



Sensibilisation aux allergènes professionnels et marqueurs d'inflammation bronchique : étude dans une cohorte d'apprentis boulangers/pâtisseries et de coiffeurs

Fanny François

► To cite this version:

Fanny François. Sensibilisation aux allergènes professionnels et marqueurs d'inflammation bronchique : étude dans une cohorte d'apprentis boulangers/pâtisseries et de coiffeurs. Sciences du Vivant [q-bio]. 2012. hal-01770886

HAL Id: hal-01770886

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770886>

Submitted on 24 Feb 2023

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-thesesexercice-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>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du Diplôme d'Etude

Spécialisée en Médecine du Travail

**Sensibilisation aux allergènes professionnels et marqueurs
d'inflammation bronchique : étude dans une cohorte d'apprentis
boulangers/pâtisseries et de coiffeurs**

Par

Fanny FRANCOIS

Le 21 septembre 2012

Examineurs de la thèse :

M. Christophe PARIS	Professeur		Président
M. Yves MARTINET	Professeur	}	
Mme. Annick BARBAUD	Professeur	}	Juges
M. Bruno CHENUUEL	Professeur	}	
Mme Isabelle THAON	Maître de Conférences	}	

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseeurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUUEL
- « 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	Docteur Paolo DI PATRIZIO
- 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
Assesseeurs Relations Internationales	Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL
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 - 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 – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard
LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-
VAUTRIN
Pierre MONIN - 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 -
Daniel SCHMITT Michel SCHWEITZER – Claude SIMON - Danièle SOMMELET – Jean-François
STOLTZ
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 Valérie CROISÉ-LAURENT

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 - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

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 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 – Professeur Thomas FUCHS-BUDER

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 – Professeur Luc TAILLANDIER

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
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

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

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

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 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 Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

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 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

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

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

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

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

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN

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 HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteur Isabelle THAON

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 : cancérologie (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

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)
Docteur Laure JOLY

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

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

=====

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 MUSSE

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY
Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Michel BOULANGÉ – Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jean-François STOLTZ - 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)

Serment

"Au moment d'être admise 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 les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque".

A Notre Président, et directeur de thèse

Monsieur le Professeur Christophe PARIS,

Professeur de Médecine et Santé au Travail

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites d'avoir accepté de diriger ce travail et de présider jury notre jury de thèse.

Nous vous remercions pour vos précieux conseils et avis pertinents, ainsi que le temps que vous nous avez consacré tout au long de ce travail.

Nous avons bénéficié au cours de notre formation universitaire de votre compétence et votre rigueur scientifique.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect.

A notre juge,

Monsieur le Professeur Yves MARTINET,

Professeur de Pneumologie

Vous nous faites l'honneur d'être de nos juges.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde considération.

A notre juge,

Madame le Professeur Annick BARBAUD,

Professeur de Dermatologie-Vénérologie

Chevalier dans l'ordre des Palmes Académiques

Vous nous faites l'honneur de siéger parmi nos juges.

Nous admirons l'étendue de votre connaissance, la clarté et la qualité de votre enseignement.

Nous avons apprécié notre collaboration lors de notre stage en Dermatologie-Allergologie, et nous nous réjouissons de la confiance que vous nous accordez en acceptant de nous recevoir à nouveau pour un an dans votre équipe.

Nous vous prions de trouver ici l'assurance de notre profonde gratitude et de notre respectueux dévouement.

A notre juge,

Monsieur le Professeur Bruno CHENUÉL,

Professeur de Physiologie,

Nous vous remercions pour la gentillesse avec laquelle vous avez accepté de siéger dans notre jury.

Nous vous remercions pour votre disponibilité et la qualité de votre enseignement.

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

A notre juge,

Madame le Docteur Isabelle THAON,

Maître de Conférences des Universités,

Praticien Hospitalier,

Nous vous remercions d'avoir accepté avec gentillesse de juger ce travail.

La qualité de votre enseignement et votre rigueur scientifique forcent l'admiration.

Soyez assurée de notre sincère gratitude.

A mes maîtres de stages,

Monsieur le Docteur Manel, Monsieur le Docteur Meyer, Monsieur le Docteur Truchetet,
Madame le Docteur Henri-Catala, Madame Le Professeur Barbaud, Monsieur le Professeur
Paris, Madame le Docteur Block.

A toute l'équipe du Centre de Consultation de Pathologies Professionnelles,

Aux Dr. Thaon et Dr. Penven,

Aux secrétaires, Sabine et Frédérique, pour votre soutien.

**A toute l'équipe du service de Dermatologie-Vénérologie, et plus particulièrement du
service d'Allergologie,**

Madame le Docteur Waton, Madame le Docteur Poreaux,

L'équipe paramédicale, Marie-Christine, Claudie, Gaëlle, Christelle et Joëlle.

A toute l'équipe du Centre Anti-Poison et de Toxicovigilance,

Et plus particulièrement à Monsieur le Docteur Pusckarczyk, Madame le Docteur Boltz,

A toute l'équipe médical et paramédical du centre de Longeville les Metz de l'AST lor'N,

Merci sincèrement pour votre soutien et bonne humeur quotidienne lors de ces 6 derniers
mois.

A Amandine,

Merci pour ton aide et pour ta réactivité qui m'ont accompagnées lors de la réalisation de
cette thèse.

A ma famille

A mes parents,

Sans vous, tout aurait été différent. Vous avez été présents à chaque grande étape de ma vie et avez su me pousser, m'encourager et me consoler. Je ne vous dirai jamais assez à quel point vous comptez à mes yeux, et comme votre amour et votre présence à mes côtés sont indispensables. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est grâce à vous. Merci.

A mon frère, Jean-Baptiste,

Voilà, pour moi c'est terminé, et toi tu commences...Je suis si fière de toi. Courage, garde toujours confiance en toi, tu le mérites tellement.

A Nicolas,

Un peu plus d'un an maintenant que nous partageons notre vie. Ta rencontre a été un bouleversement, une chance, une évidence...Ton calme m'apaise, ta gentillesse et ton amour me comblent chaque jour. Nous avons déjà partagé de bons moments, le meilleur reste à venir...J'espère que notre route sera longue. Je t'aime.

A toute ma famille, oncles et tantes, cousins et cousines :

Henri et Christiane, Eric et Yvonne, Franck et Céline, Georges et Françoise ;

Jean-Claude, Jean-Pierre et Nicole, Francis et Martine ;

Sonia (et Frédéric, Juliette et Sacha), Nicolas (et Anne-Lyse), Alexandre (et Anne), Julie, Suzanne, Quentin, Maxime, Jean-François, Jean-Michel, Elodie, Marjorie ;

Audrey, Isabelle (et Philippe et Célia), Florent ;

Pour nos repas, nos rires et nos discussions...Pour votre soutien pendant ces dix années. J'espère que nous saurons encore profiter de ces moments.

A ma grand-mère, Madeleine,

Pour toujours être là et en forme.

A Philippe et Hélène, Pauline, Manu, et Pilou,

Pour m'avoir accueillie avec tant de gentillesse dans votre famille.

A la mémoire de mes grands-parents, Julia, Waclaw et Roger, qui auraient été si fiers et heureux d'être à cette soutenance.

A mes amis

« Aux Spice Girls !! » ou encore « Club des cinq » : Marie-Alexia, Marie-Lorraine, Julie et Elsa :

Quand je pense à vous, je ne peux que sourire ! Je revois tous ces moments, toutes nos vacances, arrosées au Get 27 (ou non) et nos séances de bronzage (vive « les Dindes à Marrakech » !), nos bains de minuit (!) nos week-end, nos concerts (surtout ceux de Patrick Bruel !), nos fous-rires...

Et surtout, nos parties de tarot...partout, à la plage, à la montagne, dans les parcs (à Paris) ou encore les gares et les aéroports...Jamais sans notre jeu ! Et le lot, pour la gagnante... (Une paire de lunette rose !!!) .

Pour votre soutien, sans faille, dans les moments difficiles.

Ne changeons pas, différentes et si proches, notre amitié est une force quotidienne.

Aux autres amis du lycée, des bancs de la fac...à l'internat :

A Anne-Gaëlle, rencontre au lycée...quelles années ! Pour nos fêtes et nos vacances, pour ta franchise ;

A Amélie, pour nos vacances à Aix, ton sourire et ta détermination ;

A Géraldine (et Stéphane), pour ton amitié à toute épreuve, même à distance. Nos rires et nos larmes, au téléphone ou devant un thé...Merci pour ton soutien ;

A Adrien, mon « petit-cousin » comme on dit, pour ta joie de vivre ;

A 'Pierad', depuis la P2...pour tes blagues et ce côté boute-en-train, qui je l'espère ne te quittera jamais ;

A Ludo, pour tes qualités humaines exceptionnelles ; pour m'avoir fait découvrir « Les Crapauds » et le barbecue 'suspendu' ! ;

A Emilien, depuis les TD, jusqu'à maintenant...pour nos éclats de rire, pour ta franchise ;

A Benjamine, pour ta gentillesse et ta disponibilité ;

A Clotilde, pour ton sourire et ta bonne humeur permanente ;

A Vincent, pour ton soutien lors de mes débuts au ski ;

A Eva, pour nos discussions et ton franc parlé ;

A Anne-Claire, pour ce petit grain de folie ;

A Pierre, ou Choupi, à quand le prochain « choupi-show » ? ;

A Virginie, pour nos ' 14 juillet ' de garde au CAP...

A Audrey, et à son mari Romuald ; pour tous les bons moments passés ensemble, et votre soutien infailible dans les épreuves ; Pour nos JDV endiablées... !Je vous souhaite beaucoup de bonheur avec votre petit bout...

A Cécile, et à son mari, Mathias, ainsi que Louis et Jeanne : pour nos dîners et nos brunchs...nos fous rires en JDV !

A Fabrice, Aude et Maxence, mes toulousains préférés : un peu de soleil en Lorraine...pendant un an ; je n'oublierai jamais la tête que tu as faite, Fabrice, quand il s'est mis à neiger le 30 novembre !

A Mélodie, pour ta bonne humeur, ton grain de folie aussi ! Ne change pas.

A Camille B., pour nos éclats de rire en cours ou en JDV ;

A Delphine (et à son mari, et Nathéo), parce ce semestre n'aurait jamais été pareil sans toi ; peut-être qu'un jour nous travaillerons ensemble...

A tous les autres, rencontrés à la fac, ou après : Bérangère, Claire, Camille Z., Thomas, Nathalie, Séverine, Rostane, Laura, Domitille, Riadhi, Meriem, Nicolas L., Jérôme, Cyrielle, Jean-Manu, Marie-Océane...

Grâce à vous ces années ont été des grands moments de partage, de fous rires, de coup de gueule aussi...Merci.

Table des matières

I.	Introduction	26
II.	L’asthme professionnel chez les apprentis	29
A.	Prévalence	29
B.	Incidence	29
1.	Statistiques médico-légales	29
2.	Les programmes de déclaration volontaire	30
3.	Les études longitudinales	30
III.	Les principaux allergènes responsables d’AP en boulangerie/pâtisserie et en coiffure	34
A.	Boulangerie/pâtisserie	34
1.	Les farines : blé et autres céréales	34
2.	Amylases fongiques et améliorants	35
3.	Acariens de stockages et contaminants	36
4.	Autres allergènes	36
B.	Coiffure	37
IV.	Pertinence des tests cutanés dans l’exploration de l’asthme professionnel	38
A.	Définition-Interprétation des prick-tests	38
B.	Tests cutanés et asthme professionnel	39
V.	Matériel et Méthode - Présentation du projet MIBAP (Marqueurs d’Inflammation Bronchique dans l’Asthme Professionnel)	41
A.	Type d’étude	41
B.	Recrutement	41
C.	Critères d’inclusion et d’exclusion	41
D.	Déroulement de l’étude	42
E.	Questionnaire	42
F.	Visite médicale	43
G.	Mesure de la fraction exhalée de monoxyde d’azote (FENO)	44
H.	Spirométrie	44
		20

I.	Réactivité bronchique	45
J.	Comptage d'éosinophiles dans le liquide du lavage nasal	45
K.	Atopie et sensibilisation	46
L.	Analyses statistiques	47
VI.	Résultats	49
A.	Description de la population	49
B.	Caractéristiques de la population à V1 (n = 441)	52
C.	Evolution de la sensibilisation aux allergènes au cours de l'apprentissage	54
D.	Sensibilisation aux allergènes professionnels et éosinophilie du lavage nasal	61
E.	Sensibilisation aux allergènes professionnels et HRBNS	62
F.	Lien entre la sensibilisation aux allergènes professionnels et les mesures du NO exhalé	65
G.	Sensibilisation aux allergènes professionnels et symptômes cliniques	74
H.	Comparaison des caractéristiques de la population sensibilisée à un allergène professionnel à V4 à celles de la population non sensibilisée à un allergène professionnel à V4	76
I.	Caractéristiques de la population nouvellement sensibilisées aux allergènes professionnels	78
J.	Déterminants d'une sensibilisation professionnelle à V4	80
VII.	Discussion	84
A.	Atopie et sensibilisation aux allergènes professionnels	84
B.	Sensibilisation aux allergènes professionnels et éosinophilie du lavage nasal	86
C.	Sensibilisation professionnelle et hyperréactivité bronchique non spécifique	87
D.	Sensibilisation professionnelle et fraction exhalée de NO	88
E.	Sensibilisation professionnelle et symptômes cliniques	90
VIII.	Conclusion	92
IX.	Bibliographie	94

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques des sujets au début de l'étude et nombre moyen de visites et de tests cutanés réalisés par sujet.	51
Tableau 2 : Prévalence de la sensibilisation aux allergènes communs et professionnels chez les 441 sujets présents à V1.	52
Tableau 3 : Principaux paramètres recueillis chez les sujets présents à V1 (N= 451).....	53
Tableau 4 : Prévalence de la sensibilisation aux allergènes dans la population totale et en fonction de la filière d'apprentissage.	55
Tableau 5 : Prévalence de la sensibilisation par allergènes professionnels en fonction des filières à la première et quatrième visite.	57
Tableau 6 : Prévalence et évolution de la sensibilisation aux allergènes professionnels chez les atopiques et les non atopiques en fonction de la filière d'apprentissage.	59
Tableau 7 : Prévalence et évolution de la sensibilisation en fonction du statut tabagique et de la filière d'apprentissage.	60
Tableau 8 : Prévalence et évolution de la sensibilisation aux allergènes professionnels chez les sujets présentant ou non une éosinophilie dans le lavage nasal.	61
Tableau 9 : Sensibilisation aux allergènes professionnels et incidence de l'hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS).....	62
Tableau 10 : Analyse multivariée par régression logistique, modèle ajusté sur l'âge, le sexe le statut tabagique et atopique : Sensibilisation aux allergènes professionnels à la première visite et apparition d'une HRBNS au cours de l'apprentissage..	64
Tableau 11 : Concentration moyenne de NO (en ppb) dans l'air exhalé en fonction de la sensibilisation aux allergènes professionnels.	66
Tableau 12 : Analyse multivariée par régression logistique, ajustée sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et atopique : Variables à V1 pouvant être associées à une concentration moyenne de NO > 25 ppb à la quatrième visite, toutes filières confondues (n = 351).....	67
Tableau 13 : Analyse multivariée par régression logistique, ajustée sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et atopique : Variables à V1 pouvant être associées à une concentration moyenne de NO > 25 ppb à la quatrième visite chez les coiffeurs (n = 142).	68
Tableau 14 : Analyse multivariée par régression logistique, ajustée sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et atopique : Variables à V1 pouvant être associées à une concentration moyenne de NO > 25 ppb à la quatrième visite chez les boulangers/pâtisseries (n= 209).	69

Tableau 15 : Analyse multivariée par régression logistique, ajustée sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et atopique : Variables à V1 pouvant être associées à l'évolution de la concentration de NO dans l'air exhalé entre la première et la quatrième visite, toutes filières confondues (n = 351).	71
Tableau 16 : Analyse multivariée par régression logistique, ajustée sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et atopique: Variables à V1 pouvant être associées à l'évolution de la concentration moyenne de NO dans l'air exhalé entre la première et la quatrième visite chez les coiffeurs (n = 142).	72
Tableau 17 : Analyse multivariée par régression logistique, ajustée sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et atopique: Variables à V1 pouvant être associées à l'évolution de la concentration de NO dans l'air exhalé entre la première et la quatrième visite chez les boulangers/pâtisseries (n = 209)....	73
Tableau 18 : Prévalence et évolution des symptômes de "rhinite" et "d'asthme" en fonction de la sensibilisation à un allergène professionnel.	75
Tableau 19: Comparaison des caractéristiques de la population sensibilisée à V4 à celles de la population non sensibilisée à V4.....	77
Tableau 20 : Caractéristiques de la population sensibilisée à un allergène professionnel au cours de l'apprentissage.	78
Tableau 21 : Analyse multivariée par régression logistique ajustée sur l'âge, le sexe, le statut atopique et tabagique : caractéristiques à V1 pouvant être associées à une sensibilisation professionnelle à V4 (n = 351)	81
Tableau 22 : Analyse multivariée par régression logistique, ajustée sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et atopique: caractéristiques à V1 pouvant être associées à une sensibilisation à un allergène professionnel à V4 chez les coiffeurs (n = 142)	82
Tableau 23 : Analyse multivariée par régression logistique, ajustée sur l'âge, le sexe, le statut tabagique : caractéristiques à V1 pouvant être associées à une sensibilisation à un allergène professionnel à V4 chez les boulangers/pâtisseries (n = 209).	83

Liste des figures

Figure 1 : Diagramme d'inclusion

50

Liste des abréviations

AP : Asthme professionnel

ATS: *American Thoracic Society*

BPM: Bas poids moléculaire

CFA : Centre de formation d'apprentis

CIC : Centre d'investigations cliniques

CVF : Capacité vitale forcée

DEP : Débit expiratoire de pointe

DRSN : Pente de dose-réponse normalisée

EFR : Explorations fonctionnelles respiratoires

FENO : Fraction expirée de monoxyde d'azote

HPM : Haut poids moléculaire

HRB : Hyperréactivité bronchique

HRBNS : Hyperréactivité bronchique non spécifique

MIBAP : Marqueurs précoces d'inflammation bronchique dans l'asthme professionnel

ONAP : Observatoire national des asthmes professionnels

RADS : *Reactive airways dysfunction syndrome*

TM : Test à la métacholine

TM + : Test à la métacholine positif

TPBS : Test de provocation bronchique spécifique

VEMS : Volume expiratoire maximal à la première seconde

VPN : Valeur Prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

I. Introduction

L'asthme est une affection chronique des voies aériennes, caractérisée par une obstruction variable du débit aérien et par une hyperréactivité bronchique (HRB) à différents stimuli. Il s'accompagne de manifestations cliniques paroxystiques et persistantes, telles que la toux, une sensation d'oppression thoracique ou une dyspnée [1].

L'asthme professionnel (AP), est caractérisé par une inflammation des voies aériennes, une obstruction bronchique variable et une HRB non spécifique (HRBNS), dues à des causes ou à des situations attribuables à un environnement de travail particulier [2]. Il doit être distingué de l'asthme aggravé par le travail, défini comme un asthme préexistant ou récemment apparu, dont les manifestations sont exacerbées mais non induites par l'exposition aux nuisances professionnelles [3].

On distingue deux formes d'AP :

- L'AP avec période de latence : elle représente la forme la plus fréquente (60 à 80 %). La période de latence, allant de quelques semaines à quelques années, est nécessaire à l'acquisition d'une sensibilisation IgE-dépendante ou indépendante. L'AP IgE-dépendant résulte le plus souvent d'une sensibilisation à des agents de haut poids moléculaire (protéines ou polysaccharides d'origine animale ou végétale, dont le poids est supérieur à 5000 d), ou plus rarement de faible poids moléculaire (isocyanates, sels de platines et acides anhydriques) [4].
- L'AP sans période de latence : plus rare et plus récemment reconnu, il est également appelé syndrome d'irritation bronchique ou RADS (*Reactive Airways Dysfunction Syndrome*). Le mécanisme n'est pas connu. Il survient au décours immédiat d'une exposition unique et massive, le plus souvent accidentelle, à un agent irritant bronchique (gaz, vapeurs, fumées...)[5].

En France, les principaux métiers à risques d'AP sont : les boulangers/pâtisseries, les métiers de la santé, les peintres et les coiffeurs [6]. Seuls 5 agents étiologiques sont en

causes dans plus de 50 % des cas d'AP : par ordre de fréquence, la farine, les isocyanates, le latex, les aldéhydes et les persulfates alcalins [6].

L'AP affecte des sujets actifs souvent jeunes, et persiste fréquemment, même après l'arrêt de l'exposition au risque [4].

Les conséquences socioprofessionnelles sont graves [7], [8] et mal compensées par la réparation au titre des maladies professionnelles [9]. Les études de prévalence en population générale suggèrent que 10 à 15 % des cas d'asthmes chez l'adulte pourraient avoir une étiologie professionnelle [10]. Dans les professions à risques, l'AP a une prévalence de 5 à 10 % pour les agents de faible poids moléculaire et de moins de 5 % pour les agents de haut poids moléculaire [11].

A ce jour nous disposons de différents moyens pour investiguer et diagnostiquer l'AP : l'interrogatoire pour retracer l'histoire professionnelle ; la mesure ambulatoire du débit expiratoire de pointe (DEP); les tests cutanés (prick-tests) à la recherche d'une éventuelle sensibilisation ; concernant la composante obstructive et l'hyperréactivité bronchique, il existe des recommandations et validations internationales, encadrant la réalisation de tests courants : les Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) et la recherche d'une hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS) [12], [13] ; plus récemment des méthodes non invasives ont été proposées pour l'exploration de la composante inflammatoire [14] : l'analyse du crachat après expectorations provoquées [15], la mesure du monoxyde d'azote exhalé [14], l'analyse du liquide du lavage nasal [16].

Les mécanismes physiopathologiques de l'AP ne sont pas encore tous connus, mais les auteurs s'accordent sur le fait que l'altération princeps de l'AP est l'inflammation des voies aériennes, et que celle-ci survient précocement. Pourtant, peu d'études ont été menées sur les facteurs pouvant influencer la survenue de l'inflammation bronchique, du début de l'exposition professionnelle à l'apparition des symptômes. En effet, il y a peu de données chez des apprentis exposés à des substances connues pour induire un AP. Il apparaît donc pertinent de documenter l'inflammation précoce et les symptômes chez

des apprentis exposés à ces agents, pour mieux décrire et comprendre l'histoire naturelle de l'AP.

L'étude « MIBAP » (Marqueurs précoces de l'Inflammation Bronchique dans l'Asthme Professionnel), a été réalisée, à partir de 2003, par l'ERI 11 de l'INSERM (faculté de médecine de Nancy), dans le but d'améliorer les connaissances dans ce domaine. Le suivi d'apprentis boulangers/pâtisseries et coiffeurs a été mené du début à la fin de leur apprentissage afin d'explorer les phases précoces de développement de l'inflammation des voies aériennes et des symptômes d'asthme. La pertinence d'une batterie de tests simple à mettre en œuvre dans un cadre épidémiologique et professionnel et permettant l'évaluation non invasive de l'inflammation bronchique initiale susceptible d'évoluer vers un asthme a ensuite été discutée.

Notre travail, réalisé à partir des données recueillies dans l'étude MIBAP, a pour objectif de discuter l'apport de l'exploration de la sensibilisation aux allergènes professionnels (par la réalisation de tests cutanés, les prick-tests) dans le suivi de jeunes apprentis exposés à des agents connus comme pourvoyeurs d'asthme.

Dans un premier temps, nous réaliserons une revue de la littérature sur les données concernant la sensibilisation aux allergènes professionnels et les symptômes d'asthme dans des populations d'apprentis. Nous décrirons ensuite les principaux allergènes connus dans les domaines de la boulangerie/pâtisserie et de la coiffure. Puis nous définirons les prick-tests et leur apport dans le diagnostic d'un asthme professionnel. Enfin nous décrirons et expliquerons les différents résultats obtenus dans notre étude.

II. L'asthme professionnel chez les apprentis

A. Prévalence

De nombreuses études aux approches méthodologiques variées ont été réalisées au cours des 20 dernières années.

Les études de prévalence réalisées en population générale, montrent qu'environ 10 à 15 % des cas d'asthme pourraient avoir une étiologie professionnelle [10]. Toutefois les prévalences rapportées varient considérablement en fonction de la profession et de l'agent étiologique. Ainsi, pour les agents de haut poids moléculaire, la prévalence de l'AP a été évaluée à 4 % chez des travailleurs exposés aux latex [17] et à 50% chez des travailleurs exposés à des enzymes protéolytiques dans l'industrie des détergents [18]. Il en est de même pour les agents de bas poids moléculaire : 3% chez des travailleurs exposés à des anhydrides d'acide [19] et 54 % chez des salariés exposés à des sels de platine [20].

B. Incidence

Les données sur l'incidence de l'AP proviennent essentiellement de statistiques médico-légales ou de programmes de déclaration volontaire, dans une moindre mesure d'études longitudinales.

1. Statistiques médico-légales

En France, les statistiques concernant les asthmes déclarés et/ou reconnus en maladie professionnelle constituent une source d'information utile mais imparfaite sur le nombre des cas incidents d'AP. Selon les données de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs salariés, 232 cas d'asthme ont été reconnus en maladie professionnelle, par présomption d'origine, en 2003, soit une incidence estimée de l'ordre de 15 cas par million

de travailleurs. En Belgique, les statistiques du Fonds des Maladies Professionnelles permettent d'estimer l'incidence de l'AP à 29,4 cas par million de travailleurs et par an durant la période 1993-2002 [21]. Des taux plus importants ont été rapportés en Allemagne : 51 cas par million de travailleurs et par an [22], ainsi qu'en Finlande : 174 cas par millions de travailleurs et par an (avec une grande proportion de fermiers) [23]. Incontestablement les statistiques françaises et belges ne reflètent pas la réelle incidence de l'AP. Ceci pourrait en partie s'expliquer par la complexité des démarches administratives de reconnaissance en maladie professionnelle et par la réticence des travailleurs d'introduire une demande d'indemnisation par crainte de perdre leur emploi.

2. Les programmes de déclaration volontaire

Ils reposent sur des systèmes de surveillance mis en place dans plusieurs pays [24], [25], [26] qui donnent des indications sur l'incidence de l'AP dans la population générale. Ce sont : le programme SENSOR (Sentinel Event Notification System for Occupational Risks) aux Etats-Unis [25], le projet SWORD (Surveillance of Work-Related and Occupational Respiratory Diseases) en Grande-Bretagne [26]. En France l'ONAP (Observatoire National des Asthmes Professionnels) a été créé en 1996 [6], [27]. Il repose sur un réseau de médecins volontaires (médecins des consultations de pathologies professionnelles, médecins du travail, pneumologues, médecins conseils de la sécurité sociale). L'incidence de l'AP estimée par les données de l'ONAP est de 24 cas par millions de travailleurs et par an pour la période 1996-1999 [6].

3. Les études longitudinales

Les études longitudinales en population sélectionnée restent rares. Il s'agit essentiellement de cohortes exposées à des allergènes de haut poids moléculaire. Elles évaluent l'incidence de la sensibilisation et/ou de l'asthme dans des populations à haut risque d'AP et permettent l'analyse des facteurs de risques personnels ou liés à l'exposition.

La plupart de ces études donnent des incidences des symptômes respiratoires ou de sensibilisation aux allergènes professionnels, mais n'aborde pas l'incidence de l'AP :

Gautrin et al., dans une étude de cohorte concernant 769 apprentis en technologie de santé des animaux, pâtisserie et en hygiène dentaire, retrouvent un taux de sensibilisation de 7,9 % personne-année chez les apprentis exposés aux animaux de laboratoires, 4,2 % personne-année chez les apprentis exposés à la farine et 2,5 % personne-année chez les apprentis exposés au latex. Parmi ces sujets avec une nouvelle sensibilisation à des allergènes professionnels spécifiques, plus de 50 % rapportaient également des symptômes oculaires et/ou nasaux en lien avec le travail [28].

Cullinan et al. ont étudié l'apparition de symptômes respiratoires dans une cohorte de 238 travailleurs nouvellement exposés aux animaux de laboratoire : 21 % des travailleurs rapportaient au moins un symptôme en lien avec le travail, essentiellement oculaire et nasal. Par ailleurs ces symptômes étaient corrélés à l'intensité de l'exposition. Il existait aussi une association significative entre l'apparition d'une sensibilisation aux protéines contenues dans l'urine de rat et l'apparition de symptômes respiratoires [29].

Botham et al., dans une étude prospective réalisée chez 200 scientifiques et techniciens d'un laboratoire de toxicologie où de nombreuses espèces animales étaient manipulées, retrouvent une incidence de sensibilisation aux animaux de laboratoire de 9% dans la première année [30].

Parmi des apprentis débutant une exposition au latex, Archambault et al. rapportent au cours de l'apprentissage, une incidence de sensibilisation au latex de 6,4 % et une incidence d'asthme professionnel au latex de 4,5% [31]. Auparavant Tarlo et al, en suivant 131 étudiants en chirurgie dentaire pendant quatre ans après le début de leur formation, retrouvaient une sensibilisation cutanée au latex de 10 % [32] et Sussman et al. montraient que 4 des 435 (1%) sujets présentaient une sensibilisation cutanée au latex dans la première année de formation [33].

L'incidence probable de l'AP n'est abordée que par Gautrin et al. : en utilisant la cohorte de 769 apprentis citée ci-dessus, ils ont estimé l'incidence d'asthme probable, défini par des modifications significatives de la réactivité bronchique non spécifique et la positivité des tests immunologiques, à 2,7 % personne-année chez les apprentis exposés aux animaux de laboratoire [34].

Concernant les apprentis boulangers/pâtisseries et les apprentis coiffeurs, les études rapportent essentiellement les incidences de symptômes respiratoires et de sensibilisation aux allergènes professionnels. A notre connaissance une étude [35] à ce jour a donné l'incidence d'asthme probable, chez les apprentis boulangers/pâtisseries et aucune étude chez les coiffeurs.

Dans la phase initiale de sa cohorte d'étude, incluant 264 travailleurs exposés à la farine (et qui n'avaient pas été professionnellement exposés auparavant), avec une médiane de suivi de 26 mois, Cullinan et al. ont montré que l'apparition de nouveaux symptômes en lien avec le travail était en relation avec l'intensité de l'exposition [36]. De plus à la première visite, 5 % des sujets avaient un test cutané positif à la farine et 5 % à l'alpha-amylase. Par ailleurs 22 % des sujets rapportaient au moins un symptôme dans les six premiers mois de suivi.

Dans une étude italienne portant sur 125 apprentis boulangers, bénéficiant à 6, 18 et 30 mois d'un questionnaire clinique et de tests cutanés, les incidences cumulées des symptômes respiratoires liés au travail et de la sensibilisation cutanée à la farine ou à l'alpha-amylase étaient respectivement de 9 % et 10,1 % à 30 mois [37].

Cullinan et coll., dans une autre cohorte de 300 travailleurs nouvellement employés en boulangerie ou en meunerie, ont rapporté une incidence cumulée de 11, 8 et 4, 1 cas pour 100 personnes-années respectivement pour les symptômes de rhino-conjonctivite et respiratoires. Dans cette même étude, les auteurs ont évalué à 1 cas pour 100 personnes-années l'incidence des symptômes respiratoires en lien avec le travail, associés à un prick-test à la farine positif [38].

Walusiak et al. ont suivi 287 apprentis boulangers et rapportaient respectivement une incidence cumulée de sensibilisation à un allergène professionnel, de rhinite allergique professionnelle et d'asthme professionnel de 12.4 %, 12.5 % et 8.7 % sur une période de 2 ans [35].

Plus récemment, Skjold et al. ont rapporté des incidences cumulées de rhinite, de symptômes d'asthme et de sensibilisation aux allergènes professionnels respectivement de 41,2 % ; 20,6 % et 6,1 % au cours d'un suivi de 20 mois d'apprentis boulangers danois [39].

Dans une étude concernant des coiffeuses suédoise, Albin et al ont rapporté un taux d'incidence d'AP de 3,9 pour 1000 personnes-années [40].

En 2008, Gautrin et al rapportaient des résultats concernant cette cohorte citée ci-dessus [28], suivie pendant 8 ans après la fin de l'apprentissage : parmi les sujets ayant un travail dans une filière correspondante à celle de leur apprentissage l'incidence d'une nouvelle sensibilisation à un allergène professionnel était de 1, 3 pour 100 personnes-années contre 7, 3 pour 100 personnes-années au cours de l'apprentissage [41].

III. Les principaux allergènes responsables d'AP en boulangerie/pâtisserie et en coiffure

A. Boulangerie/pâtisserie

Dans de nombreux pays [23], [42–44], l'asthme du boulanger reste la forme la plus fréquente d'asthme professionnel ; et notamment en France [6].

3 types d'agents sont impliqués dans l'asthme du boulanger : la farine elle-même, les contaminants et les substances ajoutées au cours du processus de fabrication du pain. L'importance relative de ces agents varie en fonction de la source de la farine, des conditions de stockage et de l'intensité de l'exposition.

Nous allons dans cette partie décrire les principaux allergènes pouvant être responsable d'AP chez les boulangers/pâtisseries.

1. Les farines : blé et autres céréales

La sensibilisation à la farine de blé et aux autres farines de céréales, comme le seigle ou l'orge, représente la principale cause de d'allergie chez les boulangers/pâtisseries [6].

Le mécanisme impliqué dans l'asthme aux farines est une hypersensibilité de type I, immédiate, médiée par les IgE.

La fréquence de la sensibilisation cutanée à la farine de blé chez les boulangers varie de 5 à 15 % dans les études épidémiologiques [45].

Quatre fractions protéiques majeures sont susceptibles d'induire une sensibilisation isolée ou combinée : l'albumine, la globuline, la gliadine et la gluténine [46]. Les allergènes les plus importants ne sont pas encore tous connus, mais des études réalisées sur des échantillons

de farine de blé ont permis d'en identifier certains : il s'agit de protéines du groupe des inhibiteurs de l'alpha-amylase et de la trypsine [47], des peroxydases [48], et plus récemment des xylanases [49].

Un autre groupe d'allergènes, les amylases des céréales, est également présent à l'état natif dans les farines de céréales [45]. Il faut les distinguer des amylases fongiques ajoutées dans le processus de fabrication, d'autant que les allergies croisées entre ces deux types d'amylases sont peu fréquentes.

Plusieurs études ont démontrées l'existence d'allergie croisée entre les différentes espèces de céréales qui sont taxonomiquement proches [50] [51]. De la même façon, il existe une réactivité croisée entre les farines de céréales et les pollens de nombreuses graminées [52].

2. Amylases fongiques et améliorants

Depuis l'introduction dans les années 1970 de compléments enzymatiques dans l'industrie de la boulangerie, et l'augmentation croissante de leur utilisation dans les années 1980, de nombreux cas d'asthmes chez les boulangers liés à une sensibilisation à ces enzymes ont été rapportés.

Parmi celles-ci, l'alpha-amylase fongique, dérivée d'*Aspergillus oryzae* représente l'allergène le plus fréquemment en cause. Elle est habituellement ajoutée à la farine (de l'ordre de quelques milligrammes par kilogramme) pour accélérer la fabrication du pain et augmenter sa qualité.

Le taux de sensibilisation à l'alpha-amylase fongique chez les boulangers serait de 2 à 16 % selon les études épidémiologiques [45]. Parmi les boulangers avec des symptômes respiratoires, 23 à 55 %, selon les études, seraient sensibilisés à l'alpha-amylase [53], [54], [55].

3. Acariens de stockages et contaminants

Les farines peuvent être contaminées par des acariens de stockages et peuvent être une autre cause d'allergies chez les boulangers/pâtisseries [56].

Les principaux acariens de stockage sont les suivants : *Acarus siro*, *Glycyphagus domesticus*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus longior* et *Tyrophagus putrescentiae*.

Certaines études épidémiologiques ont rapporté une forte prévalence de sensibilisation à ces derniers chez les boulangers/pâtisseries, variant de 11 à 33 % [57], [36], [58], [55]. Une étude a montré des résultats discordants avec l'absence de différence de sensibilisation entre les boulangers/pâtisseries et les groupes contrôles [58].

Quelques études ont suggéré que les acariens de stockages étant répandus dans l'environnement, la positivité des prick-tests aux acariens de stockages chez les boulangers serait plus un indicateur d'atopie qu'une réponse à un allergène professionnel spécifique, en partie lié à une réactivité croisée avec les acariens de poussière de maison [59],[60].

Parmi les autres contaminants, on peut citer les insectes tels que les papillons (*Ephestia kuehniella*), les cafards (*Blattella germanica*), le charançon du blé (*Sitophilus granarius*)...

4. Autres allergènes

Une boulangerie est un environnement complexe avec une multitude de sensibilisants potentiels.

Dans la littérature, de nombreux autres allergènes potentiels ont ainsi été rapportés comme responsables d'asthme chez des boulangers/pâtisseries :

- Les farines non céréalières : la farine de soja [61], [62] ou encore celle de sarrasin [63]
- L'œuf [64], [65]
- Les fruits à coques [66]

- Les graines de sésame [67]...

B. Coiffure

Les coiffeurs sont exposés à de nombreuses substances chimiques avec un potentiel irritant ou sensibilisant pour les voies aériennes.

En France, d'après les données de l'Observatoire National des Asthmes Professionnels, les coiffeurs représentent la troisième catégorie de travailleurs à haut risque d'AP [6].

Les études les plus récentes s'accordent sur le fait que les agents décolorants sont les principales sources d'AP chez les coiffeurs [6], [68]. En effet, les sels de persulfates, composants principaux de ces agents décolorants, sont des agents de bas poids moléculaire, hautement réactifs, largement utilisés dans de nombreux procédés de fabrication, notamment dans l'industrie pharmaceutique, métallurgique ou cosmétique [69].

Le mécanisme par lequel les sels de persulfates induisent un asthme n'est pas encore compris. Quelques études ont suggéré un mécanisme immunologique, IgE-dépendant [70] [71] ou non IgE-dépendant [69], alors que d'autres études ont rapporté un mécanisme non immunologique [72].

Les coiffeurs sont exposés à d'autres substances pouvant être impliquées dans le développement d'un AP : les colorations pour cheveux [73], le latex [68], le henné noir [74].

IV. Pertinence des tests cutanés dans l'exploration de l'asthme professionnel

A. Définition-Interprétation des prick-tests

Largement utilisés depuis les années 1970, les *prick-tests* sont l'étape essentielle de la recherche des sensibilisations : ils permettent en effet de mettre en évidence les IgE, spécifiques d'un allergène, présents à la surface des mastocytes.

Le *prick-test* consiste à déposer sur l'avant-bras du patient une goutte de solution contenant le ou les allergènes. Celle-ci est ensuite introduite dans l'épiderme par une petite effraction au niveau de la couche cornée. Différents systèmes commerciaux permettent en piquant à travers la goutte avec un angle d'abord de 45° ou 90 °, de faire pénétrer une quantité reproductible de solution d'allergène dans l'épiderme [75].

L'appréciation de la positivité d'un *Prick-test* doit se faire par rapport à un témoin positif et un témoin négatif. Le témoin positif est réalisé à l'aide d'une solution d'histamine à 10 mg/mL et/ou de phosphate de codéine à 9 %. La négativité du témoin positif doit faire rechercher la cause de l'anergie cutanée. Le témoin négatif est réalisé à l'aide d'une solution de sérum glyciné. La positivité du témoin négatif doit faire rechercher un dermographisme.

La réaction immédiate, appelée triade de Lewis (érythème, papule œdémateuse et prurit) apparaît environ 15 min après l'introduction de l'allergène dans la peau. La taille du diamètre de la papule est mesurée et on retient la moyenne de son plus grand diamètre et du diamètre perpendiculaire. Un test est considéré comme positif lorsque :

- Le diamètre de la réaction papulaire est $\geq 3\text{mm}$, en l'absence de réaction du témoin négatif, et diamètre de la réaction supérieur à 0 mm du témoin positif.

- Si diamètre papulaire du témoin positif supérieur à 0mm, le diamètre de la réaction papulaire provoquée par l'agent testé doit dépasser d'au moins 2 mm celui de la réaction provoquée par le témoin positif [76].

Un test positif à un allergène met en évidence une sensibilisation à cet allergène. Le rôle de cet allergène dans la survenue des symptômes est retenu en confrontant les données de sensibilisation, de la clinique et de l'interrogatoire [77].

B. Tests cutanés et asthme professionnel

Les prick-tests sont recommandés par les sociétés savantes européenne [78] et américaine [79] comme premier test à réaliser pour le diagnostic des maladies allergiques dépendantes des IgE. Néanmoins, leur utilisation reste limitée dans le diagnostic d'AP par le manque d'extraits standardisés et d'allergènes professionnels disponibles dans le commerce.

Dans le cas des agents de haut poids moléculaire (farine, latex, alpha-amylase...), la positivité d'un prick-test, permettant de détecter un IgE spécifique de cet allergène à la surface des mastocytes, est considérée comme un test d'excellente sensibilité [80]. L'absence de ces anticorps élimine effectivement le diagnostic d'AP ; mais la spécificité du test n'est pas de 100 % : un prick-test positif, témoin d'une sensibilisation immunologique, n'est pas synonyme de symptômes, et donc d'asthme, induits par cette sensibilisation. C'est l'association de tests cutanés positifs et d'une histoire clinique évocatrice montrant le lien entre symptômes et travail qui permet de poser le diagnostic d'AP.

Dans le domaine de la boulangerie/pâtisserie plusieurs études se sont attachées à déterminer la valeur des prick tests dans le diagnostic d'AP en les comparant à l'examen de référence : le test de provocation bronchique spécifique [10] :

Sander et al. [81], ont comparé différents extraits de farine de blé et de seigle utilisés pour la réalisation de prick-test avec les résultats des tests de provocations bronchiques, chez des boulangers avec des symptômes respiratoires en lien avec le travail : la sensibilité des prick-

test à la farine de blé variait de 45 à 67 % et celle du prick-test à la farine de seigle, de 40 à 50 %. La spécificité variait de 86 à 100 %, la valeur prédictive positive (VPP) de 81 à 100 % et la valeur prédictive négative (VPN) de 44 à 70 %.

Dans une autre étude, Choudat et al. retrouvaient pour des prick-tests à la farine de blé, une sensibilité de 93%, et une spécificité de 71 % [82].

Plus récemment, van Kampen et al. [83], chez des boulangers présentant des symptômes d'asthme et/ou de rhino-conjonctivite, retrouvaient une sensibilité des prick-test à la farine de blé (et de seigle) de 68% (78 %), une spécificité de 74 % (84 %), une VPP de 74 % (91 %) et une VPN de 68 % (66%). De plus pour une papule supérieure à 5mm pour la farine de blé et à 4,5 mm pour la farine de seigle, la valeur prédictive positive des prick-tests est de 100%. Ces résultats suggèrent que les prick-test positifs réalisés avec les farines seraient corrélés avec les résultats de test de provocation bronchique aux farines chez des boulangers symptomatiques.

L'apport des prick-test est plus limité dans le cas des agents de faible poids moléculaire. Toutefois, des réactions positives ont été mises en évidence avec différentes substances telles que les sels de platines [84], la chloramine T [85], les anhydrides d'acide [86], et plus rarement avec les isocyanates et le formaldéhyde.

Concernant les sels de persulfates, Munoz et al., ont comparé 8 coiffeurs avec un asthme professionnel, à 8 patients sains et 8 patients avec un asthme non professionnel . Chaque patient a bénéficié d'un test de provocation bronchique aux sels de persulfates et de prick-tests : la sensibilité et la spécificité des prick-tests aux sels de persulfates pour le diagnostic d'AP était respectivement de 100 % [87]. Dans une autre étude, la même équipe retrouvait des prick-test aux sels de persulfates positifs chez 5 des 8 patients (62 %) avec un AP aux persulfates [70].

V. Matériel et Méthode - Présentation du projet MIBAP (Marqueurs d'Inflammation Bronchique dans l'Asthme Professionnel)

A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude longitudinale prospective, qui s'est intéressée à des apprentis, *a priori* indemnes de toute exposition antérieure à des agents spécifiques de leur environnement professionnel.

Afin de comparer les différences dans la nature des agents étudiés, deux types d'apprentis ont été choisis :

- Boulangers/pâtisseries, pour l'exposition aux agents de haut poids moléculaire (HPM).
- Coiffeurs, pour l'exposition aux agents de bas poids moléculaire (BPM).

B. Recrutement

Ces apprentis ont été recrutés dans six centres de formation d'apprentis (CFA) de Lorraine, au début de leur formation, au cours des années scolaires 2003/2004 et 2004 /2005, dans les filières sus-citées, considérées à risques d'asthme professionnel [6].

C. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Absence d'asthme avant le début de l'apprentissage, même dans l'enfance.
- Absence d'exposition antérieure à des substances irritantes pour les bronches ou à des allergènes présents dans les métiers considérés (cela exclut les enfants de boulanger/pâtisseries ou coiffeurs).
- Avoir signé ou avoir fait signer (pour les mineurs) un consentement éclairé.

La première visite a eu lieu dans les 3 mois suivant le début de l'apprentissage. Les sujets ne se connaissant pas asthmatiques, chez qui un asthme a été documenté par les tests à la première visite, ont donc été exclus.

D. Déroulement de l'étude

Les différentes visites ont eu lieu au Centre d'Investigations Cliniques (C I C) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy.

La première visite, correspondant à l'inclusion, s'est déroulée dans les trois premiers mois suivant le début de l'apprentissage. Les apprentis ont ensuite été suivis tous les 6 mois pendant 2 ans.

E. Questionnaire

Un interrogatoire guidé par un questionnaire standardisé a été réalisé au début de chaque visite. Des questionnaires distincts ont été réalisés pour la visite initiale, les visites de suivi et les apprentis perdus de vue (ceux ne s'étant pas présentés aux visites ultérieures).

Lors de la visite initiale, le questionnaire a permis de recueillir les antécédents médico-chirurgicaux, et notamment les antécédents d'éventuelles pathologies respiratoires ; l'existence d'une atopie personnelle ou familiale, le statut actuel et passé vis-à-vis de la consommation tabagique ; la présence de symptômes ORL (obstruction nasale, rhinorrhée, éternuements), respiratoires (sifflements, dyspnée, toux, expectoration), oculaires, cutanés en lien ou non avec le travail.

Le statut tabagique et les symptômes cliniques ont été recueillis à chaque visite de suivi.

Une « rhinite » a été définie par au moins un des symptômes suivants : rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements.

Les « symptômes d'asthme » ont été définis par la présence d'au moins 2 des symptômes suivants : toux sèche irritative, sensation d'oppression thoracique, dyspnée. Ceux-ci pouvaient survenir en condition normale ou lors d'exercice ou d'exposition au froid, aux odeurs fortes ou à la poussière.

Ont été considérés comme « symptômes en lien avec le travail », les symptômes présents sur les lieux du travail et diminuant (ou disparaissant) le soir, les week-ends ou pendant les vacances.

Le recueil du statut tabagique a permis de distinguer trois groupes :

- Les 'non-fumeurs' : sujets n'ayant jamais fumé régulièrement une ou plus d'une cigarette par jour ou qui ont fumé une ou plus d'une cigarette par jour pendant moins d'un an.
- Les 'fumeurs' : sujets fumant régulièrement une ou plus d'une cigarette par jour pendant au moins 1 an.
- Les 'anciens fumeurs' : sujets ayant fumé une ou plus d'une cigarette par jour dans le passé et qui ont arrêté avant le début de l'étude.

Le questionnaire « perdus de vue », pour connaître les raisons d'abandon de l'étude, a été réalisé par téléphone.

F. Visite médicale

Un examen médical a été réalisée à chaque visite, permettant d'une part de valider le questionnaire préalablement rempli et d'autre part de rechercher particulièrement les symptômes respiratoires, ORL et cutanés ainsi que d'éventuelles contre-indication à la réalisation des tests.

G. Mesure de la fraction exhalée de monoxyde d'azote (FENO)

Le FENO a été mesuré à la fin de chaque visite médicale en respectant les recommandations de l'American Thoracic Society (A.T.S) [88] à l'aide du système Niox © 2.0 (Aérocine AB, Solna, Suède) par des infirmières de recherche clinique formées. Le sujet en position assise, expirait pendant 10 secondes pour vaincre une pression de 5cm d'eau délivrée par la machine avec un débit de 50 mL/s. Trois expirations correctes ont été enregistrées à chaque visