trachée aux bronchioles responsables de la bronchoconstriction dans l'asthme.

Pour conclure, on note que les muqueuses respiratoires et nasales sont comparables sur de nombreux points. Nous retenons la caractéristique musculaire lisse des voies respiratoires basses et la vascularisation propre (liée à l'important réseau capillaire sous épithélial) des voies aériennes hautes.

- Les muqueuses des voies aériennes supérieures et inférieures présentent un épithélium pseudo stratifié cylindrique et cilié comparable.
- Le degré élevé de vascularisation de la muqueuse nasale contribue aux mécanismes de l'obstruction nasale dans la rhinite.
- Le muscle lisse n'est présent que de la trachée aux bronchioles et est responsable de la bronchoconstriction dans l'asthme.

2) *Inflammation rhinosinusienne et inflammation dans l'asthme*

Les études sur les biopsies bronchiques et les lavages et prélèvements nasaux montrent que l'inflammation nasale et bronchique dans la rhinite et l'asthme partage des aspects communs. L'inflammation des muqueuses nasales et bronchiques est soutenue par un même infiltrat inflammatoire comprenant des polynucléaires éosinophiles, des mastocytes, des lymphocytes T et des monocytes. [25]

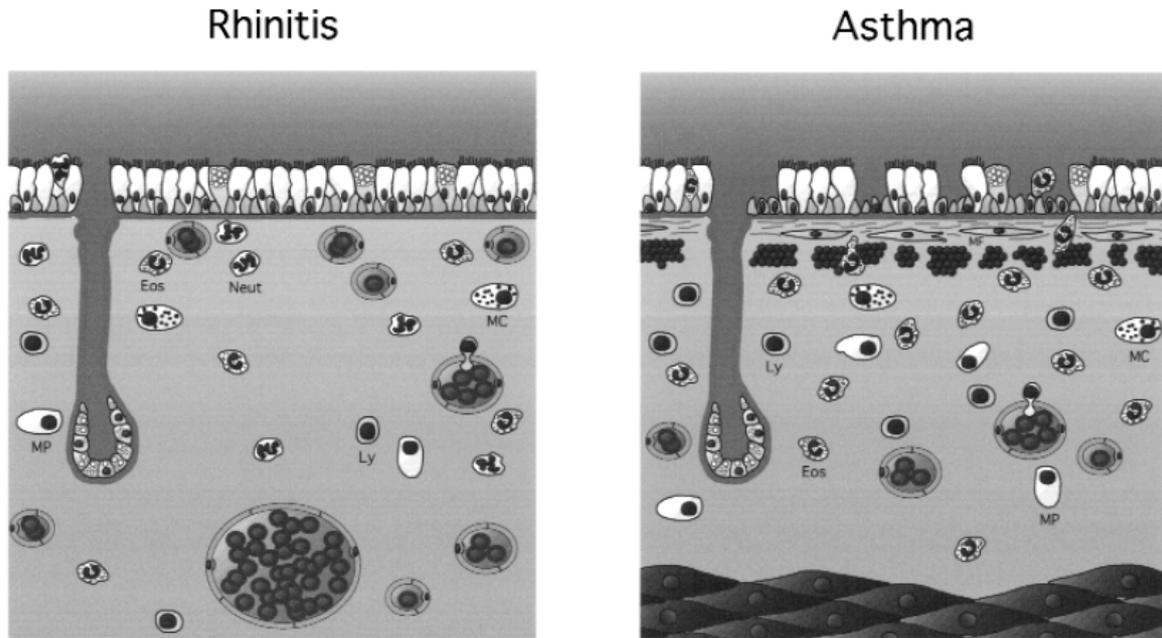


FIGURE 2 : Inflammation rhinosinusienne et inflammation dans l'asthme

Des observations histologiques révèlent des relations entre l'infiltration éosinophilique inflammatoire des muqueuses bronchique et ORL.

Nous observons un nombre accru d'éosinophile dans la muqueuse nasale des sujets asthmatiques indemnes de symptôme de rhinite. [26]

De même, de multiples données témoignent de l'existence d'une inflammation bronchique chez des patients présentant une rhinite allergique. Le niveau de cette inflammation se situerait à un stade intermédiaire entre celui des sujets asthmatiques et l'état basal du sujet sain. [27]

D'autres considérations histologiques font état de différences entre l'inflammation nasale et bronchique.

CHANEZ et coll. ont retrouvé une destruction épithéliale plus importante dans les bronches que dans le nez des patients souffrant simultanément d'asthme et de rhinite allergique. L'infiltration éosinophilique était davantage prononcée dans la muqueuse bronchique chez les

patients présentant un asthme modéré à sévère. Chez les patients présentant un asthme léger, l'inflammation était semblable dans les deux localisations. [28]

Enfin, dans les deux pathologies le phénomène de remodelage des voies aériennes est moins marqué dans la muqueuse nasale que dans la muqueuse bronchique. Les raisons de cette différence restent encore peu expliquées. Des origines embryologiques différentes des deux muqueuses respiratoires et nasales, respectivement endoderme et ectoderme, pourraient expliquer en partie cette inégalité de remodelage. [29]

Les données sur la composante inflammatoire attestent d'une liaison étroite, notamment concernant l'infiltration cellulaire éosinophilique (plus marquée dans l'asthme sévère et modéré). Les réactions de destructions épithéliales et de remodelages locaux semblent accrues au niveau de l'appareil respiratoire bas.

On peut conclure de ces observations qu'il existe des modifications inflammatoires dans toutes les parties des voies aériennes et que ces altérations, même si elles sont en dessous du seuil de perception, étayent malgré tout l'hypothèse pathogénique selon laquelle la rhinite allergique et l'asthme bronchique constituent une manifestation commune d'une même pathologie du tractus respiratoire.

- Le même infiltrat inflammatoire (polynucléaires éosinophiles, mastocytes, lymphocytes T) est retrouvé dans les deux pathologies.
- Il existe une infiltration éosinophile dans la muqueuse nasale des asthmatiques et dans les bronches des sujets souffrant de rhinites allergiques.
- Les phénomènes de remodelage sont plus importants dans la pathologie asthmatique.

D) Liens physiopathologiques

Les voies aériennes supérieures et inférieures sont soumises aux mêmes agressions de l'environnement. Nous nous proposons d'évoquer les relations intéressant les désordres physiopathologiques des deux pathologies.

Les progrès récents en biologie cellulaire et moléculaire ont formellement démontrés que l'inflammation joue un rôle considérable dans la pathogénie de l'asthme et de la rhinite.

1) *Le polynucléaire éosinophile : mécanismes de recrutement*

Le polynucléaire éosinophile est une cellule connue depuis plus de 100 ans. Néanmoins, la connaissance des mécanismes immunologiques qui régissent la maturation, la migration tissulaire, son rôle dans la défense contre certaines maladies parasitaires helminthiques, ainsi que son action délétère dans l'inflammation allergique a beaucoup évolué depuis ces dernières années.

Le polynucléaire éosinophile contient des granules secondaires spécifiques de cette cellule. La protéine cationique de l'éosinophile (ECP pour *eosinophilic cationic protein*), la peroxydase de l'éosinophile (EPO pour *eosinophilic peroxydase*) et la neurotoxine dérivée de l'éosinophile (EDN pour *eosinophilic derived neurotoxin*) sont situées dans la matrice des granules. La synthèse des protéines contenues dans les granules est régulée positivement par l'interleukine 5. La protéine basique majeure (MBP pour *major basic protein*) est localisée dans le core ou cristalloïde. [30]

Les polynucléaires éosinophiles croissent et mûrissent dans la moelle osseuse à partir de cellules souches CD34+ sous la régulation positive de l'interleukine 5, l'interleukine 3 et le *granulocyte monocyte-colony stimulating factor* (GM-CSF). [31]

L'activation des éosinophiles de la moelle osseuse est dépendante de l'activation lymphocytaire T. Quand les cellules T naïves quittent le thymus, elles sont capables de sécréter à la fois des cytokines Th1 et des cytokines Th2. Elles sont alors nommées alors Th0. Lorsqu'elles reconnaissent les peptides dérivés de l'antigène associés aux molécules d'histocompatibilité, elles deviennent des cellules mémoires et le profil de sécrétion de

cytokines se différencie en Th1 et/ou Th2. Lors de cette réaction dans l'asthme, on observe une polarisation Th2 dominante, productrice d'interleukine 4, d'interleukine 5 et à moindre degré d'interleukine 2 et d'IFN- γ . [32]

La migration des polynucléaires éosinophiles hors de la moelle osseuse est dépendante de l'interleukine 5 [33] et de l'éotaxine [34]. Elle se fait par chimiotactisme, c'est-à-dire que la cellule mature se déplace suivant un gradient de concentration de ces deux molécules qui l'entraînent vers le sang circulant. Cette libération est conditionnée par la modification de certaines molécules d'adhésion situées sur la membrane du polynucléaire éosinophile.

Ensuite, les polynucléaires éosinophiles infiltrent le tissu cible. Ils commencent par rouler en périphérie du flux sanguin, puis à adhérer aux cellules endothéliales de la paroi vasculaire. Cette étape nécessite la liaison des molécules d'adhésion VLA-4 situées sur les polynucléaires éosinophiles et VCAM-1 situées sur les cellules endothéliales. [35]

Le polynucléaire éosinophile traverse ensuite la paroi vasculaire pour pénétrer dans le compartiment tissulaire.

Puis, les polynucléaires éosinophiles gagnent le site inflammatoire en suivant, par chimiotactisme, comme lorsqu'ils quittent la moelle osseuse, un gradient de concentration de chimiokines. Les chimiokines proéosinophiles importantes dans l'asthme sont l'éotaxine, *regulated upon activation normal T cell expressed and secreted* (RANTES), *monocyte chemoattractant protein*(MCP). Ce récepteur cellulaire est présent à la surface des polynucléaires éosinophiles, des basophiles et de certains lymphocytes Th2.

2) Asthme : inflammation chronique, éosinophilie et remodelage

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique dans laquelle de multiples médiateurs interviennent. Ces derniers sont libérés par différentes cellules notamment les polynucléaires éosinophiles et les mastocytes.

Au sein de la paroi bronchique, l'activation des polynucléaires éosinophiles entraîne la libération des protéines contenues dans les granules. Ces protéines basiques sont responsables de la desquamation de l'épithélium bronchique, de l'altération de la fonction ciliaire et de

l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Tous ces phénomènes concourent à aggraver l'inflammation bronchique suggérant que ce type de cellules joue un rôle primordial dans la pathologie asthmatique. [36]

Au cours des dix dernières années, une augmentation des concentrations d'un grand nombre de médiateurs dans l'asthme a été mise en évidence. Parmi eux, les leucotriènes ont été identifiés comme des messagers ayant une signification clinique, plus précisément les Cystéinyl-leucotriène ou cysLT. Ces molécules sont synthétisées par les polynucléaires éosinophiles, les mastocytes, les basophiles et les macrophages. Elles ont une action chemotactique sur les éosinophiles et favorisent l'expression de molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales et des récepteurs de ces molécules sur les cellules inflammatoires. [37]

De même, il a été observé in vitro que les cysLT ont une action bronchoconstrictrice jusqu'à 5000 fois plus puissante que celle de l'histamine, augmentant ainsi le flux sanguin autour des bronches et la perméabilité vasculaire responsable d'un œdème muqueux. La production de mucus dans les voies respiratoires est augmentée tandis que la motilité ciliaire des cellules ciliées de l'épithélium bronchique est inhibée, ce qui entraîne une diminution de la clairance mucociliaire.

Aussi, les cystLT sont impliqués dans les phénomènes de remodelage de l'arbre respiratoire, qui surviennent précocement dans le déroulement de la maladie.

Par ailleurs, les cysLT inhibent in vitro l'apoptose des éosinophiles. Ces leucotriènes entretiennent par conséquent l'inflammation chronique éosinophilique des voies respiratoires basses.

- Les cystLT participent non seulement à la pathogenèse de la bronchoconstriction aiguë, mais également aux modifications chroniques comme les phénomènes de remodelage de l'inflammation asthmatique.
- Les polynucléaires éosinophiles quant à eux ont un rôle central dans la réponse inflammatoire. Ils interagissent avec les mastocytes favorisant leurs dégranulations, avec les lymphocytes responsables de leurs recrutements et de leurs activations, ainsi qu'avec les macrophages potentialisant leurs mécanismes de phagocytose.

3) *Rhinite allergique : éosinophilie et inflammation persistante*

À la différence des parties basses du tractus respiratoire, l'épithélium respiratoire de la région du nez est entouré et soutenu par des structures osseuses. Le gonflement des muqueuses se fait sous contrôle nerveux, avec selon le degré de remplissage une congestion ou une décongestion réciproque (cycle nasale).

Dans la phase de sensibilisation de la rhinite allergique, les cellules présentant l'antigène jouent en premier lieu un rôle majeur. Les cellules dendritiques captent l'antigène et le transportent jusqu'aux organes lymphatiques situés non loin, dans lesquels seront synthétisées des IgE spécifiques de l'allergène qui seront ensuite transportées dans la muqueuse nasale. Une partie des IgE peut aussi être synthétisée localement.

Dans une rhinite allergique symptomatique, le nombre de cellules lymphocytes T helpers CD 4 +, appartenant au sous-type Th2 est augmenté. Ces cellules synthétisent diverses cytokines comme l'IL-4, IL-5, IL-13 ainsi que des chemokines pour le recrutement de cellules jouant un rôle dans la sensibilisation allergique. Les polynucléaires éosinophiles ainsi que les mastocytes de la muqueuse voient leur nombre augmenté.

La réaction au contact d'un allergène peut être séparée en une phase immédiate et une phase tardive. La phase immédiate est caractérisée par une libération rapide d'histamine, de prostaglandines et de leucotriènes, ainsi que d'autres médiateurs des mastocytes. Simultanément et en l'espace de quelques heures seront libérées des cytokines proinflammatoires qui vont activer des cellules endothéliales, mais également les lymphocytes Th2. Sous le contrôle de ces derniers débute, après trois à quatre heures, la phase tardive. Elle correspond à la migration des polynucléaires éosinophiles, l'apparition dans les sécrétions nasales de médiateurs issus des éosinophiles, et la libération de cytokines associées à l'atopie. Ces cytokines peuvent activer les cellules endothéliales et déclencher la migration sélective des cellules de l'inflammation comme les éosinophiles grâce à des chemokines.

Les médiateurs impliqués dont la symptomatologie fonctionnelle nasale de la rhinite allergique sont désormais documentés. Il apparaît ainsi que l'histamine déclenche les éternuements, les démangeaisons et la rhinorrhée. Les cystLT sont responsables de l'obstruction nasale. [37]

- La rhinite allergique est donc considérée comme une inflammation chronique essentiellement dominée par une infiltration d'éosinophiles, pouvant également persister durant des périodes asymptomatiques sans exposition à un allergène. Lors d'un contact répété ou persistant avec un allergène, la réaction inflammatoire allergique sera non seulement maintenue mais renforcée.

4) *Données physiopathologiques communes*

(a) Mécanismes inflammatoires

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'inflammation dans la rhinite allergique et l'asthme présentent de nombreuses similitudes. Les lymphocytes T, appartenant au sous-groupe TH2, participent au contrôle des événements inflammatoires via des cytokines, comme l'IL-4, IL-5, IL-13 et GM-CSF, des chemokines (éotaxine, RANTES) et des molécules d'adhérence (ICAM1, VLA 4) dans les deux pathologies. [38, 39]

L'éosinophilie chronique présente dans l'asthme et la rhinite allergique est entretenue par une série de médiateurs, parmi eux les cystLT. De même, les cystéinyl-leucotriènes jouent, dans les deux maladies, un rôle de médiateur à la fois des symptômes, mais aussi des altérations structurelles chroniques.

Des différences de profil inflammatoire ont été authentifiées entre les bronches d'un rhinitique non asthmatique et celles d'un asthmatique (la quantité de lymphocytes CD3+ et CD8+ dans l'épithélium, l'expression endothéliale d'ARNm codant pour l'IL-1 β et la molécule d'adhésion vasculaire, VCAM-1, étaient plus élevés chez les sujets rhinitiques). [37]

Enfin, même si des profils inflammatoires analogues sont observés, les analyses intéressant les médiateurs proinflammatoires dans les deux pathologies sont discutées. Toute la difficulté à ce sujet est de savoir si ce que nous observons joue réellement un rôle physiopathologique ou si cela n'est qu'une conséquence collatérale d'autres mécanismes.

- Les polynucléaires éosinophiles sont un élément caractéristique de l'inflammation de la muqueuse bronchique et nasale dans les deux pathologies respectives.
- De nombreuses similitudes concernant la physiopathologie de l'inflammation sous-jacente à ces deux affections sont observées.
- Les lymphocytes T participent au contrôle des événements inflammatoires via des cytokines (IL-4, IL-5, IL-13).

(b) Hyperréactivité bronchique non spécifique et rhinite allergique

Il est aujourd'hui admis que des patients présentant des symptômes cliniques d'obstruction rhinosinusienne liée à une rhinite allergique peuvent également, si l'allergène pénètre au niveau des voies aériennes inférieures, présenter des manifestations obstructives respiratoires.

Expérimentalement lors de tests de provocation bronchique spécifique, il a été démontré que lorsque des allergènes sont déposés sur une muqueuse bronchique de sujets rhinitiques allergiques n'ayant jamais présenté d'asthme auparavant, cela occasionnait une diminution du Volume Expiratoire Maximal par Seconde ou VEMS (liée à une bronchoconstriction). Par ailleurs, un infiltrat inflammatoire éosinophile apparaissait 24 heures après au niveau des muqueuses nasales mais aussi bronchiques des sujets. [19, 40, 41]

Dans le cas de patients atteints de rhinites allergiques et dont les poumons sont apparemment intacts, nous observons une hyperréactivité des voies respiratoires inférieures, constituant le signe d'une extension de la maladie touchant cet organe.

Cette hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS) est objectivée par un test à la métacholine ou à l'histamine. La nature de l'allergène et de la durée de l'exposition constituent des facteurs majeurs dans le développement de l'hyperréactivité bronchique non spécifique. Par conséquent, le risque est plus important en cas de rhinites allergiques perannuelles que de rhinites allergiques saisonnières. [42]

De plus, le risque de survenue d'un asthme est majoré chez les sujets atteints de rhinite allergique associée à une hyperréactivité bronchique non spécifique, qu'elle soit symptomatique ou asymptomatique, en comparaison aux sujets souffrant de rhinites allergiques uniquement. [42]

Ainsi, on définit une population intermédiaire entre les sujets asthmatiques et les sujets sains. [43, 44]

Les mécanismes physiopathologiques de l'hyperréactivité bronchique non spécifique des patients présentant une rhinite allergique demeurent peu connus. L'hyperréactivité bronchique accompagnant les rhinites allergiques pourrait trouver son explication dans les mécanismes mêmes de la réaction allergique : après activation, certains lymphocytes, du fait d'une spécificité d'organe incomplète, pourraient gagner les voies aériennes basses et initier une réponse inflammatoire à l'origine des perturbations de la réactivité bronchique. [45]

Tout ceci conforte l'hypothèse d'un système respiratoire unique qui réagit sur l'ensemble de sa longueur.

- Une HRBNS, symptomatique ou asymptomatique, est présente chez des sujets atteints de rhinite allergique.
- La présence d'une HRBNS chez le rhinitique augmente le risque de développer un asthme.
- Nous pouvons définir une population intermédiaire entre sujet asthmatique et sujet sain.

(c) Des étiologies communes

Il est aujourd'hui admis que la rhinite allergique et l'asthme peuvent être déclenchés par les mêmes agents. Ainsi, la plupart des allergènes inhalés sont associés à des symptômes nasaux et/ou bronchiques. Le même phénomène est observable dans le cadre des pathologies professionnelles où des sujets exposés à des agents sensibilisants peuvent développer un asthme et une rhinite d'origine professionnelle. [15]

II) Mécanismes d'interaction entre les voies aériennes supérieures et inférieures

Après avoir décrit les liens épidémiologiques, histologiques, physiopathologiques et étiologiques entre l'asthme et la rhinite allergique, nous nous proposons d'envisager désormais les différentes hypothèses susceptibles d'expliquer l'interaction entre les voies aériennes supérieures et les voies aériennes inférieures.

A) Perte de la fonction nasale et utilisation de la respiration buccale

Les fonctions principales de l'organe nasal identifiées à ce jour sont la protection des voies respiratoires par le conditionnement de l'air inspiratoire et la conduction du flux aérien respiratoire. [46]

Ainsi, le rôle essentiel de la muqueuse nasale est de réchauffer, humidifier et nettoyer l'air inspiré pour qu'il atteigne les alvéoles pulmonaires avec des propriétés physico-chimiques favorables aux échanges gazeux.

La muqueuse nasale, grâce aux nombreuses glandes sous-muqueuses et à leurs sécrétions de lysozymes et de lactoferrines, réalise une barrière antibactérienne notable, et par la production de nombreux antioxydants, une protection relative, vis-à-vis de l'inhalation de substances chimiques irritantes.

Chez les sujets atteints de rhinites allergiques, une respiration buccale secondaire à l'obstruction nasale est observée. Un mauvais conditionnement de l'air inspiratoire pourrait donc contribuer à l'apparition des désordres retrouvés au niveau des voies aériennes inférieures.

Cette hypothèse a été étayée par certains auteurs lors d'études comparatives entre la respiration nasale et buccale, objectivant une réduction significative du VEMS chez les patients asthmatiques ayant une respiration buccale. [46]

De même, la perte du rôle de filtre joué par le nez occasionne une augmentation de l'exposition aux allergènes au niveau de l'appareil respiratoire bas. En conséquence, les sujets

sensibilisés, développeraient une hyperréactivité bronchique non spécifique et une infiltration inflammatoire de la muqueuse bronchique.

Enfin, plusieurs études ont mis en évidence que l'inhalation d'un air sec et froid par voie nasale entraîne une inflammation importante des voies respiratoires inférieures, et est responsable chez les sujets asthmatiques, d'une bronchoconstriction. [47]

B) Diffusion de l'inflammation par aspiration du contenu nasal

L'hypothèse d'une contamination des voies aériennes basses par une rhinorrhée postérieure, particulièrement durant le sommeil, a été soutenue par de nombreux cliniciens. Les médiateurs contenus dans le liquide de drainage seraient responsables d'une augmentation de l'hyperréactivité bronchique non spécifique et de remaniements inflammatoires de la muqueuse bronchique.

Les données bibliographiques sont beaucoup plus tempérées sur ce point.

Diverses études utilisent le radio-marquage isotopique des sécrétions nasosinusiennes afin d'évaluer une éventuelle propagation du nez aux poumons. Cependant, la majeure partie des travaux réalisés n'objectivent pas de diffusion de la radioactivité au niveau des bronches.

En fait, à ce jour, peu d'éléments sont contributifs concernant ce postulat, le phénomène n'ayant pas été retrouvé chez des sujets conscients. En réanimation, ce mécanisme a été décrit chez des patients intubés et ventilés, l'altération de l'état de conscience et l'absence de réflexe de toux, en étant pour les auteurs, les principales causes. [48, 49, 50]

- La majorité des travaux sur le sujet n'ont pas permis de confirmer l'hypothèse d'une propagation des mécanismes inflammatoires par aspiration intra-thoracique de sécrétions nasosinusiennes.

C) Expansion des phénomènes inflammatoires par l'intermédiaire de la circulation systémique

Des études, de plus en plus nombreuses, soulignent le rôle capital de l'expansion des phénomènes inflammatoires par l'intermédiaire de la circulation systémique.

Les tests de provocations nasales et bronchiques sont fréquemment utilisés en recherche clinique afin d'établir les interactions entre la sphère O.R.L. et le poumon. Ces examens complémentaires, non réalisés de manière courante dans la pratique, ont permis d'identifier des médiateurs communs au développement des phénomènes inflammatoires bronchiques et nasaux.

Ainsi, après des tests de provocation nasale et bronchique, une augmentation de l'interleukine 5 (IL-5) et du nombre d'éosinophiles dans le sang est observée chez les sujets souffrant de rhinite allergique par rapport à des sujets sains. [51]

L'interleukine 5 est responsable, d'une part de l'infiltration éosinophilique de la muqueuse respiratoire, et d'autre part de la stimulation de la production d'éosinophiles au niveau de la moelle osseuse, une augmentation de la granulopoïèse étant observée après la réalisation d'un test de provocation nasale.

Enfin, BRAUNSTAHL et coll. ont analysé des biopsies de muqueuses nasales et bronchiques chez des sujets souffrant de rhinites allergiques, 24 heures après la réalisation d'un test de provocation nasale. Après un délai d'une journée, on retrouve parallèlement dans les deux tissus une majoration de molécule d'adhésion cellulaire (I.C.A.M.-1 ou *intercellular adhesion molecul 1* et V.C.A.M-1 *vascular adhesion molecul 1*). [26]

- L'ensemble des données actuelles sont en faveur de la propagation de l'inflammation par voie systémique comme mode d'interaction entre les voies aériennes supérieures et les voies aériennes inférieures.
- En parallèle, cette interrelation semble être bidirectionnelle puisque lors de test de provocation bronchique chez des sujets rhinitiques, une majoration des marqueurs inflammatoires au niveau de la muqueuse nasale est également observée.
- Ces dernières précisions illustrent clairement la notion d'unité physiopathologique des voies aériennes, chaque entité histologique interagissant entre elles lors de diverses stimulations allergéniques.

D) Réflexe naso-bronchique

L'existence d'une boucle nerveuse réflexe responsable de l'interaction entre l'arbre bronchique et le nez a été évoquée dès le début du XX^{ème} siècle notamment par SLUDER. [52]. Ce réflexe aurait comme origine les terminaisons sensorielles nerveuses nasales, il rejoindrait le système nerveux central par l'intermédiaire du nerf trijumeau, et sa trajectoire efférente emprunterait le nerf vague pour in fine provoquer une bronchoconstriction. Il a été décrit chez l'animal par RALL et WHICKER. [53, 54]

Pourtant, les données humaines demeurent très controversées sur le rôle joué par ce réflexe dans le concept « One airway, One disease ».

Aussi, LITTELL et coll. ont observé la persistance des perturbations respiratoires après un test à la métacholine lors de tests de provocation nasale en utilisant des anesthésiants locaux (lidocaïne). Par ailleurs, l'utilisation de substance vasoactive (la phényléphrine) cause la disparition des troubles fonctionnels respiratoires et nasaux, plaidant en faveur d'une interrelation par le système systémique. [55]

Le mécanisme le plus impliqué dans l'interaction entre les voies aériennes hautes et basses semble être la dissémination systémique de précurseurs inflammatoires. Il reste par contre à expliquer pourquoi seule une partie des patients souffrant de rhinite allergique développe un asthme.

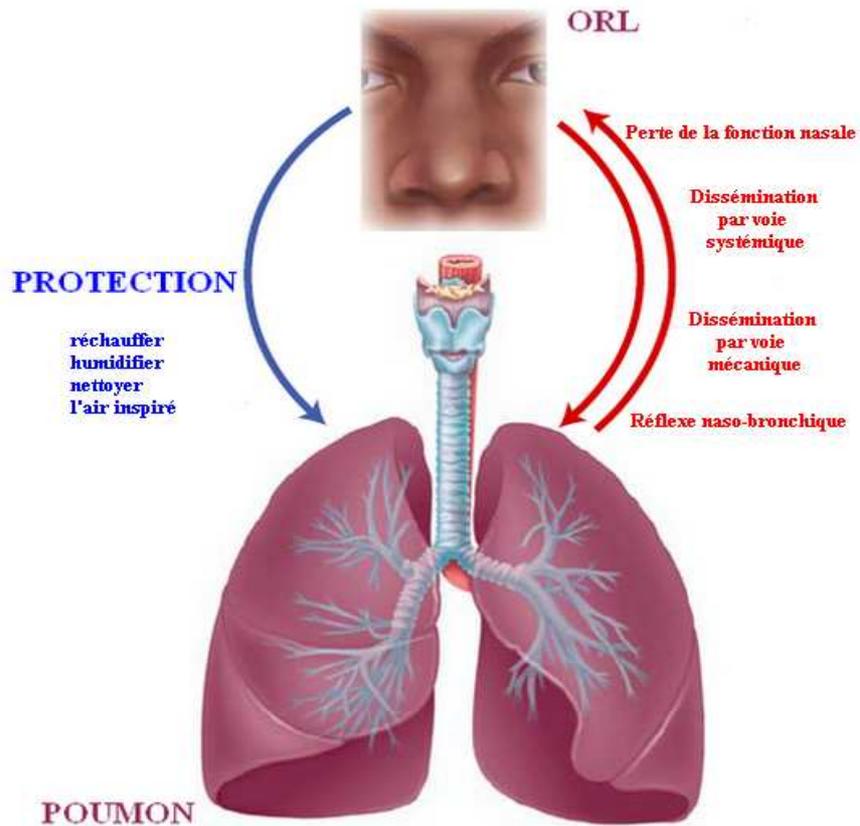


FIGURE 3 : Mécanismes d'interaction entre les voies aériennes supérieures et inférieures

- Le mécanisme de communication le plus vraisemblable est la libération locale de cytokines qui vont recruter dans la moelle osseuse des cellules inflammatoires, lesquelles infiltrent ensuite les muqueuses et entretiennent et renforcent l'inflammation.

III) Données concernant l'asthme professionnel

Dans la population générale, nous avons observé que les liaisons entre la rhinite allergique et l'asthme bronchique sont abondamment documentées, introduisant la notion d'« United Airway Disease ».

L'application de ce concept aux pathologies O.R.L. et pulmonaires d'étiologie professionnelle, comme la rhinite professionnelle et l'asthme professionnel, fait actuellement l'objet de débats.

D'un point de vue épidémiologique, les données concernant la liaison entre rhinites et asthmes professionnels sont moins nombreuses que celles dans la population générale. Néanmoins elles sont de plus en plus documentées et les études plaident également en faveur d'une fréquente association des deux pathologies dans le cadre professionnel.

Dans les études transversales réalisées, la prévalence de la rhinite professionnelle est généralement plus élevée que celle de l'asthme bronchique, quels que soient la gêne et les secteurs d'activités concernés : farines, poussières de céréales, protéines du latex, animaux de laboratoire, enzymes, poussières de bois, persulfates. [56]

Aussi, en milieu professionnel, les symptômes O.R.L. et asthmatiques sont très fréquemment associés.

Ainsi, MALO et coll. ont montré que des symptômes de dysfonctionnement ORL sont très fréquemment retrouvés chez les sujets atteints d'asthme lié au travail. [57]

Pour SIRACUSA et coll., la prévalence des symptômes de rhinite ou de rhinoconjonctivite liées à l'environnement professionnel chez les sujets souffrant d'asthme professionnel peut être estimée entre 76 et 92 %. [58]

Aussi, 22 des 25 cas (88 %) d'asthme professionnel à l'anhydride trimellitique d'une série américaine avaient également une rhinite professionnelle. [59]

Néanmoins, les données épidémiologiques disponibles objectivent des interactions dissemblables en fonction du type d'agent causal. Pour rappel, deux catégories d'agents ou sensibilisants responsables d'asthme professionnel sont décrites :

- les allergènes de haut poids moléculaire constitués de protéines ou dérivés (comme les protéines excrétées par les animaux, les allergènes de la farine, les enzymes...)
- les agents de faible poids moléculaire (5 kDa) constitués de substances chimiques comme les isocyanates, les persulfates, les sels de platine...)

Quand les rhinites professionnelles sont associées à l'asthme, elles sont le plus souvent causées par des agents de haut poids moléculaire. [56]

Une étude récente de SEED et coll., basée sur le suivi des sujets atteints de rhinite professionnelle et d'asthme professionnel, illustre ces propos. Les auteurs ont calculé un ratio rhinite professionnelle/asthme professionnel en fonction notamment de la nature de l'agent étiologique. Ils ont observé ainsi des ratios plus élevés pour les molécules de haut poids moléculaire par rapport aux molécules de bas poids moléculaire. [57, 60]

De plus, chez les gens sensibilisés aux agents de haut poids moléculaire, lorsque la maladie rhinosinusienne chronique est contemporaine de l'asthme professionnel, la gravité de la pathologie ORL est souvent majorée en comparaison à celle observée lors de la sensibilisation aux autres agents. [57]

Parallèlement, l'exposition aux agents de bas poids moléculaire, comme les isocyanates, est associée à la présence simultanée de la pathologie O.R.L. et bronchique. Dans ce cas, une atteinte bronchique plus sévère est retrouvée par rapport aux atteintes des deux étages liées aux agents de haut poids moléculaire.

L'histoire de la maladie diffère également en fonction de l'agent causal. Chronologiquement, des études portant sur le suivi de sujets exposés dans le cadre professionnel ont montré que l'asthme professionnel fait suite à la rhinite professionnelle.

Ainsi, dans une cohorte de travailleurs exposés aux animaux de laboratoire, la rhinite survenait en moyenne quelques mois avant l'asthme. [61, 62]

Pourtant, le suivi de sujets exposés à des substances chimiques, tels que le persulfate et les isocyanates, remarque que les symptômes de rhinite et d'asthme professionnel surviennent dans le même temps. [63]

Même si une majorité des études réalisées sont en faveur d'une succession de rhinite puis d'asthme, il apparaît que dans le cadre d'une exposition à des agents de bas poids moléculaire les symptômes rhinitiques et asthmatiques semblent apparaître dans le même temps.

Aussi, bien que la rhinite professionnelle constitue un précieux signe d'alarme, sa valeur prédictive quant à la survenue d'un asthme professionnel demeure assez imprécise.

Une étude longitudinale a porté sur une cohorte d'apprentis exposés aux allergènes des animaux d'un laboratoire durant 32 mois. Elle a montré que l'apparition d'une rhinite professionnelle avait une valeur prédictive positive de 11% pour l'asthme professionnel. Néanmoins, quasiment 20 % des sujets ayant développé une rhinite professionnelle présentaient une augmentation conjointe de leur réactivité bronchique non spécifique, pouvant correspondre à la survenue d'un asthme à un stade préclinique. [61]

De plus, des travaux récents confirment les relations étroites entre la pathologie O.R.L. et la pathologie respiratoire asthmatique, d'étiologie professionnelle.

Ainsi, KARJALAINEN et coll., dans une étude portant sur l'ensemble de la population finlandaise, ont observé que les sujets souffrant de rhinite professionnelle ont un risque relatif plus important de développer un asthme professionnel que les sujets sains (risque relatif =4,8 ; IC 95% : 4,3-5,4). [64]

Ces dernières observations mettent en exergue les interactions entre la pathologie rhinitique et la pathologie bronchique dans le cadre des pathologies professionnelles.

En 2009, CASTANO et coll., ont mis en évidence une relation significative entre les réactions nasale et bronchique lors de la réalisation de tests de provocation spécifique chez les sujets

atteints d'asthme professionnel. Une infiltration éosinophilique était observée dans les deux compartiments. [65] Leurs résultats suggèrent donc que ces pathologies partagent des mécanismes physiopathologiques communs, et que comme dans l'asthme non professionnel, il existe une relation significative entre les deux pathologies.

Pour conclure, le modèle « One airway, One disease » est observé dans le cadre des pathologies professionnelles et des liens significatifs sont retrouvés entre l'asthme et la rhinite professionnels. Cependant, cette interrelation semble être influencée par le type d'agent causal.

- Dans le cadre des pathologies professionnelles, des liens étroits existent entre la pathologie ORL et l'asthme professionnel.
- La rhinite professionnelle est un facteur de risque indépendant de développement d'un asthme professionnel.
- L'interrelation entre voies aériennes supérieures et inférieures semble influencée par les diverses définitions nosographiques (asthme avec et sans période de latence) mais aussi le type d'agent causal (haut ou bas poids moléculaire).

Ainsi, l'existence de ce continuum du nez jusqu'aux bronches explique le concept d'unité pathologique des voies aériennes. La cavité nasale apparaît être une localisation pertinente, de part son accessibilité, pour apprécier la composante inflammatoire de la pathologie asthmatique.

IV) Le lavage nasal

Un nouvel outil d'exploration de l'inflammation dans l'asthme est utilisé dans l'étude MIBAP, c'est le lavage nasal.

Les interactions entre l'environnement aérien et l'organisme se déroulent au niveau d'une interface complexe associant le mucus et l'épithélium nasal. Nos connaissances concernant le fonctionnement normal et pathologique de cette interface sont encore fragmentaires.

Différentes techniques de prélèvement ont été proposées permettant en fait de distinguer plusieurs sous-compartiments de compositions cellulaires et de rôles vraisemblablement différents.

A) Description des sous compartiments cytologiques [66]

Le premier compartiment est libre, composé de cellules desquamées, noyées dans les sécrétions (mucus, larmes...).

Le deuxième compartiment, dit adhérent, est formé par un film de mucus collant et dense tapissant la surface épithéliale. Des leucocytes, principalement des polynucléaires, dispersés de manière hétérogène, sont également présents. Il est prélevé, après un mouchage, au mieux par un frottis, sinon par lavage ou aspiration.

Le sous compartiment dit mobilisable, se situe dans la muqueuse superficielle, en particulier au niveau glandulaire. Il peut être recruté par stimulation cholinergique pure (métacholine). Aux côtés des polynucléaires, des lymphocytes sont présents en nombre significatif. Il s'agit d'un compartiment épuisable à court terme.

Le sous compartiment cellulaire épithélial n'est pas mobilisable dans les fosses nasales spontanément ou par stimulation. Il doit être extrait par grattage ou par brossage. Son recueil ramène beaucoup de cellules épithéliales parmi lesquelles des leucocytes, particulièrement des polynucléaires neutrophiles ou basophiles, et des mastocytes.

Le compartiment cellulaire muqueux profond est uniquement accessible par biopsie. Il comprend la lamina propria et la sous-muqueuse.

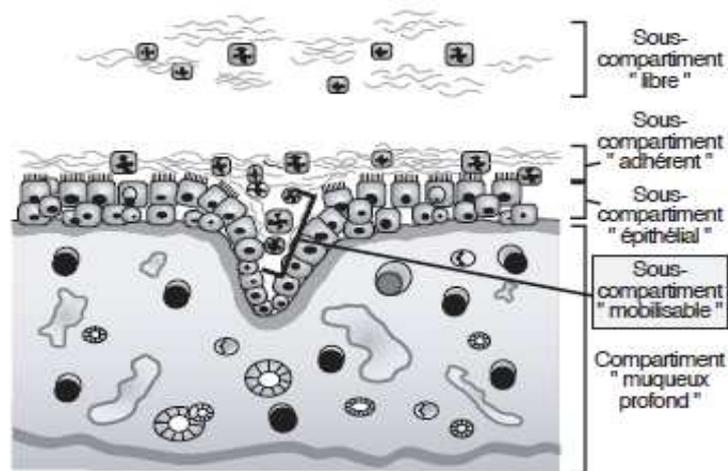


FIGURE 4 : les différents sous compartiments cytotogiques de la paroi nasale

B) Techniques de prélèvement :

Nous énoncerons succinctement les différentes techniques de prélèvement existantes, en précisant particulièrement celle du lavage nasal.

1) *Le mouchage*

Il s'agit de la méthode la plus simple, le patient se mouche directement sur une lame de verre. Après étalement et fixation par simple séchage à l'air, une coloration permet la lecture en microscope optique. Le résultat peut se limiter à la présence ou non d'éosinophiles. Un comptage différentiel par rapport à la totalité des signes inflammatoires peut être tenté.

2) *Le lavage nasal*

Il existe une grande variété de techniques décrites concernant ce procédé. Nous nous proposons d'expliciter les plus utilisées lors des travaux de recherche.

La technique a été décrite par NACLERIO en 1983. [67] Chez un patient assis, tête fléchie en arrière, voile du palais fermé, 5 ml de sérum salé sont instillés dans chaque fosse nasale. Au bout de 10 secondes, le sujet bascule la tête en avant et se mouche dans un haricot. Poids et volume du recueil peuvent être mesurés. Les proportions respectives de sérum et de sécrétions ne sont pas connues. Une bonne coopération, voire un apprentissage du sujet, est nécessaire.

Une autre technique consiste chez un patient assis, la tête légèrement penchée en avant, se bouchant une narine d'une main et, tenant de l'autre un flacon de recueil sous la narine explorée, à injecter à contre-courant du chlorure de sodium à l'aide d'un petit cathéter souple en même temps que le patient se mouche.

Enfin, un protocole original, élaboré à partir de la technique décrite par GREIFF [68] et GRUNBERG [69], est de plus en plus utilisé de nos jours. Il consiste à utiliser une sonde vésicale (type Foley), coupée à l'extrémité du ballonnet et placée dans le vestibule nasal. Le ballonnet est gonflé au maximum tolérable pour assurer l'obturation du conduit nasal. L'autre extrémité de la sonde est fixée à une seringue contenant du chlorure de sodium à neuf pour mille chauffé à 37°C. Le sujet incline la tête en avant, afin d'éviter toute fuite éventuelle du liquide dans le nasopharynx. Le cycle instillation-aspiration est renouvelé trois fois, puis le ballonnet est dégonflé et retiré. Chaque narine est ainsi lavée, l'ensemble est centrifugé à 500 g pendant 10 minutes à +4°C. Cette dernière méthode est celle utilisée dans l'étude MIBAP.

3) *L'aspiration*

Des systèmes d'aspiration avec réceptacles intégrés permettent de mesurer le volume recueilli. Une variante est la technique d'aspirations pesées à l'aide de canules en verre connectées à une aspiration contrôlée. Sur un patient semi-couché, la canule balaye les parois des fosses nasales en douceur pendant 30 secondes. La pesée quantifie le recueil.

4) *Les empreintes*

Elles sont réalisées à l'aide de petits disques de diamètre défini (en papier filtre ou film plastique) recouverts d'albumine à 1 % et déposés pendant cinq minutes sur une surface de muqueuse plane (septum). Les disques sont ensuite mis en suspension dans le milieu recueilli qui permettra l'analyse cytologique.

5) *Le brossage*

Une brosse droite est introduite entre septum et cornet inférieur. Quelques mouvements de rotation suivant son axe permettent de recueillir sécrétions et surtout cellules épithéliales qui sont détachées en grande quantité.

6) *Le grattage*

Le grattage est réalisé à l'aide d'une curette permettant un véritable « scrapping » de la muqueuse. Le recueil est soit directement étalé sur lame, soit agité dans un milieu de recueil qui servira à l'analyse cytologique.

La figure 5 illustre les différents sous compartiments analysés par les diverses techniques de prélèvement.

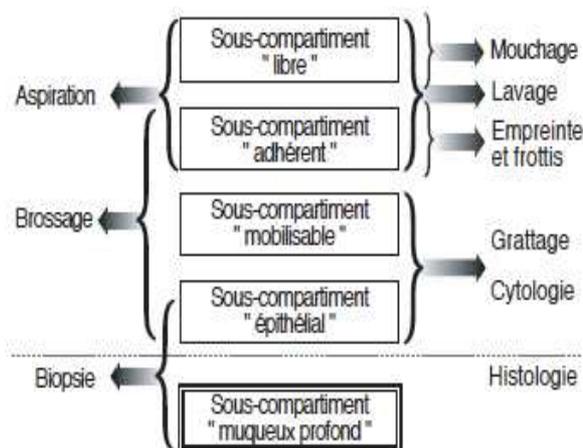


FIGURE 5 : différents sous compartiments analysés par les diverses techniques de prélèvement

- Moins invasive et beaucoup mieux tolérée par les sujets, la technique du lavage nasal est devenue très utilisée. Nous disposons de quelques données comparatives sur les différents modes de réalisation du lavage nasal. Il apparaît que l'ensemble des outils disponibles soient comparables en termes de cytologie nasale et de pouvoir discriminant entre sujets sains et malades.
- Le comptage cellulaire nasal réalisé, soit avec la technique de NACLERIO, soit avec celle modifiée de GREIFF, présente des résultats cytologiques analogues entre sujets sains et sujets rhinitiques ainsi qu'une tolérance et une reproductibilité équivalentes lors d'une étude comparative réalisée en 2001 par BELDA et collaborateurs. [70]

B) Traitement du prélèvement

Il peut être effectué par deux procédés :

- Soit par un étalement sur lame et fixation par séchage à l'air : après coloration, lecture qualitative et semi quantitative permettent de décrire les cellules épithéliales et les leucocytes.
- Soit par recueil en milieu liquide et centrifugation du prélèvement : l'addition d'un mucolytique est souvent nécessaire pour obtenir un milieu homogène et libérer les cellules emprisonnées dans le mucus.

Les colorations utilisées pour le comptage différentiel des leucocytes sont les techniques de May-Grünwald-Giemsa, de Wright-Giemsa et de Diff-Quick.

C) Renseignements fournis par l'analyse cytologique :

Chez le sujet normal, les résultats de l'analyse cytologique diffèrent en fonction des méthodes employées. En effet avec les techniques d'aspiration et lavage, on retrouve une majorité de polynucléaires neutrophiles (90%), tandis que le recueil par grattage montre des lymphocytes beaucoup mieux représentés, avec seulement 55 à 60 % de neutrophiles. Les lymphocytes sont fréquemment observés chez le sujet sain avec une moyenne de 5 % alors que les éosinophiles varient entre 0 et 3 %. L'éosinophile semble être une cellule naturelle des sécrétions nasales, mais de présence inconstante et transitoire. [66]

Dans les situations de stimulation allergénique, dans les rhinites allergiques, les éosinophiles apparaissent de manière constante dans les muqueuses, mais à des taux moyens qui varient de 10 à 60 %. On ne retient pas, des données de la littérature, de seuil d'éosinophiles spécifique dans le cadre de la rhinite allergique. Néanmoins, l'éosinophilie est bien corrélée aux symptômes cliniques dans ce contexte.

Dans le cas des rhinites non allergiques à éosinophiles, le taux de l'éosinophilie est en moyenne plus important que dans les rhinites allergiques (entre 20 et 100 %). Les seuils à partir desquels une rhinite non allergique est considérée comme une *Non Allergic Rhinitis with Eosinophilic Syndrome* (NARES) sont variables selon les auteurs, compris en général entre 10 et 20 %. La cytologie nasale n'a que peu d'intérêt diagnostique dans le cadre de polyposse nasosinusienne et les infections bactériennes.

- Les polynucléaires neutrophiles sont les leucocytes dominant chez le sujet sain et une éosinophilie de 0 à 3 % peut être retrouvée.
- Les éosinophiles apparaissent de manière constante dans les situations de stimulation allergénique.

D) Lavage nasal et asthme professionnel : quelques éléments

Cette première partie dévoile les associations cliniques, épidémiologiques et physiopathologiques entre voies aériennes supérieures et inférieures suggérant l'existence d'un continuum du nez jusqu'aux bronchioles. Dans ce contexte les éléments du lavage nasal peuvent être pertinents pour évaluer les voies aériennes basses. [71]

Ainsi, l'intérêt dans le cadre de l'asthme professionnel, de l'utilisation des données provenant des voies aériennes supérieures a été envisagé dans certains travaux.

PALCZYNSKI et coll. ont étudié l'apport diagnostique de l'utilisation du lavage nasal lors de tests d'inhalation spécifique aux glutaraldéhydes, agents présents dans les désinfectants hospitaliers responsables d'asthme professionnel. Chez les patients asthmatiques connus, les résultats retrouvent une augmentation significative du taux d'éosinophiles du lavage nasal persistant plus de 24 heures après le test de provocation spécifique. Cette persistance de plus de 24 heures de l'éosinophilie n'est pas retrouvée dans les autres groupes indemnes de la pathologie. L'évolution du taux d'éosinophile du lavage nasal est corrélée à la symptomatologie clinique post-exposition puisque les dysfonctionnements nasaux retrouvés perdurent en cas d'asthme professionnel et au contraire diminuent pour quasiment disparaître après 24 heures chez les sujets sains. L'asthme professionnel lié aux glutaraldéhydes semble pouvoir être documenté par l'analyse des données du lavage nasal. [72]

Les mêmes auteurs ont montré l'intérêt du lavage nasal associé aux tests de provocation spécifique nasale dans le cadre du diagnostic de la rhinite et de l'asthme professionnel au latex. Là encore, des liens significatifs entre l'éosinophilie du lavage nasal et la symptomatologie ORL ont été établis uniquement chez les patients atteints. [73]

Le caractère moins invasif des interventions O.R.L. et un risque moindre de réaction allergique grave lors des tests de provocation nasale font de ces outils des examens de choix concernant le diagnostic d'un asthme professionnel au latex, dans le cadre spécifique des pathologies professionnelles liées au latex où asthme et rhinite professionnelle sont systématiquement associés pour les auteurs.

Cependant, la grande variabilité des agents responsables de la pathologie asthmatique professionnelle, les différents mécanismes physiopathologiques encore non totalement compris, contraignent l'utilisation des données du lavage nasal dans l'asthme professionnel aux études épidémiologiques.

Pour autant, il est important de souligner les liens établis entre la présence d'une pathologie professionnelle asthmatique et les modifications retrouvées dans le lavage nasal lors d'une exposition aux agents sensibilisants.

Enfin, plus récemment, une relation significative a été objectivée entre le taux d'éosinophiles de l'expectoration induite et l'éosinophilie du lavage nasal chez les patients souffrant d'asthme modéré à sévère sous traitement, mais cette fois dans la cadre de l'asthme commun.

En effet, AMORIM et coll. ont observé que la présence d'une éosinophilie dans l'expectoration induite est corrélée à une augmentation du taux d'éosinophiles dans le lavage nasal. [74]

- Les données comparatives apportées par l'éosinophilie du lavage nasal lors du suivi de sujets asthmatiques pourraient être utiles pour déterminer la composante inflammatoire de la pathologie.

DEUXIÈME PARTIE : MARQUEUR DE L'INFLAMMATION BRONCHIQUE DANS LA PATHOLOGIE ASTHMATIQUE

Le diagnostic de l'asthme professionnel repose sur des éléments cliniques. Ces derniers consistent notamment en une rythmicité professionnelle des symptômes, des éléments fonctionnels respiratoires tels qu'une variation des DEP observée entre des périodes d'évictions et d'expositions professionnelles, et un trouble ventilatoire obstructif amélioré par l'inhalation de β -2-mimétiques, et/ou la présence d'une hyperréactivité bronchique non spécifique à la méthacholine ou à l'histamine. Les prick tests et la recherche d'IgE spécifiques peuvent également être réalisés pour plusieurs agents de haut poids moléculaire et quelques agents de bas poids moléculaire mais très peu d'allergènes standardisés sont commercialisés à ce jour.

Depuis les vingt dernières années, des méthodes non invasives sont de plus en plus proposées dans l'évaluation de l'inflammation des voies aériennes dans la pathologie asthmatique. Les relations entre les anomalies connues des chercheurs en asthmologie et les données cliniques et fonctionnelles respiratoires ne sont pas toujours très claires. Aucun marqueur de l'inflammation n'est de fait utilisé en routine clinique.

Les outils les plus utilisés dans l'exploration de l'inflammation bronchique chez l'asthmatique sont le comptage des éosinophiles de l'expectoration induite et la mesure du taux de NO exhalé.

D) L'expectoration induite dans l'asthme

A) Historique

Du fait de son rôle majeur dans la pathologie respiratoire chronique, la composante inflammatoire de la maladie asthmatique a été l'objet de nombreuses publications et travaux.

Dès le début du siècle dernier, l'analyse des premières pièces d'autopsies de patients décédés d'état de mal asthmatique, a permis de démontrer la présence d'une infiltration massive de cellules éosinophiles au sein des parois et de la lumière bronchique. Les avancées technologiques du début des années 80, avec l'avènement de la fibroscopie, ont rendu possible, grâce à la biopsie bronchique et au lavage bronchoalvéolaire, la réalisation puis l'étude de prélèvement des parois et de la muqueuse respiratoire. Néanmoins, le caractère invasif de ces nouveaux examens a limité leurs utilisations et leurs répétitions en situation clinique.

Ainsi, de nouvelles techniques, comme l'expectoration induite, ont été récemment introduites, afin d'évaluer et de suivre l'inflammation bronchique chez l'asthmatique.

BICKERMANN a introduit la technique d'induction de l'expectoration par sérum salé hypertonique, chez les patients ne pouvant en produire spontanément dans le diagnostic des cancers broncho-pulmonaires. [75] Par la suite, cette méthode a été utilisée pour la recherche du bacille tuberculeux et de germes opportunistes. Plus proche de nous encore, GIBSON a amélioré la méthode de comptage cellulaire en proposant l'examen des parties les plus denses. [76]

Enfin en 1992, PIN et coll. ont introduit l'expectoration induite, en apportant quelques modifications techniques, comme outil d'exploration de l'inflammation bronchique chez les patients asthmatiques. [77]

Par sa relative simplicité et le caractère moins invasif de sa procédure, la technique de l'expectoration induite s'est imposée comme une technique de choix pour l'évaluation du caractère inflammatoire de la pathologie. Néanmoins cette technique a des limites importantes pour pouvoir être utilisée en routine pneumologique, telles que la rigueur d'induction et d'analyse, le temps de réalisation, la tolérance clinique, le décalage de la réponse et les coûts.

- L'expectoration induite est un outil simple, peu invasif et reproductible constituant une technique de choix pour l'évaluation du caractère inflammatoire de la pathologie asthmatique.

B) Aspects techniques

La technique d'expectoration induite consiste à générer les expectorations par inhalation de liquide salin hypertonique. Par son caractère peu invasif, sa simplicité, sa relative innocuité, sa bonne rentabilité et sa bonne reproductibilité, cette technique s'est rapidement imposée comme une technique de choix dans l'investigation de l'inflammation bronchique dans l'asthme.

1) *Induction de l'expectoration*

La technique de l'expectoration induite a été validée par de nombreuses études qui ont conduit à un rapport d'experts de l'European Respiratory Society (E.R.S.) en 2002. [78]

Le principe repose sur la stimulation de la production d'expectoration par inhalation de liquide salé hypertonique. En pratique, les sujets inhalent du Na Cl 4,5 % à l'aide d'un nébulisateur ultrasonique pendant une période variable selon les sujets, allant de 10 à 20 minutes. Les sujets sont invités à tousser et à produire des expectorations après chaque période de cinq minutes, après s'être au préalable rincé la bouche avec de l'eau courante de façon à minimiser le nombre de cellules squameuses provenant de la cavité buccale. Le temps

d'induction doit être standardisé car la composition cellulaire est différente entre les expectorations recueillies après cinq minutes et celles obtenues après 10 à 20 minutes. [79]

Étant donné le pouvoir bronchoconstricteur du liquide hypertonique chez l'asthmatique, un monitoring de la fonction respiratoire est nécessaire durant l'induction. La mesure du volume expiratoire maximum seconde (VEMS) est recommandée mais le débit expiratoire de pointe (DEP) est une alternative valable. Une chute du VEMS de plus de 20 % constitue une contre-indication à la poursuite de l'inhalation du liquide hypertonique.

Afin de prévenir, ou du moins de limiter le bronchospasme, une prémédication par inhalation de 400 µg de salbutamol (bêta-2 mimétique) est recommandée. Moyennant cette prémédication, l'inhalation du liquide hypertonique est généralement assez bien tolérée même chez les asthmatiques sévères bien que les chutes de VEMS ou de DEP de plus de 20 % puissent être observées dans ces cas précis. [79, 80] Globalement, l'expectoration induite est un examen bien toléré, qui peut être renouvelé chez un même patient dans un but de suivi.

2) Traitement des expectorations induites

Les expectorations collectées sont transvasées dans des tubes, pesées et incubées pendant 30 minutes à température du laboratoire avec un volume équivalent d'un agent mucolytique fournisseur de groupes SH, qui peut être soit du dithioerytritol (DTE), soit son isomère le dithiothreitol (DTT). Cette incubation permet d'homogénéiser les expectorations grâce à la rupture des ponts disulfure présents entre les glycoprotéines du mucus bronchique. Après incubation avec le DTT ou DTE, les expectorations sont centrifugées à 1500 rpm pendant 10 minutes à 4° C, de façon à séparer la phase cellulaire de la phase fluide. La phase cellulaire est utilisée pour le comptage du nombre total de cellules grâce à l'étude de la viabilité cellulaire par exclusion au bleu tryptan dans une cellule de Malassez, numération formule cellulaire après cytocentrifugation et coloration de May-Grünwald-Giemsa. [81]

La phase fluide est conservée à -20° C (ou -70° C) en vue de procéder à des analyses biochimiques telles que le dosage des médiateurs de l'inflammation dérivés des éosinophiles, neutrophiles et mastocytes ou le dosage de médiateurs inflammatoires non spécifiques comme l'albumine, le fibrinogène, des cytokines, etc. [81]

Enfin, les résultats de l'expectoration induite ne sont pas influencés par les différentes méthodes utilisées pour l'examiner.

Pour une expectoration de qualité, les critères suivants sont admis : plus de 50 % de viabilité cellulaire et moins de 20 % de contamination par des cellules épithéliales.

3) Analyse des résultats

Les compositions cellulaire et biochimique de l'expectoration induite sont différentes chez les sujets sains, l'asthmatique, le fumeur avec ou sans broncho-pneumopathie chronique obstructive, quelle que soit la technique utilisée pour le traitement de l'expectoration.

(a) Sujet sain

Trois études essentielles ont établi les valeurs de l'analyse de l'expectoration induite chez les sujets sains non-fumeurs. Les résultats sont présentés dans le tableau 1.

	Spanevello et coll. [82] n = 96	Belga et coll. [83] n = 96	Thomas et coll. [84] n = 66
Cellules totales (10 ⁶ /ml)	2, 7 +/- 2, 5	4, 1 +/- 4, 8	2, 1 +/- 2, 36
Neutrophiles (%)	27, 3 +/- 13	37, 5 +/- 20, 1	47 +/- 7
Macrophages (%)	69, 2 +/- 13	58, 8 +/- 21	49 +/- 25, 2
Lymphocytes (%)	1 +/- 1, 2	1 +/- 1, 1	1 +/- 1, 4
Eosinophiles (%)	0, 6 +/- 0, 8	0, 4 +/- 0, 9	0, 3 +/- 0, 6

TABLEAU 1 : éosinophilie de l'expectoration induite : valeurs normales chez les sujets sains

Les macrophages et les neutrophiles sont prédominants alors que le nombre des éosinophiles et des lymphocytes est faible dans l'expectoration des sujets normaux.

(b) Sujet asthmatique

Dans l'expectoration induite de l'asthmatique, même en l'absence d'une exacerbation, nous retrouvons, une hyperéosinophilie, une plus haute proportion de cellules métachromatiques et de neutrophiles par rapport au sujet normal. Les valeurs retrouvées dans l'expectoration induite de patients asthmatiques stables sont illustrées dans le tableau 2.

	Asthme n = 15	Contrôle n = 14
Cellules totales (10 ⁶ /ml)	4,5 (2 - 7,1)	4,5 (2,3 - 6,8)
Neutrophiles (%)	23, 5 (12, 2 - 34, 7)	11, 1 (5, 1 - 17)
Macrophages (%)	56, 7 (47, 5 - 67, 9)	79, 8 (73, 5 - 86, 2)
Lymphocytes (%)	0, 5 (0, 2 - 0, 9)	1, 5 (0, 7 - 2, 4)
Éosinophiles (%)	18, 3 (10, 2 - 26, 4)	1, 9 (0, 6 - 3, 2)

TABLEAU 2 : éosinophilie de l'expectoration induite : valeurs chez les patients asthmatiques stables selon PIN et collaborateurs [77]

D'après les recommandations nationales de l'*European Respiratory Society* (E.R.S.), une valeur entre 2,5 à 3 % d'éosinophiles a été proposée pour les sujets sains. Aussi, des études récentes considèrent qu'un taux d'éosinophilie > 2 % définit l'inflammation éosinophilique bronchique dans l'asthme. [85]

- Le nombre d'éosinophiles et de lymphocytes est faible dans l'expectoration des sujets sains.
- Une éosinophilie est retrouvée dans l'expectoration induite des sujets asthmatiques.
- Il n'existe pas de consensus sur le taux d'éosinophiles dans l'expectoration correspondant à une infiltration cellulaire inflammatoire, des valeurs limites entre 2 à 3 % d'éosinophiles sont évoquées.

C) L'expectoration induite et les méthodes classiques d'évaluation de l'inflammation dans l'asthme

L'expectoration induite a suscité un grand intérêt dans le cadre de la recherche clinique. Elle s'est tout d'abord substituée aux examens plus invasifs pour devenir de nos jours, l'examen le plus utilisé dans ce contexte.

Ainsi, les données apportées par l'expectoration induite ont été comparées aux méthodes antérieures que sont le lavage bronchoalvéolaire, le lavage bronchique et la biopsie bronchique.

Concernant le profil des cellules retrouvées, les polynucléaires éosinophiles s'avèrent être un marqueur cellulaire robuste de l'asthme, quelle que soit la technique, puisqu'ils sont retrouvés de façon quasi similaire dans l'expectoration, la biopsie bronchique ou le lavage bronchoalvéolaire [86]. On retrouve néanmoins une quantité d'éosinophiles plus importante dans l'expectoration que dans les autres examens.

En 1996, PIZZICHINI et coll. ont comparé les résultats de l'expectoration induite à ceux du lavage bronchoalvéolaire dans une population de sujets asthmatiques connus. Ils retrouvaient une cellularité plus élevée, notamment des polynucléaires éosinophiles, dans l'expectoration que dans le lavage bronchoalvéolaire ainsi qu'une viabilité cellulaire similaire. [87]

Parallèlement, chez les sujets sains, LENSMAR et coll. ont comparé la formule de l'expectoration induite à celle du lavage bronchoalvéolaire. La viabilité cellulaire était similaire entre les deux prélèvements. Ce faisant, plus de cellules polynucléaires neutrophiles, moins de macrophages et une cellularité moindre ont été retrouvées dans l'expectoration. [88]

Les différentes études comparatives réalisées concluent d'une part à la valeur ajoutée de la technique de l'expectoration induite dans le cadre de l'évaluation de la composante inflammatoire éosinophilique dans l'asthme. Par ailleurs, elle s'avère être une technique de choix pour la mesure des indices inflammatoires par exemple les tryptases, le fibrinogène, l'ECP (la corrélation avec le taux d'éosinophiles y étant plus constante qu'avec les autres techniques), en termes de viabilité cellulaire, reproductibilité et acceptation des sujets. [86]

Ainsi, la composante inflammatoire éosinophilique de l'asthme devient beaucoup plus accessible par l'utilisation de cette technique.

Enfin, les données comparatives réalisées dans le cadre d'études cliniques entre le taux d'éosinophiles des différentes techniques d'exploration soulèvent quelques interrogations. Bien qu'il soit aujourd'hui établi qu'il n'existe pas de corrélation significative entre l'éosinophilie de l'expectoration induite et celle de la biopsie bronchique, le lien entre l'éosinophilie de l'expectoration et celle du lavage bronchoalvéolaire semble beaucoup plus controversé. En effet, la majorité des études sur le sujet ne retrouvent pas de lien significatif entre le taux d'éosinophiles des deux examens, néanmoins selon certains auteurs la corrélation est positive (MAESTRALLI [89], PIZZICHINI [87] et GROOTENDORST [89]).

Ces résultats contradictoires ont soulevé l'hypothèse que différents compartiments cellulaires de l'inflammation bronchique seraient représentés par les différents examens. Pour FAYS et coll. l'expectoration induite explorerait les bronches proximales tandis que le lavage bronchoalvéolaire refléterait l'inflammation bronchique distale et alvéolaire. [91]

- Les polynucléaires éosinophiles sont un marqueur cellulaire robuste de l'inflammation dans l'asthme quelle que soit la technique.
- L'expectoration induite explore les bronches proximales et le lavage bronchoalvéolaire reflète l'inflammation bronchique distale et alvéolaire.
- L'expectoration induite est une technique de choix pour la mesure des indices inflammatoires.
- La composante inflammatoire éosinophilique de l'asthme devient beaucoup plus accessible par l'utilisation de cette technique.

D) Apport de l'expectoration induite dans l'asthme commun

1) *Éosinophilie de l'expectoration induite et symptômes cliniques*

Bien que l'existence d'une inflammation bronchique à éosinophiles dans l'asthme soit incontestable, son rôle dans l'expression clinique reste mal précisé. L'implication de l'infiltration éosinophilique dans la pathogénie de la maladie, étudiée par l'intermédiaire des biopsies bronchiques et des lavages bronchoalvéolaires a été difficile à préciser. En effet, même si les études réalisées ne retrouvent aucun lien entre éosinophilie de l'expectoration et symptomatologie respiratoire, le nombre limité de sujets des études concernées rendent difficile l'interprétation des résultats.

L'introduction de l'expectoration induite a permis une évaluation répétée des paramètres inflammatoires de la muqueuse bronchique, et du fait de sa facilité d'exécution et de sa bonne tolérance, la réalisation d'études sur des échantillons plus importants.

Ainsi, le comptage des éosinophiles dans l'expectoration a permis de préciser le rôle de la composante inflammatoire de l'asthme.

Les premières observations retrouvées, concernent le lien entre sévérité de la pathologie asthmatique et degré d'infiltration des éosinophiles dans la paroi bronchique. Il apparaît que l'infiltration éosinophilique est d'autant plus importante que l'asthme est sévère.

Ainsi, PIZZICHINI et coll. lors du suivi de sujets asthmatiques connus, observent une augmentation du taux d'éosinophiles dans l'expectoration des sujets symptomatiques par rapport aux sujets peu ou pas symptomatiques. [92]

De même, RONCHI et coll. ont découvert un plus fort taux d'éosinophiles dans l'expectoration de patients asthmatiques sévères que dans celle des sujets asthmatiques persistant légers à modérés. [93]

Enfin, LOUIS et coll. ont évalué les résultats de l'expectoration chez 78 asthmatiques, à différents grades de sévérité de leur pathologie. L'étude dénote que le taux d'éosinophilie de

l'expectoration chez l'asthmatique est proportionnel à la gravité de la pathologie, le degré d'éosinophilie étant là aussi plus élevé dans l'asthme sévère.

Par conséquent, il existe un lien étroit entre la composante inflammatoire éosinophilique et l'activité de la maladie. Les données bibliographiques disponibles actuellement ne permettent cependant pas la distinction entre les grades GINA (Global Initiative For Asthma). Il est en effet impossible d'assigner de façon précise un taux d'éosinophiles à une classe de sévérité de l'asthme, les différentes études sur le sujet retrouvant de nombreux chevauchements entre les différents grades GINA. [94]

Les données bibliographiques illustrent donc la relation entre infiltration inflammatoire éosinophilique et sévérité de la maladie.

- Il existe une relation entre l'infiltration inflammatoire éosinophilique et la sévérité de la maladie asthmatique : l'infiltration éosinophilique est d'autant plus importante que l'asthme est sévère.

2) *Éosinophilie de l'expectoration induite et troubles fonctionnels respiratoires*

Nous nous proposons maintenant d'envisager le lien entre le taux d'éosinophiles de l'expectoration et les perturbations fonctionnelles respiratoires.

Les mécanismes impliqués dans la pathogénie de l'asthme bronchique sont l'infiltration inflammatoire éosinophilique chronique, l'obstruction des voies aériennes caractérisée par une diminution du VEMS et du rapport de Tiffeneau, et l'hyperréactivité bronchique non spécifique évaluée par les tests à la méthacholine notamment.

L'apport diagnostique du comptage des éosinophiles de l'expectoration en rapport avec les deux autres processus impliqués dans la pathogénèse a fait l'objet de diverses publications.

Par conséquent, les données de l'expectoration induite ont été comparées à l'obstruction des voies aériennes dans l'asthme et l'hyperréactivité bronchique non spécifique.

La corrélation entre les paramètres éosinophiliques de l'expectoration et les paramètres spirométriques chez l'asthmatique reste très controversée, comme en témoigne le tableau 3.

Auteurs	coefficient de corrélation
Gibson et coll. 1989	NS
Pin et coll. 1992	NS
Claman et coll. 1994	-0,65**
Pizzichini et coll. 1997	-0,66**
Ronchi et coll. 1997	NS
Foresi et coll. 1997	-0,52*
Bacci et coll. 1998	NS
Crimi et coll. 1998	NS
Jatakanon et coll. 1998	-0,4**
Polasa et coll.1998	-0,52**
Lim et coll. 1999	-0,67**
Rosi et coll. 1999	NS
Van Rensen et coll. 1999	NS
Alvarez et coll. 2000	NS
Amorim et coll. 2010	NS

*: $p < 0,05$

** : $p < 0,01$

NS : non significatif

TABLEAU 3 : Corrélation entre l'éosinophilie de l'expectoration et HRBNS

La corrélation établie entre d'une part l'hyperréactivité bronchique non spécifique à la métacholine, à l'histamine ou à l'adénosine-5 prime-monophosphate (selon les travaux), et d'autre part l'éosinophilie de l'expectoration, n'est pas mise en évidence dans toutes les études.

Concernant l'hyperréactivité bronchique non spécifique, des changements de la réactivité bronchique ont été observés avec parallèlement des variations du taux d'éosinophiles même si la signification des liens demeure très variable.

Les différences de caractéristiques cliniques, de mesures spirométriques et des tests statistiques des différentes études ne peuvent expliquer que partiellement ces résultats divergents.

Ces observations soulignent le fait que dans l'asthme, la dissociation entre éosinophilie bronchique et paramètres fonctionnels existe, révélant une physiopathologie de l'asthme complexe. L'hyperréactivité bronchique non spécifique reposerait sur des mécanismes multiples, non exclusivement lié au recrutement et à l'activation des éosinophiles mais également au remodelage de l'épithélium bronchique.

Par conséquent il apparaît que l'éosinophilie de l'expectoration est un paramètre inflammatoire indépendant du VEMS et de l'hyperactivité bronchique non spécifique.

ROSI et coll. ont étudié le lien entre ces trois paramètres dans une population de sujets asthmatiques. Une analyse multifactorielle des données a été réalisée, individualisant trois groupes de facteurs indépendants entre eux, et rendant compte de 74 % de la variance des données de leur étude : [95]

- le premier groupe est constitué de l'âge des sujets, des mesures du VEMS et de la capacité vitale fonctionnelle.
- le deuxième groupe comprend la réversibilité aux bêta-2 mimétiques et les tests à l'histamine.
- le troisième groupe comprend le nombre de polynucléaires éosinophiles de l'expectoration.

Ces derniers résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle l'obstruction des voies aériennes, l'hyperréactivité bronchique non spécifique, et les éosinophiles de l'expectoration induite sont des facteurs indépendants les uns des autres.

L'analyse de l'expectoration induite permet donc un diagnostic inflammatoire, probablement complémentaire de l'hyperréactivité bronchique non spécifique et de l'obstruction bronchique.

Cette indépendance par rapport à d'autres paramètres fonctionnels n'exclut pas son intérêt en pratique clinique.

En effet, JATAKANON et coll. ont réalisé les suivis clinique et paraclinique de patients asthmatiques connus (bilan sanguin, épreuves fonctionnelles respiratoires avec test à la métacholine, mesure du débit expiratoire de pointe, expectorations induites). L'augmentation du taux d'éosinophiles de l'expectoration s'avère être le facteur prédictif le plus robuste de l'occurrence d'une exacerbation de l'asthme lors de la décroissance du traitement anti-inflammatoire non stéroïdien. [96] La majoration de l'infiltration éosinophilique précédait les autres paramètres cliniques et fonctionnels (VEMS et test à la métacholine) surveillés lors de l'étude avant la décompensation de l'asthme.

- La corrélation entre l'éosinophilie de l'expectoration induite, l'hyperréactivité bronchique non spécifique et l'obstruction bronchique n'est pas retrouvée dans toutes les études.
- L'éosinophilie de l'expectoration induite, l'obstruction des voies aériennes et l'hyperréactivité bronchique non spécifique semblent être des facteurs indépendants les uns des autres.

3) *Éosinophiles de l'expectoration induite et contrôle de l'asthme*

Nous avons souligné que par rapport aux paramètres fonctionnels et à l'hyperréactivité bronchique non spécifique, l'expectoration induite explore une autre dimension dans l'asthme.

Ainsi, son utilité dans le cadre thérapeutique de la maladie a fait l'objet de débats.

L'éosinophilie de l'expectoration est potentiellement utile dans le contrôle de l'asthme :

- elle constitue un facteur prédictif de la réponse à la corticothérapie.

PIZZICHINI et coll. ont observé qu'un fort taux d'éosinophiles dans l'expectoration est prédictif d'une bonne réponse clinique et fonctionnelle respiratoire au traitement par corticoïdes. En revanche, les patients asthmatiques sans éosinophiles retrouvés dans l'expectoration ont tendance à résister aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. [97]

- le taux d'éosinophilie de l'expectoration induite permet de prévenir les exacerbations de l'asthme.

Citons les travaux de GIANNINI [98] et SZEFLER [99], dans le cadre du suivi de sujets asthmatiques, qui ont observé chez les sujets malades traités et stabilisés par corticoïdes inhalés, que la persistance d'un taux élevé d'éosinophiles dans l'expectoration induite est un facteur prédictif d'exacerbation lors de l'arrêt ou de la réduction progressive du traitement.

- l'éosinophilie de l'expectoration s'avère être une méthode valable dans le contrôle et l'adaptation thérapeutique.

GREEN et coll. en 2002 [100] et JAYARAM et coll. en 2006 [101] ont observé qu'une adaptation du traitement par corticoïdes inhalés en fonction d'un seuil cible de 2 à 3 % d'éosinophiles de l'expectoration a permis de diminuer le nombre d'exacerbations et d'hospitalisations chez les patients suivis.

L'ensemble de ces observations sous-tendent que l'éosinophilie de l'expectoration reflète l'activité de la pathologie.

L'éosinophilie de l'expectoration induite :

- constitue un facteur prédictif de la réponse à la corticothérapie.
- permet de prévenir les exacerbations de l'asthme.
- est une méthode valable dans le contrôle et l'adaptation thérapeutique.

II) Le monoxyde d'azote exhalé dans l'asthme

L'analyse du monoxyde d'azote dans l'air exhalé représente une autre possibilité pour apprécier l'inflammation des voies aériennes. Cette technique récente a généré de nombreuses publications scientifiques ces dix dernières années. Une meilleure compréhension du rôle du NO et de son implication dans les maladies inflammatoires bronchiques a permis la mise au point d'appareils utilisables en routine. Nous aborderons les techniques d'analyse et les données disponibles sur l'utilisation potentielle de cette méthode non invasive et rapide dans l'asthme.

A) Données sur le monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote est une molécule endogène régulatrice et ubiquitaire de l'organisme. Il a un rôle de messager dans divers processus biologiques comme la régulation du débit sanguin périphérique, les fonctions plaquettaires, les réactions immunes ou la neurotransmission.

La synthèse de NO dérivé de la L-arginine est médiée par les NO synthétases (NOS) dont il existe plusieurs isoformes : la NOS endogène (constitutive NOS ou cNOS), la NOS inducible (iNOS ou NOS 2). La NOS endogène est présente dans les cellules endothéliales (eNOS ou NOS 3) et dans le tissu neural (nNOS ou NOS 1). Les trois formes de NOS ont été mises en évidence dans les voies aériennes. La NOS 2 produit une plus grande quantité de NO que les deux autres isoformes. Aussi, son expression prédomine dans les cellules épithéliales bronchiques, son activité est induite par des médiateurs de l'inflammation et son expression est significativement augmentée dans l'asthme. [102] CUZZOCREA et coll. ont montré que des souris privées de NOS 2 avaient des réactions inflammatoires bronchiques moins sévères que des souris normales. [103] Ainsi, la NOS 2 pourrait jouer un rôle important dans l'inflammation bronchique. Son expression peut être induite par de nombreux stimuli, en particulier les cytokines de l'inflammation, mais le mécanisme exact conduisant à cette surexpression reste mal compris.

Le NO peut être mesuré dans différents compartiments des voies aériennes. L'analyse du NO par endoscopie bronchique chez des patients asthmatiques a montré que les taux étaient élevés au niveau bronchique et trachéal. Des taux élevés de NO ont été aussi observés dans la cavité

buccale. Les concentrations sont également élevées au niveau des sinus, de la cavité nasale et du pharynx, suggérant que les voies aériennes supérieures participeraient à la quantité du NO mesurée dans l'air exhalé. [104]

B) Aspects techniques

1) Mesure du monoxyde d'azote exhalé

La détection du NO dans l'air exhalé a été décrite pour la première fois par GUSTAFSSON et coll. en 1991. [105] La méthode la plus sensible de mesure du NO exhalé utilise la chimioluminescence après réaction à l'ozone qui permet de mesurer des valeurs minimales de 1 par milliard (part per billion ou ppb).

Le NO est formé en permanence dans les voies aériennes et sa concentration varie avec le débit de l'air exhalé. Il est donc important de connaître le débit expiratoire lors de la mesure. Le débit expiratoire conseillé par les recommandations de l'ERS (*European Thoracic Society*) publié en 1997 était élevé, allant de 167 à 250 ml/s. [106] Depuis la publication des recommandations de l'ATS (*American Thoracic Society*) en décembre 1999, la plupart des auteurs utilisent désormais un débit de 50 ml/s. [107]

Les dernières recommandations décrivent des techniques de mesure directe et indirecte.

La méthode de mesure la plus facile et la plus fiable est la mesure directe. La technique recommandée consiste en une inspiration dépourvue de NO, à travers une pièce buccale jusqu'au maximum de la capacité pulmonaire totale, suivie immédiatement par une expiration forcée à un débit constant. Lors de l'expiration, une pression créée par une résistance dans la cavité buccale permet la fermeture du voile du palais prévenant ainsi la contamination par l'air provenant du nez. La cavité buccale, également site de production du NO, est donc potentiellement source d'erreurs lors de la mesure.

La méthode indirecte de la mesure du NO exhalé nécessite le recueil de l'air exhalé et la mesure doit être réalisée par un laboratoire spécialisé. La collecte d'échantillons par cette méthode permet l'analyse du NO à distance du centre de recueil, mais comporte de nombreux inconvénients : risque de contamination par les gaz ne provenant pas des voies aériennes inférieures, détérioration de l'échantillon lors du stockage ou du transport et impossibilité d'avoir un résultat immédiat.

Les résultats obtenus avec les deux méthodes, directes et indirectes, à des débits différents sont bien corrélés. Cependant, la méthode directe reste la plus facile et la plus répandue. [108]

- La mesure du taux de NO exhalé par la technique directe au débit de 50 ml/s est validée par des recommandations internationales.
- Il s'agit d'une méthode facile et non-invasive réalisable dès l'âge de quatre ans.

2) *Analyse des résultats*

(a) Valeurs chez le sujet sain

Différents travaux ont publié des valeurs normales du monoxyde d'azote exhalé en utilisant la technique de chimioluminescence d'après les recommandations de l'A.T.S. Les valeurs normales chez le sujet sain se situent entre 10 et 20 ppb.

(b) Valeurs chez l'asthmatique

Les concentrations en NO exhalé sont élevées chez l'asthmatique à l'état basal. ALVING et coll. ont été les premiers à publier une étude objectivant l'existence d'un taux élevé de NO exhalé chez ces patients. [109] Les concentrations en NO étaient deux à trois fois plus élevées chez les patients asthmatiques allergiques modérés avec rhinite, que chez les sujets sains non-fumeurs.

Par la suite de nombreuses autres publications ont confirmé l'augmentation du NO exhalé chez les patients asthmatiques. Les exemples sont représentés dans le tableau 4. La plupart des études ont montré un taux de NO exhalé deux à quatre fois plus élevés chez les asthmatiques. Selon les recommandations de l'A.T.S., les valeurs du NO exhalé au débit de 50 ml/s se situent entre 20 et 80 ppb chez les patients asthmatiques. Des valeurs plus élevées peuvent être observées chez certains patients, notamment lors d'exacerbation de la pathologie.

Auteurs	Nombre de sujets	Témoins sains	Asthmatiques	Rapport
Chatkin et coll [110].	23	28,3	75	2,7
Foresi et coll. [111]	16	20,2 +/- 2,4	156,1 +/- 34 (exacerbation) 55,5 +/- 8,3 (stable)	7,7 2,7
Kharitonov et coll. [112]	10	17,8 +/- 6,8	61,7 +/- 48,4	3,5

TABLEAU 4 : taux de NO exhalé mesuré par la méthode directe au débit de 50 ml/s chez l'adulte sain et l'asthmatique

(c) Facteurs influençant les valeurs du monoxyde d'azote exhalé

L'âge, le statut tabagique, le sexe ou la taille des voies aériennes interviennent dans les valeurs du NO exhalé mesurées.

Chez le sujet asthmatique, certains facteurs influencent les valeurs mesurées :

- L'atopie.

Il apparaît que les asthmatiques allergiques ont des taux de NO exhalé plus élevés que les asthmatiques non allergiques. De même, HORVATH et BARNES ont montré que les sujets sains, non fumeur mais allergiques, avaient des taux de NO exhalé anormalement élevés par rapport aux sujets sains non allergiques. [113]

Aussi, les valeurs de NO exhalé sont corrélées à la positivité des tests cutanés, et il a été montré que le NO exhalé était plus élevé l'hiver chez des sujets sensibilisés aux acariens. [114]. Néanmoins, pour certains auteurs, le taux de NO exhalé n'est pas différent chez les sujets sains, atopiques ou non. L'atopie ne paraît pas expliquer à elle seule l'augmentation du NO exhalé dans certaines publications. [115]

Il persiste ainsi dans l'asthme, une controverse en ce qui concerne l'influence de l'atopie sur les niveaux de NO dans l'air exhalé.

- La rhinosinusite

Des études ont mis en évidence des niveaux de NO exhalés élevés associés à des symptômes rhinosinusiens allergiques. [116] Il est donc important de connaître l'existence d'une rhinosinusite lorsque le NO est mesuré dans l'air exhalé de sujets allergiques.

- Les traitements antiasthmatiques

Les bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques, de courte ou de longue durée d'action, n'affectent pas les taux de NO exhalé. Cependant, une étude a montré une augmentation transitoire du NO exhalé après l'inhalation de salbutamol pendant 20 minutes. [117] Les recommandations proposent donc de mesurer le NO exhalé avant toute prise de bronchodilatateur.

Les corticostéroïdes inhalés ou systémiques ont un effet démontré sur le niveau de NO exhalé mesuré chez l'adulte et l'enfant. Dans une étude randomisée réalisée par KHARITONOV et coll., il a été mis en évidence une chute significative des valeurs de NO exhalé chez les patients traités par corticostéroïdes inhalés par rapport aux patients du groupe placebo. [118] Parallèlement on observait une diminution du taux d'éosinophiles dans l'épithélium bronchique et la sous-muqueuse, tandis que l'hyperréactivité bronchique s'améliorait. Le NO exhalé représente ainsi un reflet potentiel de l'inflammation dans les voies aériennes chez l'asthmatique.

Enfin, le NO exhalé n'est pas spécifique de la pathologie asthmatique, et une augmentation peut être observée dans d'autres situations pathologiques. Les facteurs et pathologies susceptibles de modifier les taux de NO exhalé sont présentés ci-dessous.

- Facteurs de diminution du taux de NO exhalé :

Manœuvre de spirométrie.

Induction d'expectoration.

Caféine.

Tabagisme actif et passif.

Dyskinésie ciliaire.

Mucoviscidose.

Pneumonie.

- Facteurs d'augmentation du taux de NO exhalé :

Rhinite allergique.

Tests cutanés positifs.

Tuberculose pulmonaire.

Infections virales des voies aériennes.

Rejet de transplantation pulmonaire.

Sarcoïdose pulmonaire.

Alvéolites fibrosantes actives.

- Facteur d'un taux de NO exhalé variable :

Bronchectasies.

Bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO).

C) Relations entre le monoxyde d'azote exhalé et les autres marqueurs de l'inflammation bronchique

Les taux de NO exhalé des patients asthmatiques non fumeurs et non traités sont corrélés à l'inflammation mise en évidence dans les biopsies bronchiques et les lavages bronchoalvéolaires. PAYNES et coll. ont montré chez les asthmatiques non stabilisés que les taux de NO exhalé étaient corrélés au nombre d'éosinophiles sur des biopsies endobronchiques proximales. [119]

Aussi, la liaison entre FENO et l'éosinophilie de l'expectoration induite demeure controversée. Certaines études attestent de la corrélation entre l'éosinophilie de l'expectoration induite et la mesure du NO exhalé. [120, 121] Néanmoins, d'autres publications n'ont pas retrouvé de relations significatives. [122, 123]

- Les valeurs normales du monoxyde d'azote exhalé (FENO) se situent entre 5 et 20 ppb.
- Le taux de NO exhalé est élevé chez l'asthmatique.
- Certaines pathologies et certains facteurs peuvent influencer les valeurs de NO exhalé.

D) Le monoxyde d'azote exhalé et l'asthme

1) Monoxyde d'azote exhalé et troubles fonctionnels respiratoires

Le NO exhalé n'est pas corrélé au débit respiratoire et son augmentation semble être un indicateur précoce de l'apparition de troubles ventilatoires obstructifs, au stade où les épreuves fonctionnelles respiratoires sont encore peu perturbées. Par conséquent, le NO exhalé semble être un marqueur précoce de l'asthme et serait intéressant pour dépister l'asthme à un stade infraclinique.

Les relations entre le NO exhalé et l'hyperréactivité bronchiques sont controversées. MEER et coll. ont observé une corrélation significative entre le taux de NO exhalé et l'hyperréactivité mesurée. D'autres travaux n'ont pas mis en évidence de corrélation entre le NO exhalé et la réponse aux tests de provocation bronchique. [124]

Enfin, le NO exhalé est un marqueur potentiel de l'inflammation induite par un allergène. PIACENTINI et coll. ont montré que le taux de NO exhalé était élevé après une exposition aux allergènes chez l'enfant asthmatique. [125]

2) Monoxyde d'azote exhalé et diagnostic de l'asthme

La valeur diagnostique du NO exhalé est variable selon les études. Un taux de NO exhalé de 12 ppb permet de distinguer les patients ayant un asthme selon les recommandations de l'A.T.S., avec une sensibilité de 81 % et une spécificité de 80 %. [126] Cependant des sensibilités et spécificités différentes ont été observées. DEYKIN et coll. ont montré que pour un taux de NO exhalé inférieure à 30 ppb, la sensibilité et la spécificité étaient bonnes avec une valeur chronique positive de 72 %. [127] Une autre étude de CHATKIN a objectivé qu'un taux de NO exhalé supérieur à 30 ppb à 45 ml/s avait une sensibilité de 75 % et une spécificité de 87 % pour le diagnostic de toux équivalant d'asthme. [128]

- Le NO exhalé est un outil fiable pour faire le diagnostic de l'inflammation bronchique dans l'asthme.
- L'augmentation de son taux est associée à l'activité éosinophilique.
- Il explore vraisemblablement des anomalies différentes de celles appréciées par la mesure de la fonction respiratoire chez le patient asthmatique.

3) Monoxyde d'azote exhalé et contrôle de l'asthme

Un taux élevé de NO exhalé, traduisant la persistance de l'inflammation, est corrélé à un mauvais contrôle de l'asthme. Ainsi, plusieurs études ont montré que les marqueurs cliniques du contrôle de l'asthme chez l'adulte mais aussi chez l'enfant, tels que la fréquence des symptômes, la consommation en bêta-2 agonistes ou encore la nécessité de majorer les corticostéroïdes inhalés, étaient corrélés au taux de NO exhalé.

Aussi l'augmentation du NO exhalé peut prédire une exacerbation de l'asthme. Dans une étude prospective menée par JATAKANON et coll. chez 15 patients asthmatiques, des exacerbations légères d'asthme ont été provoquées par la diminution de la posologie des corticoïdes inhalés. Les taux de NO étaient élevés chez les sept patients ayant eu une exacerbation, tandis que les huit autres patients n'ayant pas eu d'exacerbation avaient un taux de NO exhalé faible. [129]

La mesure du NO exhalé peut objectiver la réponse aux traitements anti-inflammatoires. Son taux varie rapidement après la prise de corticostéroïdes inhalés ou systémiques ainsi qu'avec les modifications de la posologie. Il peut être utile pour identifier les patients répondeurs à la corticothérapie ou mettre en évidence une corticorésistance. Aussi il pourrait aider à mieux apprécier l'observance thérapeutique.

Enfin, une étude réalisée par GREEN et coll. a montré que la stratégie thérapeutique anti-inflammatoire fondée sur les marqueurs de l'inflammation telle que l'expectoration induite ou le NO exhalé a permis de diminuer l'incidence des exacerbations sévères et le recours aux urgences. [130]

Par contre, les résultats restent très controversés quant à une corrélation entre la sévérité de l'asthme et le taux de NO exhalé. [131]

- Un taux élevé de NO exhalé est corrélé à un mauvais contrôle de l'asthme.
- L'utilisation du NO exhalé dans le suivi des patients asthmatique peut être utile en dépistant la perte du contrôle de l'asthme, l'insuffisance du traitement anti-inflammatoire ou la mauvaise observance.

III) Marqueurs de l'inflammation et asthme professionnel

Les méthodes non invasives d'évaluation de l'inflammation bronchique sont de plus en plus utilisées dans le cadre du diagnostic et du suivi de l'asthme. L'apport de ces nouveaux outils dans le cadre des pathologies respiratoires pulmonaires d'étiologie professionnelle a donc été envisagé.

Les premières données concernant l'apport de l'expectoration induite dans l'asthme professionnel ont d'abord été enregistrées lors de tests de provocation bronchique spécifique, en exposant des sujets à des agents sensibilisants connus pour pouvoir causer la pathologie pulmonaire. Puis dans un second temps lors d'investigations externes telles que les études en environnement professionnel.

L'un des premiers travaux publié sur le sujet est celui d'OBATA et coll. qui mettait en évidence une augmentation du taux d'éosinophiles dans l'expectoration des sujets suspectés d'asthme professionnel, ayant présenté une réaction asthmatique après exposition à l'acide plicatique, agent causant l'asthme professionnel au cèdre rouge. [132]

Ainsi, la majorité de sujets souffrant d'asthme professionnel ont montré une augmentation significative du taux d'éosinophiles de l'expectoration après exposition à l'agent causal de la pathologie dans le cadre des tests de provocation bronchique spécifique. [133, 134]

Enfin, les connaissances actuelles sont nettement en faveur de l'inclusion de l'expectoration induite dans la stratégie diagnostique de l'asthme professionnel.

Ces différentes observations indiquent, d'une part l'importance de la prise en compte de la composante inflammatoire éosinophilique bronchique dans l'asthme professionnel et d'autre part, la pertinence du comptage éosinophile dans la démarche diagnostique.

Dans le cadre clinique sa réalisation doit succéder aux investigations standards telles que l'histoire clinique et le bilan allergologique, l'hyperréactivité bronchique non spécifique et l'exploration fonctionnelle respiratoire. Elle constitue une alternative de choix à la réalisation des tests de provocation spécifique, lorsque l'agent étiologique n'est pas identifié ou que la

technique n'est pas disponible, ou lors d'une discordance entre les tests d'hyperréactivité bronchique non spécifique et l'exploration fonctionnelle respiratoire. [135]

Néanmoins, les données liées aux comptages éosinophiles dans l'asthme professionnel demeurent présentement très discutées.

Il apparaît dans de nombreuses publications, que la présence d'une éosinophilie dans l'expectoration des sujets atteints d'asthme lié au travail n'est pas constamment retrouvée après une exposition allergénique. [136] Les différents profils inflammatoires ainsi observés (éosinophile, neutrophile et basophile) sont ainsi souvent discutés en fonction du type d'agent causal (agents de haut poids moléculaire ou agent de bas poids moléculaire) [137] de ses formes physico-chimiques distinctes (vapeur, particules, gaz, liquide...), du rôle du niveau d'exposition, de considérations techniques (délai exposition réalisation des prélèvements) [138] rendant compte de la complexité de l'interprétation des mécanismes observés.

Il n'existe ainsi, à l'heure actuelle, aucun consensus sur le rôle et la signification de l'éosinophilie de l'expectoration induite dans le cadre de l'inflammation bronchique dans l'asthme professionnel. Des études supplémentaires s'avèrent nécessaire afin d'améliorer les connaissances et la validité de cette méthode.

L'analyse du NO est une autre possibilité pour apprécier l'inflammation des voies aériennes chez les sujets atteints d'asthmes professionnels. La rapidité d'obtention des résultats et son caractère peu invasif font de cette méthode un outil très utilisé en recherche clinique. Les diverses études réalisées, notamment lors de tests de provocation spécifique retrouvent des résultats contradictoires. Ces différentes observations font état de la relative complexité de l'interprétation du taux de NO exhalé puisqu'il existe de nombreux facteurs confondants à prendre en compte dans les résultats : la mesure du NO exhalé est un outil non spécifique de la pathologie asthmatique, influencé par le statut tabagique, l'atopie et le sexe notamment. [85]

Une autre méthode non invasive dans l'évaluation de l'asthme professionnel est la mesure de différents marqueurs de l'inflammation dans le condensat de l'air exhalé (EBC). Un condensat d'air exhalé est obtenu en refroidissant l'air exhalé pendant quelques minutes au cours d'une respiration normale. La condensation recueillie est un matériel biologique dont

l'intérêt fait l'objet d'évaluation. De nombreux marqueurs de l'inflammation sont dosables dans le condensat de l'air exhalé. En cas de pathologie asthmatique, le pH du condensat est plus acide, et les leucotriènes, le 8-isoprostane ou encore H₂ O₂ sont plus concentrés.

L'apport de cette technique dans la cadre de la pathologie asthmatique professionnelle est controversé. FERRAZZONI et coll. n'ont pas observé de lien entre les variations de pH et les symptômes d'asthme chez des sujets atteints d'AP induit par les isocyanates. [139] Néanmoins, l'EBC se révèle être un outil plutôt pertinent dans le cadre du monitoring de l'exposition aux agents professionnels. Des études réalisées en milieu de travail, observent une corrélation entre le niveau d'exposition et les variations des marqueurs de stress oxydatif (H₂O₂, malondialdéhyde). [140] La technique de recueil est non invasive mais manque, pour l'instant, de standardisation ce qui limite l'interprétation des résultats et son utilisation pratique.

- La composante inflammatoire dans l'asthme professionnel fait l'objet de nombreuses publications grâce à l'utilisation d'outils non invasif (expectoration induite, NO exhalé, condensat de l'air exhalé)
- Dans l'asthme professionnel, les données apportées par ces différents examens demeurent discutables et en limitent leurs utilisations en pratique.

TROISIÈME PARTIE : DESCRIPTION DU PROJET DE RECHERCHE MIBAP

L'asthme causé par le travail ou asthme professionnel est la maladie pulmonaire d'étiologie professionnelle la plus fréquente dans les pays industrialisés. L'asthme causé par le travail est divisé en deux catégories :

- l'asthme avec période de latence, de mécanismes IgE dépendant ou non-IgE dépendant, la forme la plus fréquente
- l'asthme sans période de latence ou syndrome d'irritation bronchique. (RADS ou *Reactive Airways Dysfunction Syndrome*).

Les mécanismes physiopathologiques ne sont que partiellement compris, néanmoins les connaissances actuelles s'accordent sur le fait que les processus inflammatoires conduisant à l'asthme clinique se développent très précocement dans le cursus professionnel, au début de l'exposition.

C'est ainsi qu'ont été publiées ces dernières années, des études de suivi de jeunes apprentis, visant à mettre en évidence des anomalies précliniques de la pathologie respiratoire professionnelle. L'hyperréactivité bronchique non spécifique, reconnue comme l'altération « princeps » dans l'asthme professionnel a été particulièrement examinée dans de nombreux travaux.

Dans ce même registre l'étude MIBAP, réalisée par l'ERI 11 de l'INSERM à la faculté de médecine de Nancy à partir de 2003, s'est proposée d'explorer la phase précoce du développement de la pathologie respiratoire pulmonaire professionnelle. Elle a réalisé le suivi d'apprentis en boulangerie, pâtisserie et coiffure du début à la fin de leur apprentissage.

A plusieurs reprises lors des deux années du suivi, des examens cliniques, des questionnaires, des tests non-invasifs et facilement reproductibles ont été réalisés chez les apprentis. L'inflammation bronchique a été évaluée en utilisant des méthodes conventionnelles ainsi que de nouvelles approches comme le lavage nasal et la mesure des résistances par oscillations forcées.

Les objectifs principaux, tels que définis dans l'étude, étaient les suivants :

« (i) d'explorer les phases précoces du développement de l'inflammation des voies aériennes et des symptômes d'asthme chez les apprentis de la boulangerie et de la coiffure.

(ii) examiner les performances d'une batterie de tests susceptibles de détecter l'inflammation bronchique initiale pouvant évoluer vers l'installation d'un asthme »

Nous nous proposons dans cette troisième partie de présenter l'étude MIBAP, les données utilisées dans notre travail provenant des examens réalisés lors de cette étude.

I) Matériel et méthode

A) Type d'étude

Le projet MIBAP est une étude longitudinale prospective, de suivi de jeunes apprentis boulangers, pâtisseries et coiffeurs pendant les deux années de leur apprentissage.

B) Description de la population

La population est constituée de jeunes gens entrant en centre d'apprentissage au cours des années scolaires de 2003 /2004 et 2004 /2005 dans les métiers de la boulangerie, de la pâtisserie et de la coiffure.

C) Recrutement

Les sujets ont été recrutés au début de leur formation dans six centres de formation d'apprentis (CFA) de la région Lorraine appartenant à la filière boulangerie, pâtisserie et coiffure.

Ces métiers sont souvent associés à l'asthme professionnel et sont donc considérés comme des métiers à risques.

D) Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion de l'étude sont les suivants :

- Absence d'asthme avant le début de l'apprentissage, même dans l'enfance.
- Absence d'expositions antérieures à des substances irritantes pour les bronches ou aux allergènes présents dans les métiers considérés, cela exclut les enfants de boulanger, de pâtissier ou de coiffeur.
- Avoir signé ou avoir fait signer par les parents (pour les mineurs) un consentement éclairé.

E) Critères d'exclusion

La première visite d'inclusion a eu lieu dans les trois mois suivant le début de l'apprentissage. L'étude ne portant que sur les sujets sains, les sujets non asthmatiques connus, présentant un asthme documenté par les tests de la première visite ont donc été exclus.

II) Déroulement de l'étude

Après la première visite d'inclusion, trois autres visites ont été réalisées, opérées en théorie tous les 6 mois. L'ensemble du protocole d'étude est détaillée ci-dessous.

A) Questionnaires standardisés

Un questionnaire standardisé a été réalisé au début de chaque visite. Des questionnaires distincts ont été élaborés pour la visite initiale, les visites de suivi et les apprentis perdus de vue.

Lors de leurs visites initiales, les sujets ont rempli un questionnaire concernant leurs antécédents médico-chirurgicaux notamment respiratoires, leurs histoires personnelles concernant leur tabagisme passif ou actif, l'existence ou non d'un terrain allergique personnel ou familial et la présence de symptômes ORL, respiratoires et cutanés. Le statut tabagique et les symptômes sont appréciés à chaque visite par le formulaire. Les sujets sont questionnés sur les symptômes respiratoires, ORL et cutanés liés à l'activité professionnelle. Le questionnaire « perdu de vue », ayant pour objet de recueillir les raisons d'abandon de l'étude, a été réalisé par téléphone.

B) Visites médicales

Chaque visite a été réalisée par un médecin. Elles ont permis de valider les questionnaires initialement remplis et d'examiner les sujets à la recherche de manifestations respiratoires, ORL et cutanées ou de contre-indications à la réalisation des certains tests.

C) Mesure du monoxyde d'azote expiré

À la fin de chaque examen clinique, le monoxyde d'azote expiré a été mesuré par un analyseur de chemiluminescence selon les recommandations de l'American Thoracic Society (ATS) [107] à l'aide du système Niox©2.0 (Aérocine AB, Solna, Suède) par des infirmières formées. Le sujet assis expire lentement à travers un embout buccal, à un flux de 50 ml par seconde. Le monoxyde d'azote est prélevé par une dérivation de l'embout. La valeur moyenne du monoxyde d'azote a été prise à partir du point correspondant au plateau des valeurs de

signaux du CO₂ de fin d'expiration (5 à 6 % du CO₂), ce qui représente l'air des voies aériennes profondes. Les mesures ont été répétées jusqu'à ce que trois mesures de FENO valides soit obtenues pour l'analyse. Des valeurs prédites de la FENO ont également été calculées à partir de l'équation de régression proposée par TRAVERS. [141]

D) Mesures spirométriques et résistance par oscillations forcées

Ces tests ont été réalisés après la mesure du NO exhalé. Les mesures de la spirométrie et des résistances à oscillations forcées ont été effectuées à l'aide d'un système qui combine les deux tests dans le même appareil, le Random Noise Oscillatory Spirometer (R.O.S.) (Sensor Medics Corporation, Datalink Montpellier, France).

Les deux tests ont été effectués en position assise avec un pince-nez. La capacité vitale forcée, le VEMS et les débits expiratoires maximaux à différents pourcentages de la capacité vitale ont été obtenus au cours d'une manœuvre d'expiration forcée à partir de la capacité pulmonaire totale, en accord avec les critères de l'American Thoracic Society. [142] Trois manœuvres forcées ont été réalisées et les plus grandes valeurs de capacités vitales fonctionnelles, VEMS et V_{max50} ont été retenues pour l'analyse. Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs prédites par les équations préconisées par la Communauté Européenne du Charbon et l'Acier. [10]

L'impédance respiratoire totale (Z_{rs}) a été mesurée par le même appareil utilisant la technique des oscillations forcées. Elle est constituée d'une partie réelle ou résistance dénommé R, et d'une partie imaginaire ou réactance appelée X_{rs}.

E) Réactivité bronchique

L'hyperréactivité bronchique a été estimée à l'aide de la version abrégée du test à la métacholine décrit par BOHADAN A.B. et coll. [143, 144]

En position assise, pourvu d'un pince-nez, le sujet devait inhaler trois doses croissantes de métacholine soit 100, 500 et 1000 µg (600 et 1600µg en dose cumulée). Le test était estimé positif (TM +) et était arrêté lorsque que pour une dose donnée de métacholine, le sujet chutait son VEMS d'au moins 20 % par rapport à la valeur de son VEMS de base.

Les critères de définition d'un cas incident d'hyperréactivité bronchique non spécifique à la métacholine au cours du suivi ont été déterminés dans l'étude :

- « *Apparition à une visite ultérieure à la première d'un TM+ chez un sujet ayant eu à la première visite un TM+ mais avec une dose de métacholine plus importante que la dose initiale.* »
- « *Chez le sujet TM- à la première visite, apparition d'un TM+ à une visite quelconque ultérieure à la première même si ce sujet redevient TM- après cette visite.* »
- « *A une visite quelconque ultérieure à la première, une aggravation de 0.1 de la pente dose-réponse normalisée (DRSN) par rapport à la première visite chez un sujet avec une chute du VEMS de base d'au moins 15 %.* »

F) Atopie et sensibilisation allergique

L'atopie, définie dans l'étude comme la sensibilisation à un allergène courant, a été investiguée par des tests cutanés allergiques d'hypersensibilité immédiate (prick test) réalisés à la visite d'inclusion et à la dernière visite.

Les allergènes ayant été testés sont décrits ci-dessous :

Les aéroallergènes communs à tous les sujets :

- les acariens (*Dermatophagoides pteronyssis*, *Dermatophagoides farinae* contenue dans les poussières de maison et les mites de stockage), les squames cutanées d'animaux (poils de chat, chiens), les pollens de végétaux (pollens de 12 graminées, pollens de quatre céréales, mélange herbacé, mélange bétulacées, mélange d'arbres), les moisissures (*alternaria tenuis*, *l'aspergillus mix*) ; la présence d'un seul test positif parmi cet ensemble définit l'existence d'un statut atopique chez le sujet.

Les agents propres à chaque filière professionnelle :

- les allergènes connus responsables d'asthme professionnel chez les boulangers et pâtisseries : levure de bière et de boulangerie, alpha-amylase, sept céréales, sésame, Sarrazin, poussières de boulangerie.
- les persulfates alcalin 1 % en solution aqueuse en cause dans l'asthme lié au travail chez les coiffeurs.

Le déroulement des prick tests ainsi que leurs interprétations ont été précisés par le protocole d'étude :

« La réaction consiste en l'apparition d'une réaction cutanée grossièrement circulaire faite d'une papule centrale et d'un érythème périphérique. La lecture est faite au bout de 20 minutes en mesurant les diamètres de la papule et de l'érythème des réactions engendrées par chaque allergène. La comparaison avec les diamètres des témoins positif et négatif permet d'interpréter les résultats. Un test est considéré positif (sujet sensibilisé à l'agent en cause) lorsque :

(i) le diamètre de la réaction papulaire est supérieur ou égal à 3mm avec absence de réaction du témoin négatif (diamètre papulaire égal à 0) et existence d'une réaction papulaire de diamètre supérieur à 0 au témoin positif ;

(ii) ou en cas d'existence d'une réaction papulaire de diamètre supérieur à 0 au témoin, le diamètre de la réaction papulaire provoquée par l'agent testé doit dépasser d'au moins 2mm celui de la réaction provoquée par le témoin positif »

G) Comptage d'éosinophiles dans le liquide du lavage nasal

Une solution normosaline de 7 ml chauffé à 37 °C a été instillée dans le vestibule nasal avec un cathéter de Foley, coupé à l'extrémité de son ballonnet gonflé assurant l'obturation du conduit nasal. La solution saline est laissée en contact avec la muqueuse nasale et trois cycles d'instillations-aspirations sont effectués avec la même solution. Cette procédure est répétée dans la narine opposée et le liquide de lavage stocké dans le même tube. Le sujet incline la tête en avant durant l'ensemble du prélèvement afin d'éviter toute perte de liquide par le nasopharynx.

Par la suite, le prélèvement a été centrifugé (500 tours par minute pendant 10 minutes, à 4°C) en vue de séparer les cellules du surnageant, puis le surnageant a été réfrigéré à -70°. Les cellules ont été remises en suspension dans un milieu de culture cellulaire additionné de mucolytique (Digest-EUR, Laboratoire Eurobio) et ont été centrifugées une seconde fois. Les lamelles ont été préparées avec un instrument Cytospin et ont été fixées au May-Grünwald-Giemsa en vue d'un comptage différentiel des différentes cellules inflammatoires épithéliales. Les lamelles comportant plus de 30 % de cellules épithéliales ont été rejetées. Les comptages absolus ont été déterminés à partir des nombres totaux et par type de cellules. Les résultats ont été exprimés comme le nombre de cellules par grammes de crachats. Les pourcentages des polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et des lymphocytes ont été par la suite calculés.

Cette procédure, simple à réaliser et atraumatique évitant toute stimulation de la muqueuse nasale, a duré au total environ 10 minutes par sujet. Outre sa facilité d'exécution la technique offre l'avantage de prolonger le temps de contact du Na Cl 0,9 % avec la muqueuse nasale, améliorant de fait la diffusion des cellules.

Les prélèvements nasaux n'ont pas été réalisés dans les situations suivantes :

- Hémorragie nasale les jours précédents.
- Symptômes rhinitiques.
- Refus du sujet.
- Exposition à l'eau chlorée récente.

III) Description de la population

Nous rapportons ici, dans le tableau 5, les caractéristiques sociodémographiques des sujets à l'inclusion et à la fin du suivi, ainsi que le nombre moyen d'examens médicaux réalisés par sujets, établis par TOSSA et coll. [145]

	Boulangers	Patissiers	Coiffeurs	Total
Nombre de sujets	161	111	169	441
hommes	152 (94,4 %)	87 (78,4 %)	12 (7,1 %)	251 (56,9 %)
femmes	9 (5,6 %)	24 (21,6 %)	157 (92,9 %)	190 (43,1 %)
Age à l'inclusion (moyenne)	16,9	16,9	16,9	16,9
Statut tabagique à l'inclusion				
Non-fumeurs	77 (47,8 %)	58 (52,25 %)	86 (50,89 %)	221 (50,1 %)
Ex femurs	5 (3,1 %)	1 (0,9 %)	8 (4,73 %)	14 (3,2 %)
Fumeurs actifs	79 (49,1 %)	52 (46,85 %)	75 (44,38 %)	206 (46,7 %)
Nombre de visites par sujet (moyenne)	3,2	3,3	3,5	3,3
Nombre de tests à la métacholine par sujet (moyenne)	3	3,2	3,3	3,2
Nombre de mesures FENO par sujet (moyenne)	3	3,1	3,2	3,1
Nombre de lavages nasals par sujet (moyenne)	2,2	2,4	2,5	2,4
Nombre de pricks tests par sujet (moyenne)	1,5	1,7	1,8	1,6

TABLEAU 5 : Caractéristiques sociodémographiques des sujets au début de l'étude et nombre moyen d'examens médicaux réalisés par sujet.

Sur 1839 apprentis de 6 CFA invités à participer à l'étude, un nombre total de 441 sujets, soit 24 % des sujets éligibles pour l'étude, ont donné leur consentement et ont été inclus.

Le nombre de perdus de vue est de 90. Parmi eux, 77 ont bénéficié du questionnaire «perdus de vue» par téléphone pour déterminer les causes de leur arrêt. Le manque de motivation et d'intérêt pour la filière ont été évoqués principalement pour expliquer l'arrêt du programme de formation. À noter que le nombre faible de sujets à la deuxième visite s'explique par des problèmes techniques rencontrés au démarrage de l'étude.

QUATRIÈME PARTIE : DESCRIPTION DES RÉSULTATS

D) Évolution de l'éosinophilie du lavage nasal pendant l'apprentissage

Le tableau 6 décrit le pourcentage de sujets présentant une éosinophilie dans le lavage nasal lors des différentes visites, pour l'ensemble des apprentis et par filière d'apprentissage. La variable éosinophile a été définie par la présence ou l'absence de cellule éosinophile dans le lavage nasal.

Dans la population totale, la présence d'une éosinophilie dans le lavage nasale est plus fréquente lors de la deuxième visite. Parallèlement, c'est à la fin de la période d'apprentissage que le pourcentage de sujets présentant une éosinophilie est le plus bas. On observe ainsi une décroissance de la fréquence de l'éosinophilie à la fin de l'apprentissage en comparaison aux données de la visite initiale.

	VISITE 1	VISITE 2	VISITE 3	VISITE 4
POPULATION TOTALE	<i>n = 390</i>	<i>n = 291</i>	<i>n = 329</i>	<i>n = 309</i>
présence d'éosinophiles	51 (13,1%)	43 (14,8%)	34 (10,3%)	27 (8,7%)
FILIÈRE COIFFURE	<i>n = 153</i>	<i>n = 119</i>	<i>n = 141</i>	<i>n = 132</i>
présence d'éosinophiles	16 (10,5%)	10 (8,4%)	10 (7,1%)	7 (5,3%)
FILIÈRE BOULANGERIE	<i>n = 139</i>	<i>n = 99</i>	<i>n = 106</i>	<i>n = 100</i>
présence d'éosinophiles	17 (12,2%)	19 (19,2%)	9 (8,5%)	12 (12%)
FILIÈRE PÂTISSERIE	<i>n = 98</i>	<i>n = 73</i>	<i>n = 82</i>	<i>n = 77</i>
présence d'éosinophiles	18 (18,4%)	14 (19,2%)	15 (18,3%)	8 (10,4%)

TABLEAU 6 : Évolution de l'éosinophilie du lavage nasal dans la population totale et par filière d'apprentissage

La distribution de la fréquence de l'éosinophilie emprunte des répartitions distinctes en fonction des filières d'apprentissage. (tableau 6 et 7)

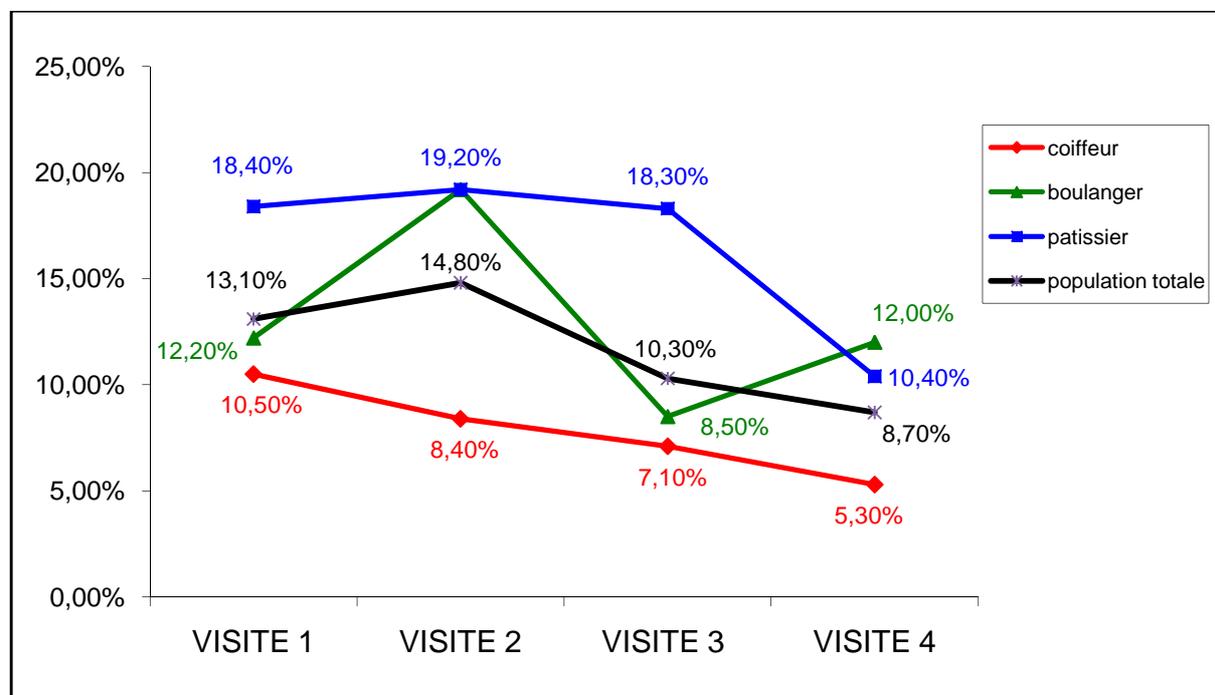


TABLEAU 7 : Présence d'éosinophiles dans le lavage nasal par visite dans la population totale et par filière d'apprentissage

A l'exception de la dernière visite, une infiltration éosinophilique de la muqueuse nasale est plus fréquemment retrouvée dans la filière pâtisserie que dans les autres filières.

Chez les apprentis pâtisseries, on observe une augmentation du nombre de sujets présentant une éosinophilie dans le lavage nasal, entre la première et la deuxième visite avec respectivement 18,4 et 19,2%. Puis est noté une tendance à la diminution progressive jusqu'à la fin de l'étude (10,4%).

Chez les apprentis boulangers, la présence d'éosinophiles est la plus fréquente lors de la deuxième visite avec 14,8% de sujets présentant une éosinophilie, pour ensuite diminuer à 8,5% lors de la troisième visite et enfin être retrouvée à 12% lors de la quatrième visite.

Par contre, une tendance distincte est observée dans la filière coiffure avec une diminution progressive au cours de l'apprentissage des sujets présentant une éosinophilie du lavage nasal, passant de 10,5 à 5,3% entre la première et la dernière visite.

C'est d'ailleurs dans cette filière qu'on retrouve le nombre le plus bas de sujet avec une infiltration d'éosinophile, quelle que soit la visite considérée.

Pour chaque sujet, il a été précisé la visite au cours de laquelle une éosinophilie a été retrouvée pour la première fois (tableau 8). Nous pouvons observer que l'incidence de l'éosinophilie du lavage nasal diminue au cours du suivi.

	VISITE 1	VISITE 2	VISITE 3	VISITE 4
incidence	51	34	23	15

TABLEAU 8 : Incidence de l'éosinophilie dans le lavage nasal.

Globalement, les non fumeurs ont une infiltration éosinophilique de la muqueuse nasale plus fréquente que les fumeurs. (tableau 9)

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
	<i>n = 390</i>	<i>n = 291</i>	<i>n = 329</i>	<i>n = 309</i>
Fumeurs	181 (56,4%)	136 (46,7%)	164 (49,8%)	153 (49,5%)
Présence d'éosinophiles	21 (11,6%)	16 (11,8%)	18 (11%)	12 (7,8%)
Non fumeurs	209 (53,6%)	155 (53,3%)	165 (50,2%)	156 (50,5%)
Présence d'éosinophiles	30 (14,3%)	27 (17,4%)	16 (10,3%)	15 (9,6%)

TABLEAU 9 : Éosinophilie dans le lavage nasal et statut tabagique par visite.

- Pour l'ensemble des filières, le nombre de sujets présentant une éosinophilie dans le lavage nasal est le plus bas en fin d'étude.
- La présence d'une éosinophilie dans le lavage nasal est plus fréquente chez les apprentis boulangers et pâtisseries.

II) Éosinophilie du lavage nasal et exposition aux allergènes professionnels

A) Sensibilisation

La sensibilisation aux allergènes communs est restée stable pendant l'étude passant de 32% à 35% des sujets. Tous types d'allergènes communs confondus, les apprentis pâtisseries présentent une sensibilisation à la première visite plus importante (37,8%), suivi par les apprentis boulangers (34,8%) et les apprentis coiffeurs (25,4%).

La sensibilisation globale aux allergènes professionnels a augmenté de manière statistiquement significative entre la première et la quatrième visite passant de 5 % à 9,4% des apprentis ($p=0,01$). À la première visite 8,1% des apprentis boulangers, 4,5% des apprentis pâtisseries et 2,4 % des apprentis coiffeurs sont sensibilisés. Parmi les sujets présents à la quatrième visite, 13,1% des boulangers, 9,2% des pâtisseries et 6,3% des apprentis coiffeurs ont des prick tests positifs. (tableau 10)

	VISITE 1 <i>n= 441</i>	VISITE 4 <i>n=351</i>	V1-V4
SENSIBILISATION GLOBALE			
allergènes communs	141 (32%)	123 (35%)	
allergènes professionnels	22 (5%)	33 (9,4%)	<i>p=0,01</i>

SENSIBILISATION PAR FILIÈRE

Allergènes professionnels

	<i>n= 169</i>	<i>n = 142</i>
Coiffure	4 (2,4%)	9 (6,3%)
	<i>n= 161</i>	<i>n= 122</i>
Boulangerie	13 (8,1%)	16 (13,1%)
	<i>n=111</i>	<i>n=87</i>
Pâtisserie	5 (4,5%)	8 (9,2%)

Allergènes communs

	<i>n= 169</i>	<i>n = 142</i>
Coiffure	43 (25,4%)	45 (31,7%)
	<i>n= 161</i>	<i>n= 122</i>
Boulangerie	56 (34,8%)	42 (34,4%)
	<i>n=111</i>	<i>n=87</i>
Pâtisserie	42 (37,8%)	36 (41,4%)

TABLEAU 10 : Sensibilisation aux allergènes dans la population totale et en fonction de la filière d'apprentissage.

On observe un lien statistiquement significatif entre la sensibilisation professionnelle et le statut atopique à la première et quatrième visite. Ainsi, les sujets atopiques présentent des sensibilisations professionnelles plus importantes et cela quelle que soit la filière. (Tableau 11) Parallèlement, les fumeurs présentent des sensibilisations aux allergènes professionnels plus importantes que les non fumeurs à la première et quatrième visite, avec à V1 $p=0,01$ et $p= 0,004$ à V4.

	Sensibilisation aux allergènes professionnels dans la population atopique	Sensibilisation aux allergènes professionnels dans la population non atopique	A/NA
VISITE 1			
Coiffure	7%	0,8%	$p<0,001$
Boulangerie	21,4%	1%	$p<0,001$
Pâtisserie	9,5%	1,5%	$p<0,001$
VISITE 4			
Coiffure	10,5%	4,8%	$p=0,01$
Boulangerie	32,6%	2,5%	$p<0,001$
Pâtisserie	16,7%	4%	$p<0,001$

TABLEAU 11 : Pourcentage de la population atopique et non atopique sensibilisée aux allergènes professionnels à V1 et V4

	Sensibilisation aux allergènes professionnels chez les fumeurs	Sensibilisation aux allergènes professionnels chez les non fumeurs	F/NF
VISITE 1	6,8%	3,4%	$p=0,01$
VISITE 4	12,4%	6,4%	$p= 0,004$

TABLEAU 12 : Sensibilisation aux allergènes professionnels chez les fumeurs et non fumeurs à V1 et V4

B) Éosinophilie du lavage nasal et sensibilisation aux allergènes professionnels

Le tableau 13 rend compte de la présence ou de l'absence d'une infiltration éosinophilique du lavage nasal, chez les apprentis sensibilisés aux allergènes de l'environnement professionnel.

	Sensibilisés aux allergènes professionnels	Non sensibilisés aux allergènes professionnels	
VISITE 1	<i>n = 21</i>	<i>n= 369</i>	
Présence d'éosinophiles	14,3% (3)	13% (48)	p=0,64
Absence d'éosinophiles	85,7% (18)	87% (321)	
VISITE 4	<i>n=29</i>	<i>n= 280</i>	
Présence d'éosinophiles	17,2% (5)	7,9% (22)	p = 0,24
Absence d'éosinophiles	82,8% (24)	92,1% (258)	

TABLEAU 13 : Sensibilisation aux allergènes professionnels et éosinophilie dans le lavage nasal

Lors de la première visite, 85,7% des apprentis sensibilisés n'ont pas d'éosinophilie dans le lavage nasal. Seul 14,3% des apprentis sensibilisés, soit 3 sujets sur 21, présentent une infiltration éosinophilique de la muqueuse nasale. À la fin de l'apprentissage, 5 sujets soit 17,2% des sensibilisés aux allergènes professionnels présentent une éosinophilie.

L'analyse de la relation entre l'éosinophilie du lavage et la sensibilisation professionnelle lors de chaque visite, conclue à l'absence de lien statistiquement significatif. (p=0,64 à V1 et p=0,24 à V4)

III) Éosinophilie du lavage nasal et HRBNS : incidence HRBNS et présence d'éosinophiles

	VISITE 2	VISITE 3	VISITE 4
Apparition TM + %	6,6% (18)	10,39%(28)	6,3%(16)
quelle que soit la filière			
Présence d'éosinophiles	17 % (3)	18 % (5)	18,75% (3)
Absence d'éosinophiles	83 % (15)	82 % (23)	81,25% (13)
par filière			
coiffure	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 8
Présence d'éosinophiles	0	17% (2)	12,50% (1)
Absence d'éosinophiles	100 % (4)	83% (10)	87,50 (7)
boulangerie	<i>n</i> = 9	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 4
Présence d'éosinophiles	11% (1)	12,5 % (1)	0
Absence d'éosinophiles	89% (8)	87,5% (7)	100 % (4)
pâtisserie	<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 4
Présence d'éosinophiles	40 % (2)	25 % (2)	50 % (2)
Absence d'éosinophiles	60 % (3)	75% (6)	50 % (2)
Aggravation TM +			
	0	3	0
quelle que soit la filière			
Présence d'éosinophiles	0	66,67% (2)	0
Absence d'éosinophiles	0	33,33% (1)	0
par filière			
coiffure		<i>n</i> = 2	
Présence d'éosinophiles	0	100 % (2)	0
Absence d'éosinophiles	0	0	0
boulangerie		<i>n</i> = 1	
Présence d'éosinophiles	0	0	0
Absence d'éosinophiles	0	100%	0
pâtisserie			
Présence d'éosinophiles	0	0	0
Absence d'éosinophiles	0	0	0
Aggravation DRSN %			
	5.9 % (15)	8.4 % (22)	5.4 % (17)
quelle que soit la filière			
Présence d'éosinophiles	13 % (2)	0	24% (4)
Absence d'éosinophiles	87 % (13)	70,97 % (22)	76 % (13)
par filière			
coiffure	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 9
Présence d'éosinophiles	0	0	22 % (2)
Absence d'éosinophiles	100 % (4)	100% (7)	78 % (7)
boulangerie	<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 6
Présence d'éosinophiles	0	0	33% (2)
Absence d'éosinophiles	100% (6)	100% (8)	67% (4)
pâtisserie	<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 2
Présence d'éosinophiles	40% (2)	0	50 % (1)
Absence d'éosinophiles	60% (3)	100% (7)	50 % (1)

TABLEAU 14 : Éosinophilie du lavage nasal et incidence de l'HRBNS.

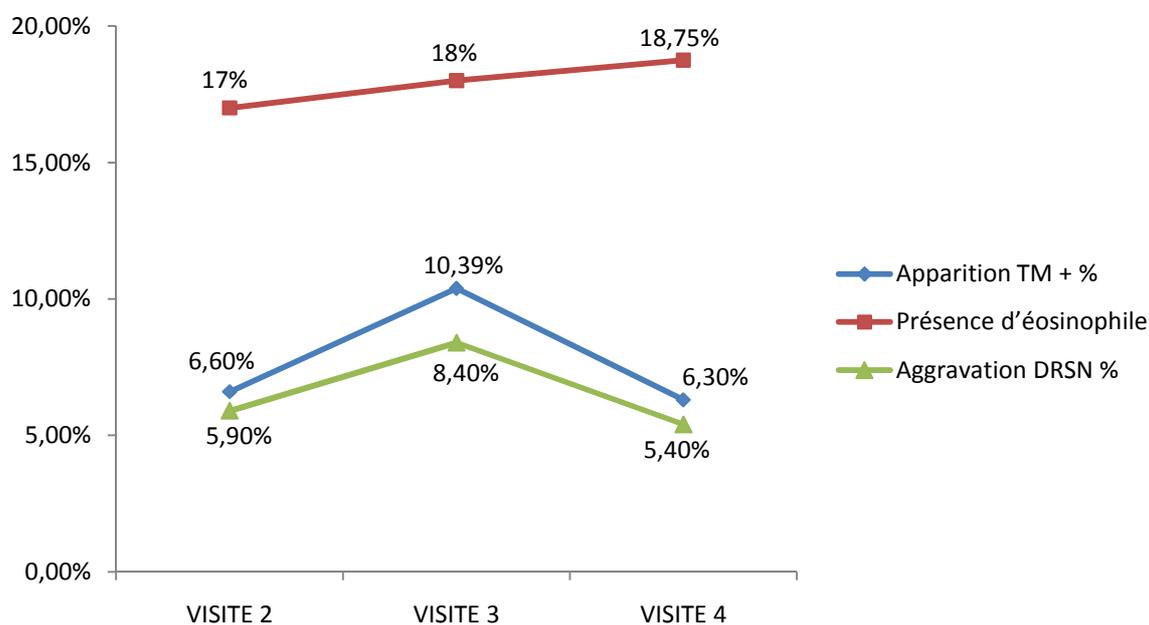


TABLEAU 15 : Présence d'une éosinophilie dans le lavage nasal et incidence de l'HRBNS.

Les tableaux 14 et 15 décrivent l'éosinophilie du lavage nasal observée chez les sujets développant une HRBNS.

Afin d'apprécier le rôle prédictif de l'éosinophilie du lavage nasal au début de l'apprentissage (V1) dans l'apparition d'une hyperréactivité bronchique non spécifique ultérieure (V4) une analyse multivariée par régression logistique a été réalisée. Dans le modèle nous prendrons comme référence les sujets ne présentant pas d'éosinophilie dans le lavage nasal à V1. Le modèle est ajusté selon l'âge, le sexe, la consommation de tabac et l'atopie.

L'éosinophilie du lavage nasal à la première visite n'est pas prédictive de l'apparition d'une hyperréactivité bronchique non spécifique au cours de l'étude, quelle que soit la définition de la variable HRBNS (Apparition TM + et Aggravation DRSN %), comme en témoignent les résultats rapportés dans le tableau 16.

VARIABLE	OR (IC 95 %)	p
Apparition TM +		
absence d'éosinophiles	1	
présence d'éosinophiles	0,83 [0,37-1,87]	0,6569
Aggravation DRSN %		
absence d'éosinophiles	1	
présence d'éosinophiles	1,02 [0,42-2,49]	0,9676

TABLEAU 16 : Modèle de régression
Éosinophilie du lavage nasal à la première visite et apparition d'une hyperréactivité
bronchique non spécifique au cours de l'apprentissage.

IV) Éosinophilie du lavage nasal et mesure du NO exhalé

Pour évaluer le lien entre NO exhalé et éosinophilie du lavage nasal, nous avons dissocié cette analyse en fonction du statut atopique des sujets et des filières d'apprentissages (tableau 17, 18, 19 et 20). D'une manière générale dans ce paragraphe, les résultats sont présentés en moyenne de NO exhalé.

On observe que les sujets atopiques (avec ou sans infiltration éosinophilique dans le lavage nasal) présentent des taux de NO exhalé plus élevés que les sujets non atopiques quelle que soit la visite. Les apprentis présentant une éosinophilie dans le lavage nasal disposent de taux de NO exhalé supérieur aux sujets dépourvus d'éosinophilie quel que soit le statut atopique ou la filière d'apprentissage. (Tableau 17)

	VISITE 1	VISITE 2	VISITE 3	VISITE 4
Sujets présentant une éosinophilie	<i>n</i> =49	<i>n</i> =43	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 27
Atopiques	<i>n</i> = 26	<i>n</i> = 20	<i>n</i> = 22	<i>n</i> = 20
FENO (ppb)	27,6	39,4	27,8	31,1
Non atopiques	<i>n</i> = 23	<i>n</i> = 23	<i>n</i> = 10	<i>n</i> = 7
FENO (ppb)	12,21	15,58	17	17
Sujets ne présentant pas d'éosinophilie	<i>n</i> = 327	<i>n</i> = 243	<i>n</i> = 289	<i>n</i> = 281
Atopiques	<i>n</i> = 93	<i>n</i> = 73	<i>n</i> = 86	<i>n</i> = 84
FENO (ppb)	16,2	14,3	16,6	15,5
Non atopiques	<i>n</i> = 230	<i>n</i> = 170	<i>n</i> = 203	<i>n</i> = 197
FENO (ppb)	11,7	10	12	11,2

TABLEAU 17 : Éosinophilie du lavage nasal et taux de NO exhalé en fonction du statut atopique dans la population suivie.

Nous disposons également des moyennes de NO exhalé en fonction des différentes filières, du statut atopique et de la présence ou de l'absence d'une éosinophilie du lavage nasal. (Tableau 18, 19, 20)

Concernant les sujets atopiques présentant une éosinophilie dans le lavage nasal :

Les apprentis boulangers présentent les taux de NO exhalé les plus élevés durant le suivie avec une valeur maximale retrouvée dès la deuxième visite (49,94 ppb) ; par la suite on observe une décroissance progressive.

Les apprentis pâtisseries affichent des valeurs de NO exhalé quasiment stables, avec à V1=34,4 ppb, 35,6 ppb à V2 et 35,1ppb à V4. Une légère diminution est cependant observée en V3 (27,2 ppb).

Dans la filière coiffure, nous pouvons noter une augmentation majeure (45,7 ppb) du NO exhalé lors de la dernière visite, le taux moyen étant resté stable autour de 20 ppb lors des visites précédentes. Contrairement à ce qui est observé dans les autres filières d'apprentissage où le taux moyen de NO exhalé est maximum lors de la deuxième visite.

	VISITE 1	VISITE 2	VISITE 3	VISITE 4
Sujets présentant une éosinophilie				
Atopiques				
FENO (ppb)	20,9	21,7	16,4	45,7
Non atopiques				
FENO (ppb)	10,2	11,3	9,1	27,3
Sujets ne présentant pas d'éosinophilie				
Atopiques				
FENO (ppb)	13,8	11,5	12,5	11,5
Non atopiques				
FENO (ppb)	11,2	9,2	11	10,2

TABLEAU 18 : Éosinophilie du lavage nasal et taux de NO exhalé en fonction du statut atopique chez les apprentis coiffeurs

	VISITE 1	VISITE 2	VISITE 3	VISITE 4
Sujets présentant une éosinophilie				
Atopiques				
FENO (ppb)	27,6	50	32,4	30
Non atopiques				
FENO (ppb)	16	15,8	13,1	12,7
Sujets ne présentant pas d'éosinophilie				
Atopiques				
FENO (ppb)	15,6	17,5	24,8	20,5
Non atopiques				
FENO (ppb)	11,5	11,1	12,7	12,1

TABLEAU 19 : Éosinophilie du lavage nasal et taux de NO exhalé en fonction du statut atopique chez les apprentis boulangers.

	VISITE 1	VISITE 2	VISITE 3	VISITE 4
Sujets présentant une éosinophilie				
Atopiques				
FENO (ppb)	34,4	35,6	27,2	35,1
Non atopiques				
FENO (ppb)	16	16	19,4	24,2
Sujets ne présentant pas d'éosinophilie				
Atopiques				
FENO (ppb)	20,2	13,5	19,4	16,9
Non atopiques				
FENO (ppb)	12,1	9,5	13,1	13,5

TABLEAU 20 : Éosinophilie du lavage nasal et taux de NO exhalé en fonction du statut atopique chez les apprentis pâtisseries.

L'évolution du taux de NO chez les sujets atopiques présentant une éosinophilie du lavage nasal, dans la population générale et par filière d'apprentissage, est représentée dans le tableau 21.

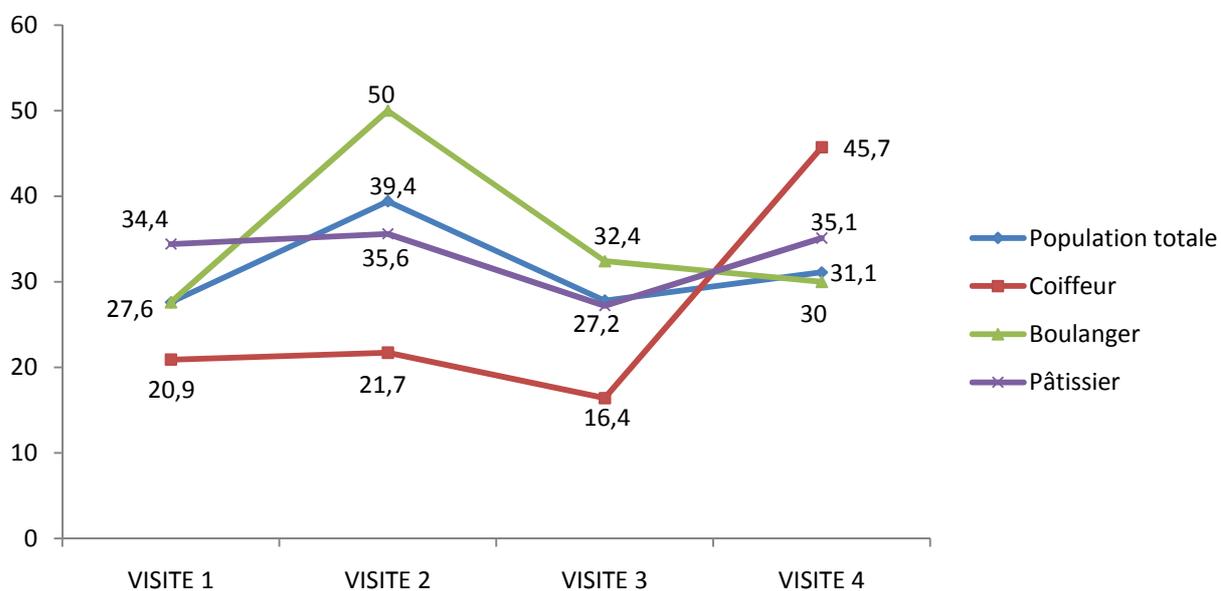


TABLEAU 21 : Valeurs de FENO chez les sujets atopiques ayant une éosinophilie dans le lavage nasal.

L'étude des liens entre l'éosinophilie du lavage nasal et les taux moyens de NO exhalé sont représentés dans le tableau 22.

	PRÉSENCE D'ÉOSINOPHILES DANS LE LAVAGE NASAL	ABSENCE D'ÉOSINOPHILES DANS LE LAVAGE NASAL	signification statistique
VISITE 1			
FENO (ppb)			
Atopiques	27,6	12,2	p= 0,037
Non atopiques	16,2	11,7	ns
VISITE 2			
FENO (ppb)			
Atopiques	39,4	14,3	p=0,0016
Non atopiques	15,6	10	ns
VISITE 3			
FENO (ppb)			
Atopiques	27,8	16,6	p=0,98
Non atopiques	17	12	ns
VISITE 4			
FENO (ppb)			
Atopiques	31,1	15,5	p=0,52
Non atopiques	17	11,2	ns

TABLEAU 22 : Étude des liens entre l'éosinophilie du lavage nasal et les taux moyens de NO exhalé.

Dans la population atopique, il existe une relation significative entre le taux de NO exhalé et la présence d'éosinophilie dans le lavage nasal pour la première et deuxième visite, avec respectivement $p= 0,037$ et $p=0,0016$. Par contre, ce lien n'est pas retrouvé pour les deux dernières visites. Par ailleurs, aucun lien n'est objectivé entre FENO et éosinophilie du lavage nasal chez les sujets non atopiques.

Des effectifs plus petits lors des deux dernières visites ne peuvent expliquer à eux seuls les résultats discordants observés.

Des modèles de régressions logistiques ont été réalisés afin d’apprécier l’effet de différents paramètres observés à la première visite, sur le taux de NO exhalé retrouvé lors de la quatrième visite. Un seuil de FENO 20 ppb a été retenu dans plusieurs publications comme témoin d’une inflammation bronchique. Ce seuil a notamment été proposé dans le cadre du diagnostic de l’asthme. [146] Par conséquent nous examinerons différents paramètres pouvant possiblement être liés à un taux de FENO supérieur à 20 ppb lors de la quatrième visite.

Les résultats du modèle statistique sont présentés dans le tableau 23. Un lien statistiquement significatif est observé entre le statut atopique, la présence d’une éosinophilie à V1 et un taux de NO exhalé > 20 ppb à V4.

	OR [IC 95%]	p
AGE	0.95 [0.73-1.23]	0.7018
SEXE		0.1261
Hommes	1	
Femmes	0.61 [0.32-1.15]	
ATOPIE		<0.0001
Non	1	
Oui	3.71 [1.96-6.99]	
TABAC		0.5644
Non fumeur	1	
Fumeur	0.81 [0.14-4.63]	
EOSINOPHILIE À V1		0.0144
Absence	1	
Présence	2.65 [1.21-5.77]	
SENSIBILISATION PROFESSIONNELLE V1		0.1029
Non	1	
Oui	3.51 [0.78-15.92]	

TABLEAU 23 : Modèle de régression
FENO > 20 ppb à la quatrième visite.

Enfin, un dernier modèle de régression a été réalisé dans le but d'identifier des paramètres pouvant être liés à l'évolution du NO exhalé entre la première et la quatrième visite. L'évolution du NO a été définie dans l'analyse par : FENO V1 < 20 ppb et FENO V4 > 20 ppb.

Le tableau 24 indique les différentes valeurs explicatives utilisées dans le modèle ainsi que les résultats retrouvés. Il apparaît que ni le statut atopique ni la présence d'une éosinophilie à V1 n'explique l'évolution du taux de FENO. Le statut atopique et l'éosinophilie à V1 ne peuvent donc être retenus comme facteur prédictif d'un taux de FENO>20 ppb à la quatrième visite.

	OR [IC 95%]	p
AGE	0.89 [0.60-1.33]	0.5645
SEXE		0.1307
Hommes	1	
Femmes	0.50 [0.21-1.23]	
ATOPIE		0.7103
Non	1	
Oui	0.83 [0.31-2.23]	
TABAC		0.2378
Non fumeur	1	
Fumeur	1.67 [0.71-3.90]	
EOSINOPHILIE À V1		0.6900
Absence	1	
Présence	0.77 [0.21-2.81]	
SENSIBILISATION PROFESSIONNELLE V1		0.9713
Non	1	
Oui	1.04 [0.11-9.71]	

TABLEAU 24 : Modèle de régression évolution FENO entre la première et quatrième visite.

CINQUIÈME PARTIE : DISCUSSION

Les différents points abordés dans cette discussion sont les relations entre l'éosinophilie du lavage nasal et, d'une part l'exposition et la sensibilisation aux allergènes professionnels, d'autre part l'hyperréactivité bronchique et enfin la mesure du NO exhalé.

Avant d'envisager ces différents points, il convient de s'attarder sur l'évolution au cours du suivi de la présence de l'éosinophilie dans le lavage nasal. Dans la population totale d'apprentis nous observons à partir de la deuxième visite une décroissance de la fréquence des sujets présentant une infiltration éosinophilique de la muqueuse nasale. Ainsi, à la fin du suivi nous dénombrons moins de sujets présentant une éosinophilie qu'au début de l'étude, évolution pour le moins surprenante. En effet, il paraît légitime d'envisager une augmentation de la proportion de sujets présentant une éosinophilie dans le lavage nasal après une exposition prolongée à des allergènes professionnels.

L'absence de réalisation du lavage nasal des sujets présentant des symptômes de rhinite lors des visites de suivi, est possiblement un facteur expliquant ces résultats.

Par ailleurs, l'un des facteurs de confusion majeur dans l'analyse de l'éosinophilie du lavage nasal est la notion d'exposition allergénique saisonnière environnementale. Sur ce point, il faut noter que la première et la troisième visite se sont déroulées entre septembre et novembre tandis que la deuxième et la quatrième visite ont eu lieu au printemps. La majeure partie des analyses statistiques ayant été réalisées par visite (V1 et V4 notamment), la variable saison n'a pas été intégrée aux différents modèles de régression effectués.

I) Éosinophilie du lavage nasal et sensibilisation aux allergènes professionnels

Dans notre étude, la sensibilisation globale aux allergènes professionnels a augmenté de manière statistiquement significative entre la première et la quatrième visite passant de 5 % à 9,4% des apprentis ($p=0,01$). Le rôle de l'atopie comme facteur de risque de sensibilisation aux allergènes professionnels, retrouvé dans la littérature internationale, est de même observé dans notre travail. [2, 3] Aussi, dans notre travail, les apprentis exposés plus particulièrement à des agents de poids moléculaire élevé, dans les filières boulangerie et pâtisserie notamment, ont une proportion de sensibilisation aux allergènes professionnels plus importante que les sujets exposés aux agents de bas poids moléculaire, tels que les persulfates pour les coiffeurs. Les mêmes observations ont été retrouvées par GAUTRIN et coll. lors du suivi de jeunes apprentis (laboratoire de recherche, boulangerie et technologie industrielle dentaire). [147]

Dans la littérature, des études ont été réalisées sur le lien entre sensibilisation aux allergènes professionnels et symptômes cliniques ou sensibilisation et hyperréactivité bronchique non spécifique définissant, dans ce cas, la notion d' « asthme probable ». On ne retrouve pas, à notre connaissance, des travaux relatifs au lien entre l'éosinophilie du lavage nasal et à la sensibilisation aux allergènes dans le cadre d'exposition professionnelle.

Néanmoins, on dispose de données sur l'éosinophilie de l'expectoration induite. La majorité des sujets souffrant d'asthmes professionnels présentent une augmentation significative du taux d'éosinophiles de l'expectoration induite après exposition à l'agent causal. En fonction du type d'agent responsable, des réactions inflammatoires cellulaires différentes ainsi que d'intensités variables ont été constatées, notamment pour les agents de bas poids moléculaire.

Ainsi, LEMIERE et coll. ont noté une augmentation du taux d'éosinophiles significativement plus importante chez les sujets atteints d'asthme professionnel lié aux HDI (hexaméthyl-diisocyanates) et MDI (méthyl-diisocyanates) que chez les sujets atteints d'asthme professionnel lié à la farine, dans l'expectoration induite lors d'exposition aux différents agents respectifs. [148]

Aussi, une infiltration de polynucléaires neutrophiles dans l'expectoration a été observée chez les sujets suspectés d'asthme professionnel après une exposition aux isocyanates et à la poussière de grains par LEMIERE et coll. ainsi que PARK et coll. [148, 149]

Selon certains auteurs, divers facteurs comme le niveau et de la durée d'exposition à ses agents et le délai de recueil de l'expectoration induite après la fin d'exposition pourraient expliquer la variabilité des réponses inflammatoires mesurées. [148]

Dans le cadre de l'asthme professionnel, l'augmentation du taux d'éosinophiles semble liée à la sensibilisation à l'agent causal.

LEMIERE et coll. ont ainsi retrouvé une augmentation significative du taux d'éosinophiles de l'expectoration induite pendant les périodes de travail ainsi qu'une diminution significative pendant les périodes de congés chez les sujets souffrant d'asthme professionnel. Ils ont objectivé l'absence de modification de l'éosinophilie, dans ces mêmes conditions, chez des sujets sains non sensibilisés à l'agent causal et chez les asthmatiques d'étiologies non professionnelles. [150]

Par conséquent, il apparaît que l'infiltration éosinophilique dans l'expectoration est relativement liée à une sensibilisation professionnelle, puisqu'elle n'est pas retrouvée en cas d'asthme commun.

Il est à noter que l'ensemble des travaux cités ci-dessus incluent des sujets atteints d'asthme. Au contraire, les données recueillies lors de notre étude concernent des sujets sains sans pathologie respiratoire avérée.

Nous disposons cependant de données de la littérature attestant de l'absence de variation du taux d'éosinophiles de l'expectoration induite lors de tests de provocation bronchique spécifique (isocyanates, méthacrylate, farine) chez des sujets sains. Signalons que d'autres profils inflammatoires ont été observés ; ainsi l'exposition à des agents chimiques connus comme irritants (ozone, diesel) a mis en évidence une augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles transitoire dans l'expectoration lors de test de provocation bronchique chez les sujets sans pathologie respiratoire diagnostiquée. [151]Néanmoins, ces publications ne font pas état d'une sensibilisation professionnelle des sujets.

L'analyse des données de notre travail ne retrouve aucun lien significatif entre la présence d'une éosinophilie dans le lavage nasal et la sensibilisation aux allergènes professionnels,

chez les sujets des trois filières d'apprentissage. Néanmoins, l'analyse peut masquer une relation du fait d'effectifs trop faibles. De plus, rappelons que des prick test positifs ne sont que les témoins d'une sensibilisation, celle-ci ne s'exprimant pas systématiquement cliniquement pouvant expliquer l'absence d'infiltration éosinophilique de la muqueuse nasale. Enfin, signalons l'absence de réalisation du lavage nasal pour les sujets présentant une symptomatologie ORL lors des visites. Ces manifestations cliniques pourraient être en lien avec le développement d'une pathologie lié à l'environnement professionnel. Dans ce contexte, un nombre inconnu de sujets ont été écartés et n'ont pas été pris en compte dans notre analyse.

II) Éosinophilie du lavage nasal et hyperréactivité bronchique non spécifique

Les données bibliographiques montrent que l'infiltration éosinophilique inflammatoire est un marqueur précoce dans la pathogenèse de l'asthme professionnel. Après une exposition à des allergènes professionnels, les modifications de l'éosinophilie de l'expectoration induite précèdent les perturbations fonctionnelles chez les sujets sensibilisés. On observe en premier lieu une augmentation des éosinophiles dans l'expectoration, puis augmentation des médiateurs de l'inflammation (éotaxine, les interleukines 5), puis le développement d'une hyperréactivité bronchique non spécifique. [152]

Aussi, une étude VANDENPLAS et coll., publiée en 2009, réalisant sur plusieurs jours successifs, des tests de provocation bronchique spécifique chez des sujets atteints d'asthme professionnel, corrobore ces propos. En effet, elle conclue qu'une augmentation de 3 % de l'éosinophilie de l'expectoration, par rapport au chiffre de départ, est le facteur prédictif le plus robuste de l'occurrence d'une crise d'asthme lors des tests de provocation bronchique réalisés par la suite, avec une sensibilité de 67 % et une spécificité de 97 %. L'éosinophilie, dans cette étude, s'avère être plus intéressante que l'hyperréactivité bronchique non spécifique comme indice précurseur d'une réaction bronchique obstructive. [153]

Par conséquent, l'aptitude des éosinophiles de la muqueuse des voies aériennes à prédire le développement de la pathologie asthmatique professionnelle suscite un intérêt légitime.

Dans notre étude, qui intéresse de jeunes apprentis sans exposition antérieure ni pathologie asthmatique déclarée, la valeur prédictive d'une infiltration éosinophilique de la muqueuse nasal dans le développement d'une HRBNS a été ainsi analysée. Nos résultats montrent que l'éosinophilie du lavage nasal n'est pas associée à la survenue d'une HRBNS au cours du suivi.

Ces conclusions peuvent être mises en parallèle avec les données de l'expectoration induite. Dans le cadre de l'asthme professionnel, les divers travaux réalisés ont révélé un lien très controversé entre l'éosinophilie de l'expectoration induite et l'HRBNS, la majorité des auteurs concluant à l'absence de lien entre ces deux éléments. [154, 155] VANDEPLAS et coll. ont observé des discordances entre le comptage d'éosinophiles de l'expectoration induite et l'HRBNS lors de la réalisation de tests de provocation bronchique spécifique chez des

sujets atteints de la pathologie, soulignant que dans l'asthme professionnel, l'inflammation bronchique et l'HRBNS sont des éléments dissociables. [153]

Nos résultats semblent ainsi en accord avec ces connaissances actuelles. Cependant, les études prises comme référence ci-dessus sont de type transversal et se sont intéressées à des sujets déjà atteints d'asthmes professionnels, alors que l'étude MIBAP est de type longitudinal concernant de jeunes apprentis sans exposition antérieure.

Cette absence de liens étroits objectivés n'évince pas l'intérêt de l'infiltration éosinophilique dans l'asthme professionnel. Ainsi, des études ont envisagé l'apport de l'éosinophilie de l'expectoration dans le diagnostic de l'asthme professionnel. Les travaux actuellement disponibles sont en faveur de l'inclusion de l'analyse de cet outil, associé aux autres examens existants, dans la démarche diagnostique de l'asthme professionnel.

GIRARD et coll. dans une étude prospective multicentrique, ont évalué l'apport de la numération des éosinophiles de l'expectoration induite à l'issue de périodes d'exposition et d'éviction professionnelles dans la stratégie diagnostique de l'asthme professionnel. Une variation de l'éosinophilie de l'expectoration supérieure à 2 % lors des journées travaillées avait une sensibilité de 52 % et une spécificité de 80 %, pour le diagnostic de la pathologie professionnelle, en prenant comme examen de référence le test de provocation bronchique spécifique. Aussi en comparant les données fournies par l'analyse de l'expectoration en période d'exposition et de non exposition, il s'avère que la spécificité est accrue par rapport au simple enregistrement de la variation du débit expiratoire de pointe. De même, en ajoutant l'information de l'augmentation de l'éosinophilie de 1 à 2 % dans l'expectoration induite entre les périodes de travail/congé, à l'information recueillie par le suivi du débit expiratoire de pointe, la précision du diagnostic s'améliore de 18 à 27 % par rapport au diagnostic fait à partir des explorations fonctionnelles respiratoires et de l'hyperréactivité bronchique non spécifique. [156]

Ainsi, l'utilisation de l'éosinophile de l'expectoration induite présente actuellement un intérêt encore discuté comme outil diagnostique dans l'asthme professionnel.

- L'analyse des données de notre étude observe que l'éosinophilie du lavage nasal n'est pas associée à la survenue d'une hyperréactivité bronchique.
- Les données de la littérature, notamment celles sur l'expectoration induite, évoque une dissociation entre inflammation éosinophilique et hyperréactivité bronchique non spécifique.
- Le comptage des taux d'éosinophile est un outil discuté dans l'évaluation diagnostique de l'asthme professionnel.

III) Éosinophilie du lavage nasal et taux de NO exhalé

Les premières analyses réalisées dans notre travail retrouvent des résultats contradictoires concernant le lien entre FENO et l'éosinophilie du lavage nasal puisqu'un lien significatif est retrouvé à la première et seconde visite uniquement. Néanmoins, l'analyse en régression logistique a objectivé un lien statistiquement significatif entre le statut atopique, la présence d'une éosinophilie à la première visite et un taux de NO exhalé > 20 ppb à la quatrième visite.

Peu d'études ont été effectuées en milieu professionnel, concernant le lien entre l'inflammation éosinophilique et le taux de NO exhalé dans l'asthme professionnel. Pour autant, le taux NO exhalé est actuellement estimé comme un marqueur éosinophilique de l'inflammation bronchique. On dispose de publications, concernant des sujets asthmatiques communs, attestant de cette relation. Certaines publications observent ainsi une corrélation entre l'éosinophilie de l'expectoration induite et la mesure du NO exhalé.

Aussi, il existe un consensus émergent selon lequel un taux de NO exhalé > 50 ppb a une valeur prédictive de 75 % d'identifier une infiltration inflammatoire éosinophilique de plus de 3 % dans l'expectoration chez les patients souffrant d'asthme modéré et sous traitement corticoïde. Ainsi pour certains auteurs la mesure du taux de NO exhalé pourrait se substituer au recueil de l'expectoration induite dans le cadre du contrôle de l'asthme. [120]

Une étude réalisée par SCHLEICH et coll. corrobore ces derniers éléments émergent puisqu'elle retrouve un taux de NO exhalé de 41 ppb pour identifier une infiltration inflammatoire éosinophilique dans l'expectoration supérieure à 3% avec une sensibilité et une spécificité respective de 65 % et 79 %. [121]

Par contre, plusieurs publications n'observent aucun lien entre la mesure du NO exhalé et l'éosinophilie de l'expectoration induite notamment dans le cadre de l'asthme modéré. [122, 157]. La mesure du NO exhalé est limitée par des facteurs affectant les valeurs mesurées, tels que l'atopie, le tabagisme ou l'utilisation de corticoïdes inhalés. Ainsi, BERRY et coll. ont mis en évidence un lien entre l'éosinophilie de l'expectoration induite et le FENO uniquement chez les fumeurs. [123] Aussi, une étude transversale en milieu professionnel (entreprise de blanchiment) remarque que seuls les sujets atopiques récemment exposés aux allergènes de

l'environnement de travail ont des valeurs élevées de NO expiré, suggérant que le NO exhalé serait un indicateur d'inflammation des voies aériennes chez les sujets atopiques. [158]

Nos analyses statistiques retrouvent un lien statistiquement significatif entre l'éosinophilie du lavage nasal à la première visite, l'atopie et les mesures de NO exhalé à la quatrième visite pour un seuil de NO > 20 ppb. Néanmoins, l'atopie et l'éosinophilie à la première visite n'expliquent pas, dans notre modèle statistique, le dépassement du seuil de 20 ppb de NO exhalé entre la première et la dernière visite. Les résultats de notre étude sont en accord avec ceux d'autres publications antérieures qui avaient déjà rapporté des valeurs de NO exhalé liées au statut atopique des sujets.

CONCLUSION

L'asthme causé par le travail ou asthme professionnel est la maladie pulmonaire d'étiologie professionnelle la plus fréquente dans les pays industrialisés. La pathologie est caractérisée par une inflammation des voies aériennes, une obstruction bronchique variable des voies respiratoires au cours du temps et/ou une hyperréactivité bronchique non spécifique, liées à des causes ou à des situations attribuables à un environnement de travail particulier.

Ces vingt dernière années, la composante inflammatoire de la pathologie est devenue beaucoup plus accessible par l'utilisation de nouveaux outils, moins invasifs, comme l'expectoration induite, la mesure du taux de NO exhalé et la mesure de différents marqueurs dans le condensat de l'air exhalé. L'apport des différents examens dans le cadre de la prévention et le diagnostic de l'asthme professionnel n'est pas clairement établi de nos jours.

On dispose actuellement de données épidémiologiques, histologiques et physiopathologiques robustes témoignant d'une interaction entre les voies aériennes supérieures et inférieures. Le mécanisme de communication le plus vraisemblable est la libération locale de cytokines qui vont recruter dans la moelle osseuse des cellules inflammatoires, lesquelles infiltreront ensuite les différentes muqueuses. Le concept d'un système respiratoire unique qui réagit sur l'ensemble de sa longueur c'est-à-dire l'« United Airway Disease » a été ainsi introduite.

C'est dans ce contexte, que l'utilisation de prélèvements nasaux a été proposée comme marqueur inflammatoire dans la pathologie respiratoire pulmonaire professionnelle lors de l'étude MIBAP. Cette étude réalise le suivi de jeunes apprentis boulangers, pâtisseries et coiffeurs pendant les deux années de leur apprentissage permettant de mettre en évidence les anomalies précliniques de la pathologie respiratoire professionnelle.

Dans notre travail, les données du lavage nasal ne sont pas associées à la survenue d'une hyperréactivité bronchique non spécifique au cours du suivi. L'éosinophilie des prélèvements ne peut être donc retenue comme facteur prédictif du développement d'une hyperréactivité bronchique durant l'apprentissage. Il existe en revanche un lien significatif entre le NO exhalé (FENO > 20 ppb) à la fin de l'apprentissage, l'éosinophilie du lavage nasal lors de la première visite et le statut atopique. La mesure du monoxyde d'azote exhalé est considérée, par

plusieurs travaux, comme une méthode valide d'évaluation de l'inflammation éosinophilique des voies aériennes. Ainsi, les données de l'éosinophilie du lavage nasal, associées à celles du taux de NO exhalé, chez les apprentis atopiques, pourraient représenter un outil pertinent au dépistage d'une inflammation bronchique chez des sujets nouvellement exposés à des agents sensibilisants respiratoires.

Pour finir, des marqueurs moléculaires analysés dans le lavage nasal, comme l'*eosinophilic cationic protein* (ECP), l'albumine, des interleukines (IL-18 notamment) et les tryptases ont montré leur intérêt dans l'évaluation de l'inflammation des voies aériennes inférieures. Ainsi, l'utilisation de marqueurs cellulaires combinés aux données de marqueurs moléculaires du lavage nasal pourrait être envisagée dans le cadre du suivi de jeunes sujets, au début de l'exposition à des agents connus pour induire un asthme professionnel, afin de préciser la capacité du lavage nasal à prévenir les anomalies précliniques de la pathologie respiratoire.

BIBLIOGRAPHIE

1. MAKINO S., ADACHI M., AGO Y.
Definition, diagnosis, disease types, and classification of asthma.
Int Arch Allergy Immunol. , 2005, 136 Suppl 1, p 3-4
2. MALO JL, DE GUIRE L, LABRÈCHE F,
Asthme professionnel avec et sans période de latence
Encycl. Méd. Chir., Pathologie professionnelle et de l'environnement, 16-535-G20,
2010, 1-16
3. E. MAPPC, BOSCHETTO P, MAESTRELLI P
STATE OF THE ART : Occupational Asthma
Am. J. Respir. Crit. Care Med, 2005, **172**, 306-313
4. AMEILLE J' LARBANOIS A, DESCATHA A
Épidémiologie et étiologies de l'asthme professionnel
Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement, 2007, Vol 68 n°4, 333-348
5. CHAN-YEUNG M.
Assessment of asthma in the workplace. ACCP consensus statement. American College of
Chest Physicians.
Chest. 1995, 108(4), 1084-117
6. KLUSACKOVA P., PELCLOVA D., JINDRISKA LEVEDOVA D.
Occupational Asthma after Withdrawal from the Occupational Allergen Exposure
Industrial Health 2006, 44, 629–638
7. AMEILLE J., CHOUDAT D., DEWITTE J.-D.
Reconnaissance et réparation des asthmes professionnels.
Rev. Mal. Respir., 2000, 17, 1025-97
8. LARBANOIS, JAMART A , DELWICHE J-P.
Socioeconomic outcome of subjects experiencing asthma symptoms at work
Eur. Respir. J., 2002, 19 (6) ,1107-13
9. STERK P.J., FABBRI L.M., QUANJER P.H.
Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and
sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests,
European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory
Society
Eur. Respir. J. Suppl. , 1993, 16, 53-83
10. QUANJER PH, TAMMELING GJ, COTES JE
Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of
Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the
European Respiratory Society
Eur. Respir. J. Suppl., 1993, 16, 5

11. GAUTRIN D., GHEZZO H., INFANTE-RIVARD C.
Long-Term Outcomes in a Prospective Cohort of Apprentices Exposed to High-Molecular-Weight Agents
Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2008, Vol 177. 871–879
12. SKJOLD T, DAHL R, JUHL B.
The incidence of respiratory symptoms and sensitisation in baker apprentices
Eur.Respir. J., 2008, 32, 452–459
13. EL-ZEIN M, MALO JL, INFANTE-RIVARD C.
Incidence of probable occupational asthma and changes in airway calibre and responsiveness in apprentice welders
Eur. Respir. J., 2003, 22(3), 513-518.
14. BACHERT C., LANGE B., VIRCHOW J. C.
Asthme et rhinite allergique, une maladie à deux faces
In : Asthme et rhinite allergique / édition Médecine Science
Paris : Flammarion, 2007, 88p
15. BOUSQUET J., VAN CAUWENBERGE P., KHALTAEV N.
Allergic rhinitis and its Impact on asthma
The Journal of Allergy Clinical Immunology, 2001, Vol. 108 (5) Suppl., 147-276
16. BOUSQUET J., VAN CAUWENBERGE P., KHALTAEV N.
Allergic rhinitis and its Impact on asthma 2008
Allergy, 2008, Vol. 63, Suppl. 86,7–160
17. BROZEK JL, BOUSQUET J., BONINI S.
Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision
J. Allergy Clin. Immunol., 2010, Vol. 126, 466-476
18. SIBBALD B, RINK E.
Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history
Thorax 1991, 46, 895-901
19. LEYNAERT B, BOUSQUET J, NEUKIRCH C.
Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects:Results from the European Community Respiratory Health Survey
Allergy Clin. Immunol. 1999:301-304.
20. BOUSQUET J., ANNESI-MAESANO I., CARAT F.
Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis
Clin. Exp. Allergy, 2005, 35, 728-732
21. LUNDBACK B.
Epidemiology of rhinitis and asthma
Clin. Exp. Allergy, 1998, 2, 3-10

22. WRIGHT AL, HOLBERG CJ, MARTINEZ FD
Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood
Pediatrics, 1994, 94, 895-901
23. C. SERRANO, A. VALERO, et C. PICADO
Rhinitis and Asthma: One Airway, One Disease
Arch. Bronconeumol. 2005, 41(10), 569-578
24. ABRAHAM-L KIERSZENBAUM
Histologie et biologie cellulaire - Une introduction à l'anatomie pathologique
Édition De Boeck, 2007, p 619
25. BENTLEY AM, JACOBSON MR, CUMBERWORTH V.
Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells
Allergy Clin. Immunol , 1992, 89, 877-883
26. BRAUNSTAHL GJ, KLEINJAN A, OVERBEEK SE
Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients
Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000, 161, 2051-2057
27. FORESI A, LEONE C, PELUCCHI A.
Eosinophils, mast cells, and basophils in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: relationship to methacholine responsiveness
J Allergy Clin. Immunol., 1997, 100, 58-64
28. CHANEZ P, VIGNOLA AM, VIC P. ;
Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects
Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1999, 159, 588 -595.
29. PASCAL DEMOLY
Les liens rhinite et asthme : quel niveau de preuve ?
Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2006, 46, suppl., 9-13
30. DUBUCQUOI S, CAPRON M.
Structure and function of polynuclear eosinophils
Rev. Prat., 2000, 50, 597-601
31. SEHMI R, WOOD LJ, WATSON R
Allergen-induced increases in IL-5 receptor alpha-subunit expression on bone marrow-derived CD34+ cells from asthmatic subjects. A novel marker of progenitor cell commitment towards eosinophilic differentiation.
J. Clin. Invest. 1997, 100, 2466-2475.
32. ROBINSON DS, HAMID Q, YING S
Predominant Th2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma
N. Engl. J. Med. 1992, 32, 298-304.

33. PALFRAMAN RT, COLLINS PD, SEVERS NJ
Mechanisms of acute eosinophil mobilization from the bone marrow stimulated by interleukin 5 : the role of specific adhesion molecules and phosphatidylinositol 3-kinase.
J. Exp. Med. 1998,188, 1621-1632.
34. PALFRAMAN RT, COLLINS PD, WILLIAMS TJ
Eotaxin induces a rapid release of eosinophils and their progenitors from the bone marrow.
Blood 1998, 91, 2240-2248
35. GLEICH GJ
Mechanisms of eosinophil-associated inflammation.
J. Allergy Clin. Immunol., 2000, 105, 651-63
36. LAMKHIUED B, RENZI PM, ABI-YOUNES S.
Increased expression of eotaxin in bronchoalveolar lavage and airways of asthmatics contributes to the chemotaxis of eosinophils to the site of inflammation
J. Immunol., 1997, 159, 4593-4601
37. BACHERT C., LANGE B., VIRCHOW J. C.
Physiopathologie : médiateurs et symptômes
In : Asthme et rhinite allergique / édition Médecine Science
Paris : Flammarion, 2007, 88p
38. BOUSQUET J, VIGNOLA M, CAMPBELL A
Pathophysiology of allergic rhinitis.
Int. Arch. Allergy Immunol., 1996, 110, 207-218
39. BOUSQUET J, JEFFERY PK, BUSSE WW
Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling.
Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 2000, 161, 1720-1745.
40. LEYNAERT B, BOUSQUET J, HENRY C.
Is bronchial hyperresponsiveness more frequent in women than in men ? A population based study
Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1997, 156, 1413-1420
41. SOTOMAYOR H, BADIER M, VERVLOET D.
Seasonal increase of carbachol airway responsiveness in patients allergic to grass pollen.
Reversal by corticosteroids
Am. Rev. Respir. Dis. 1984, 130, 56-58
42. DEXEMPLE P., SIMON-RIGAUD M.-L., RENAUD-PICARD L.
Dysfonctionnement nasal chronique et obstruction des voies aériennes périphériques
Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2003, 43, 100-107

43. AUBIER M.
Traiter le nez traite-t-il les bronches ?
In : Rhinite et asthme.
Paris: Phase 5, Éditions Médicales; 1999. 38–44
44. PRIETO L, GUTTIEREZ V, MORALES C
Differences in sensitivity, maximal response and position of the concentration-response curve to methacholine between asthmatics, patients with allergic rhinitis and healthy subjects
Respir. Med., 1998, 92, 88–94
45. MYGIND N., DAHL R.
The rationale for use of topical corticosteroids in allergic rhinitis
Clin. Exp. Allergy, 1996, 26, suppl. 3, 2–10
46. LACROIX J.S., LANDIS B.N.
Physiologie de la muqueuse respiratoire rhinosinusienne et troubles fonctionnels
Encycl. Méd. Chir., O.R.L., 2009, 20-290-A-10
47. MCLANE ML, NELSON JA, LENNER KA
Integrated response of the upper and lower respiratory tract of asthmatic subjects to frigid air
J. Appl. Physiol., 2000, 88, 1043–1050
48. CAMEY I, GIBSON P, MURREE-ALLEN
A systematic evaluation of mechanisms in chronic cough.
Am. Respir. Crit Care Med., 1997, 156, 211-216
49. HUXLEY EJ, VIROSLAV J, GRAY WR
Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness.
Am. J. Med., 1978, 64, 564-568.
50. BARDIN PG, VAN HEERDEN BB, JOUBERT JR
Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis.
J. Allergy Clin. Immunol. 1990, 86, 82–88
51. BRAUNSTAHL GJ
United Airways Concept : What Does it Teach Us about Systemic Inflammation in Airways Disease ?
Proc. Am. Thorac. Soc., 2009, Vol 6, 652–654
52. SLUDER G.
Asthma as a nasal reflex
JAMA, 1919, 73, 589–591
53. RALL JE, GILBERT NC, TRUMP R
Certain aspects of the bronchial reflexes obtained by stimulation of the nasopharynx.
J. Lab. Clin. Med., 1945, 30, 953-956

54. WHICKER JH, KERN EB
The nasopulmonary reflex in the awake animal.
Ann. Otol., 1973, 82, 355-358
55. LITTELL NT, CARLISLE CC, MILLMAN RP
Changes in airway resistance following nasal provocation
Am. Rev. Respir. Dis. 1990, 141, 580-583
56. GARNIER R., VILLA A., CHATAIGNER D.
Rhinites professionnelles
Rev. Mal. Respir., 2007, 24, 205-220
57. MALO JL, LEMIERE C, DESJARDINS A
Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma.
Eur. Respir. J., 1997, 10, 1513-1515
58. SIRACUSA A, DESROSIERS M, MARABINI A.
Epidemiology of occupational rhinitis : prevalence, etiology and determinants
Clin. Exp. Allergy, 2000, 30, 1519-1534
59. GRAMMER LC, DITTO AM, TRIPATHI A
Prevalence and onset of rhinitis and conjunctivitis in subjects with occupational asthma
caused by trimellitic anhydride (TMA)
J. Occup. Environ. Med., 2002, 44, 1179-1181
60. SEED MJ, GITTINS M, DE VOCHT F
Occupational rhinitis and occupational asthma; one airway two diseases ?
Journal of Physics : Conference Series 2009, 151, 012065
61. GAUTRIN D, GHEZZO H, INFANTE-RIVARD C.
Natural history of sensitization, symptoms and occupational diseases in apprentices
exposed to laboratory animals
Eur. Respir. J., 2001, 17, 904-908
62. RODIER F.
Incidence of occupational rhinoconjunctivitis and risk factors in animal-health
apprentices
J. Allergy Clin. Immunol., 2003. 112(6), 1105-1011
63. MUNOZ X, CRUZ MJ, ORRIOLS R.
Occupational asthma due to persulfate salts: diagnosis and follow-up.
Chest , 2003, 123, 2124-2129
64. KARJALAINEN A, MARTIKAINEN R, KLAUKKA T.
Risk of asthma among Finnish patients with occupational rhinitis
Chest, 2003,123 ,283-288
65. CASTANO R., GAUTRIN D., THÉRIAULT G.
Occupational rhinitis in workers investigated for occupational asthma
Thorax, 2009, 64, 50-54

66. COFFINET L., BODINO C., BRUGEL-RIBERE L.
Explorations physiques et fonctionnelles des fosses nasales
Encycl. Méd. Chir., O.R.L., 2004, 1, 2-21
67. NACLERIO RM, MEIER HL, KAGEY-SOBOTKA A.
Mediator release after nasal airway challenge with allergen.
Am. Rev. Respir. Dis., 1983, 128, 597–602
68. GREIFF L, PIPKORN U, ALKNER U
The 'nasal pool' device applied controlled concentrations of solutes on human nasal airway mucosa and samples its surface exudations/secretions
Clin. Exp. Allergy., 1990, 20, 253-259
69. GRUNBERG K, TIMMERS MC, SMITS HH
Effect of experimental rhinovirus 16 colds on airway responsiveness to histamine and interleukin-8 in nasal lavage in asthmatic subjects in vivo
Clin. Exp. Allergy, 1997, 27, 36-45
70. BELDA J., PARAMESWARAN K., KEITH P.K.
Repeatability and validity of cell and fluid-phase measurements in nasal fluid: a comparison of two methods of nasal lavage
Clinical and Experimental Allergy, 2001, Vol. 31, 1111-1115
71. IRVIN C. G.
The nose: a window into the asthmatic lung ?
Clinical & Experimental Allergy, 2010, 40, 839–840
72. PAŁCZYNSKI C., WALUSIAK J., RUTA U.
Occupational asthma and rhinitis due to glutaraldehyde: changes in nasal lavage fluid after specific inhalatory challenge test
Allergy, 2001, 56, 1186–1191
73. PAŁCZYNSKI C., WALUSIAK J., RUTA U.
Nasal provocation test in the diagnosis of natural rubber latex allergy
Allergy 2000, 55, 34-41
74. AMORIM MM, ARARUNA A, CAETANO LB
Nasal eosinophilia: an indicator of eosinophilic inflammation in asthma
Clin Exp Allergy. 2010, 40, 867-874
75. BICKERMAN HA, SPROUL EE, BARACH AL
An aerosol method of producing bronchial secretions in human subjects: a clinical technic for the detection of lung cancer
Dis Chest 1958 , 33, 347-62
76. GIBSON PG, GIRGIS-GABARDO A, MORRIS MM
Cellular characteristics of sputum from patients with asthma and chronic bronchitis.
Thorax 1989, 44, 693-699

77. PIN I, GIBSON PG, KOLENDOWICZ R, GIRGIS-GALARDO
Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma
Thorax 1992, 47, 25- 29
78. DJUKANOVIC R, STERK PJ
The Working group of induced sputum. Standardised methodology of sputum induction and processing.
Eur Respir J 2002, 20(Suppl 37), 3s-55s
79. HOLZ O, JÖRRES RA, KOSCHYK S
Changes in sputum composition during sputum induction in healthy and asthmatic subjects
Clin Exp Allergy 1998, 28, 284-292
80. PIZZICHINI MM, PIZZICHINI E, CLELLAND L
Sputum in severe exacerbations of asthma. Kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment
Am J Respir Crit Care Med 1997, 155, 1501-1508
81. BONIFACE S, LOREC AM, BADIER M
Expectoration induite en allergologie : indications et techniques
RevMal Respir 2002, 19, 381-383
82. SPANEVELLO A, CONFALONIERI M, SULOTTO F
Induced sputum cellularity. Reference Values and distribution in normal volunteers
Am J Respir Crit Care Med 2000, 162, 1172-4
83. BELDA J, LEIGH R, PARAMESWARAN K
Induced sputum cell counts in healthy adults
Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 475-478
84. THOMAS RA, GREEN RH, BRIGHTLING CE
The influence of age on induced sputum differential cell counts in normal subjects
Chest 2004, 126 (6), 1811-1814
85. QUIRCE S, LEMIÈRE C, DE BLAY F
Noninvasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings
Allergy 2010,65(4), 445-458
86. BONIFACE S., DONATI Y., ROMANET-MANENT S.
L'analyse de l'expectoration induite dans l'asthme permet une nouvelle approche de l'inflammation
Rev Mal Resp, 2002, Vol 19, 747-759
87. PIZZICHINI E, PIZZICHINI MM, KIDNEY JC
Induced sputum, bronchoalveolar lavage and blood from mild asthmatics: inflammatory cells, lymphocyte subset, and soluble markers compared
Eur Respir J 1998, 11, 828-834

88. LENS MAR C, ELMBERGER G, SANDGREN P
Leukocyte counts and macrophage phenotypes in induced sputum and bronchoalveolar lavage fluid from normal subjects
Eur Respir J 1998, 12, 595-600
89. MAESTRELLI P, SAETTA M, DI STEFANO A
Comparison of leucocyte counts in sputum, bronchial biopsies and bronchoalveolar lavage.
Am J Respir Crit Care Med 1995, 152, 1926-1931
90. GROOTENDORST DC, SONT JK, WILLEMS LN
Comparison of inflammatory cell count in asthma: induced sputum versus bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies
Clin Exp Allergy 1997, 27, 769-779
91. FAHY JV, WONG H, LIU J
Comparison of samples collected by sputum induction and bronchoscopy from asthmatic and healthy subjects
Am J Respir Crit Care Med 1995, 152, 53-58
92. PIZZICHINI E, PIZZICHINI M, EFTHIMIADIS A
Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and phase-fluid measurements
Am J Respir Crit Care Med 1996, 154, 308-317
93. RONCHI MC, PIRAGINO C, ROSI E, STENDARDI L
Do sputum eosinophils and ECP relate to the severity of asthma?
Eur Respir J 1997; 10: 1809-1813
94. LOUIS R., BETTIOL J., CATALDO D.
Intérêt des expectorations induites dans l'exploration de l'asthme
Rev Mal Resp, 2003, 20, 215-223
95. ROSI E, RONCHI MC, GRAZZINI M
Sputum analysis, bronchial responsiveness and pulmonary function in asthma: results of a factor analysis
J Allergy Clin Immunol 1999, 103, 232-237
96. JATAKANON A, LIM S, BARNES PJ
Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control
Am J Respir Crit Care Med 2000, 161, 64-72
97. PIZZICHINI E, PIZZICHINI M, EFTHIMIADIS
Measuring airway inflammation in asthma : eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood
J Allergy Clin Immunol 1997,99, 539-544
98. GIANNINI D, DI FRANCO A, CIANCHETTI S
Analysis of induced sputum before and after withdrawal of treatment with inhaled corticoids in asthmatic patients
Clin Exp Allergy, 2000, 30, 1177-1184

99. SZEFLER S, MARTIN R, SHARP KING T
Significant variability in response to inhaled corticoids for persistent asthma
J Allergy Clin Immunol 2002 ; 109 : 410-418
100. GREEN RH, BRIGHTLING CE, MCKENNA S
Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial
Lancet, 2002, 30, 1715-1721.
101. JAYARAM L., PIZZICHINI M.M., COOK R.J.
Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbation
Eur Respir J, 2006, 27, 483–494
102. HAMID Q, SPRINGALL DR, RIVEROS-MORENO V
Induction of nitric oxide synthase in asthma
Lancet 1993, 342, 1510-1513
103. CUZZOCREA S, MAZZON E, CALABRO G
Inducible nitric oxide synthase-knockout mice exhibit resistance to pleurisy and lung injury caused by carrageenan
Am J Respir Crit Care Med 2000, 162, 1859–1866
104. LUNDBERG JO, WEITZBERG E, NORDVALL SL
Primary nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome.
Eur Respir J, 1994, 7, 1501-1504
105. GUSTAFSSON LE, LEONE A, PERSSON MG
Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guineapigs and humans.
Biochem Biophys Res Commun 1991, 181, 852-857
106. KHARITONOV SA, ALVING K, BARNES PJ.
ERS Task Force Report: Exhaled and nasal nitric oxide measurements:
recommendations.
Eur Respir J 1997; 10: 1683-93
107. AMERICAN THORACIC SOCIETY OFFICIAL STATEMENT.
Recommendations for a standardized procedure for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children
Am J Respir Crit Care Med 1999, 160, 2104-2117
108. KISSOON N, DUCKWORTH LJ, BLAKE KV
FE(NO): relationship to exhalation rates and online versus bag collection in healthy adolescents
Am J Respir Crit Care Med 2000, 162, 539-545
109. ALVING K, WEITZBERG E, LUNDBERG JM
Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics
Eur Respir J 1993, 6, 1368-1370

110. CHATKIN JM, ANSARIN K, SILKOFF PE
Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough
Am J Respir Crit Care Med 1999, 159, 1810-1813
111. FORESI A, BURLONE E, PELUCCHI A
Exhaled nitric oxide (NO) increases during the early phase of an asthmatic exacerbation.
Eur Respir J 2000, 16, A3125
112. KHARITONOV SA, GONIO F, KELLY C
Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children.
Eur Respir J 2003, 21, 433-438
113. HORVÁTH I, BARNES PJ.
Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects.
Clin Exp Allergy 1999, 29, 1276-1280
114. LEUPPI JD, DOWNS SH, DOWNIE SR
Exhaled nitric oxide levels in atopic children: relation to specific allergic sensitisation, AHR, and respiratory symptoms.
Thorax 2002, 57, 518-523
115. OLIN AC, ANDERSSON M, GRANUNG G
Atopic subjects without respiratory symptoms have normal exhaled NO
Am J Respir Crit Care Med 2001, 163
116. GRATZIOU C, LIGNOS M, DASSIOU M
Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis
Eur Respir J 1999, 14, 897-901.
117. KISSOON N, DUCKWORTH LJ, BLAKE KV
Effect of beta2-agonist treatment and spirometry on exhaled nitric oxide in healthy children and children with asthma
Pediatr Pulmonol 2002, 34, 203-208
118. KHARITONOV SA, DONNELLY LE, CORRADI M
Dose-dependent onset and duration of action of 100/400 mg budesonide on exhaled nitric oxide and related changes in other potential markers of airway inflammation in asthma
Eur Respir J 2000, 16, 340S
119. PAYNE DN, ADCOCK IM, WILSON N
Relationship between Exhaled Nitric Oxide and Mucosal Eosinophilic Inflammation in Children with Difficult Asthma, after Treatment with Oral Prednisolone.
Am J Respir Crit Care Med 2001, 164, 1376-1381
120. LEMIÈRE C, D'ALPAOS V, CHABOILLEZ S
Investigation of occupational asthma: sputum cell counts or exhaled nitric oxide?
Chest. 2010, 137(3), 617-622

121. SCHLEICH FN, SEIDEL L., SELE J
Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count $\geq 3\%$ in a cohort of unselected patients with asthma
Thorax 2010, 65, 1039-1044
122. LEMIÈRE C, ERNST P, OLIVENSTEIN R
Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic phenotypes
J Allergy Clin Immunol. 2006, 118(5), 1033-1039
123. BERRY MA, SHAW DE, GREEN RH
The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma
Clin Exp Allergy. 2005, 35(9), 1175-1179
124. DE MEER G, HEEDERIK D, POSTMA DS
Bronchial responsiveness to adenosine 5'-monophosphate (AMP) and methacholine differ in their relationship with airway allergy and baseline FEV1
Am J Respir Crit Care Med 2002, 165, 327-331
125. PIACENTINI GL, BODINI A, COSTELLA S
Exhaled nitric oxide and sputum eosinophil markers of inflammation in asthmatic children.
Eur Respir J 1999, 13, 1386-1390
126. DUPONT LJ, DEMEDTS MG, VERLEDEN GM.
Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma
Chest 2003, 123, 751-756
127. DEYKIN A, MASSARO AF, DRAZEN JM
Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma: online versus offline techniques and effect of flow rate
Am J Respir Crit Care Med 2002, 165, 1597-1601
128. CHATKIN JM, ANSARIN K, SILKOFF PE
Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough
Am J Respir Crit Care Med 1999, 159, 1810-1813
129. JATAKANON A, LIM S, BARNES PJ
Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control
Am J Respir Crit Care Med 2000, 161, 64-72
130. GREEN RH, BRIGHTLING CE, MCKENNA S
Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial.
Lancet 2002Q, 360, 1715-1721

131. SIPPEL JM, HOLDEN WE, TILLES SA
Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma
J Allergy Clin Immunol 2000, 106, 645-650
132. OBATA H, DITTRICK M, CHAN H
Sputum eosinophils and exhaled nitric oxide during late asthmatic reaction in patients
With western red cedar asthma
Eur Respir J, 1999, 13, 489-95
133. DISTEFANO F, DIGIAMPAOLO L, VERNA C
Occupational eosinophilic bronchitis in a foundry worker exposed to isocyanate and a
baker exposed to flour
Thorax 2007, 62(4), 368-370
134. ALVAREZ MJ, CASTILLO R, REY A
Occupational asthma in a grain worker due to *Lepidoglyphus destructor*, assessed by
bronchial provocation test and induced sputum.
Allergy 1999, 54, 884-889
135. LEMIÈRE C, MALO JL
L'expectoration induite, outil de diagnostic de l'asthme professionnel
Medecine/sciences 2006, 22, 595-600
136. LEMIÈRE C, ROMEO P, CHABOILLIEZ S
Airway inflammation and functional changes after exposure to different concentrations
of isocyanate
J Allergy Clin Immunol 2002, 110, 641-646
137. LEMIÈRE C, CHABOILLIEZ S, TRUDEAU C
Characterization of airway inflammation after repeated exposures to occupational agents
J Allergy Clin Immunol 2000, 106, 1163-1170
138. LEMIÈRE C, CHABOILLIEZ S, MALO JL
Changes in sputum cell counts after exposure to occupational agents: what do they
mean?
J Allergy Clin Immunol 2001, 107, 1063-1068
139. FERRAZZONI S, SCARPA MC, GUARNIERI G
Exhaled nitric oxide and breath condensate pH in asthmatic reactions induced by
isocyanates
Chest 2009, 136(1), 155-162
140. CAGLIERI A, GOLDONI M, ACAMPA O
The effect of inhaled chromium on different exhaled breath condensate biomarkers
among chrome-plating workers
Environ Health Perspect 2006, 114(4), 542-546

141. TRAVERS J.
Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adult
Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176 (3), 238-242
142. ATS statement
Snowbird workshop on standardization of spirometry : 1987 update
Am Rev Respir Dis 136, 1288-1289
143. BOHADANA AB, MASSIN N, WILD P
Respiratory symptoms and airway responsiveness in apparently healthy workers exposed to flour dust
Eur Respir J. 1994, 7(6), 1070-1076
144. BOHADANA AB, MASSIN N, WILD P
Symptoms, airway responsiveness, and exposure to dust in beech and oak wood workers
Occup Environ Med. 2000, 57(4), 268-273
145. TOSSA MP
Marqueurs précoces non invasifs de l'inflammation des voies aériennes dans les métiers à risque d'asthme professionnel : Étude dans une population d'apprentis boulangers, pâtisseries et coiffeurs
Thèse de doctorat, Environnement et santé, 2009
146. MAJID H, KAO C
Utility of exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma
Curr Opin Pulm Med 2010, 16(1), 42-47
147. GAUTRIN D, GHEZZO H, INFANTE-RIVARD C
Incidence and Determinants of IgE-mediated Sensitization in Apprentices : A Prospective Study
Am J Respir Crit Care Med, 2000, Vol 162, 1222–1228
148. LEMIÈRE C, ROMEO P, CHABOILLET S
Airway inflammation and functional changes after exposure to different concentrations of isocyanates
J Allergy Clin Immunol, 2002, 110(4), 641-646
149. PARK HS, JUNG KS, KIM HY
Neutrophil activation following TDI bronchial challenges to the airway secretion from subjects with TDI induced asthma.
Clin Exp Allergy 1999, 29, 1395-1401
150. LEMIÈRE C, PIZZICHINI M, BALKISSOON R
Diagnosing occupational asthma : use of induced sputum
Eur Respir J 1999, 13,482-488

151. BELDA J, LEIGH R, PARAMESWARAN K
Induced sputum cell counts in healthy adults
Am J Respir Crit Care Med 2000, 161, 475-478
152. LEMIÈRE C, CHABOILLIEZ S, TRUDEAU C
Characterization of airway inflammation after repeated exposures to occupational agents
J Allergy Clin Immunol 2000, 106, 1163-1170
153. VANDENPLAS O, D'ALPAOS V, HEYMANS J
Sputum eosinophilia: an early marker of bronchial response to occupational agents
Allergy 2009, 64(5), 754-761
154. CRIMI E, SPANEVELLO A, NERI M
Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma
Am J Respir Crit Care Med 1998, 157(1), 4-9
155. LEMIÈRE C, WEY TJENS K, CARTIER A
Late asthmatic reaction with airway inflammation but without airway hyperresponsiveness
Clin Exp Allergy 2000, 30(3), 415-417
156. GIRARD F, CHABOILLEZ S, CARTIER A
An effective strategy for diagnosing occupational asthma: use of induced sputum
Am J Respir Crit Care Med 2004, 15, 170(8), 845-850
157. PAVORD ID
Asthma control, airway responsiveness and airway inflammation.
Clin Exp Allergy 2009, 39, 1780-1782
158. OLIN A.C., ALVING K, AND TOREN K.
Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptom
Clin Exp Allergy, 2004, 34(2), 221-226

VU

NANCY, le 24 mars 2011

Le Président de Thèse

NANCY, le 29 mars 2011

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur D. ZMIROU-NAVIER

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 3584

NANCY, le 1^{er} avril 2011

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

L'asthme professionnel est la maladie respiratoire d'origine professionnelle la plus fréquente dans les pays industrialisés et sa prévalence est sous estimée. L'inflammation des voies aériennes constitue la manifestation princeps de la pathologie.

Des méthodes d'évaluation peu invasives de l'inflammation bronchique, tels que le comptage de l'éosinophilie de l'expectoration induite et la mesure du monoxyde d'azote dans l'air exhalé, se sont développées ces dernières années. Dans le cadre de l'asthme professionnel, malgré les controverses autour des résultats, ces méthodes ont rendu accessible l'analyse de la composante inflammatoire de la maladie.

Les divers liens épidémiologiques, histologiques et physiopathologiques, observés entre voies aériennes supérieures et inférieures, ont conduit à envisager le concept d'« United Airway Disease ». C'est dans ce contexte que l'utilisation de prélèvements nasaux a été proposée pour évaluer l'inflammation bronchique.

L'étude MIBAP (Marqueurs d'Inflammation Bronchique dans l'Asthme Professionnel) s'inscrit dans cette voie. En réalisant le suivi d'apprentis coiffeurs, boulangers et pâtisseries du début à la fin de leur apprentissage, elle propose d'examiner les performances d'une batterie de tests faciles à réaliser et non invasifs. Ainsi, ce travail vise à évaluer la pertinence du comptage éosinophile du lavage nasal par rapport à la présence initiale ou au développement ultérieur d'une inflammation bronchique.

L'éosinophilie des prélèvements ne peut être retenue comme facteur prédictif du développement d'une hyperréactivité bronchique durant l'apprentissage. Par ailleurs, il existe un lien significatif entre le NO exhalé (FENO > 20 ppb) à la fin de l'apprentissage, l'éosinophilie du lavage nasal lors de la première visite et le statut atopique. L'association de ces deux méthodes (lavage nasal et NO exhalé), chez les atopiques, pourrait représenter un outil pertinent au dépistage d'une inflammation bronchique chez des sujets nouvellement exposés à des agents sensibilisants respiratoires.

TITRE EN ANGLAIS :

Eosinophils in nasal lavage in occupations with a risk of asthma . Follow-up study among bakery, pastry and hairdressing apprentices.

THÈSE : MÉDECINE DU TRAVAIL - ANNÉE 2011

MOTS CLÉS :

Lavage nasal, éosinophile, asthme professionnel, inflammation des voies aériennes, hyperréactivité bronchique non spécifique, apprentis, monoxyde d'azote exhalé, sensibilisation aux allergènes professionnels.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY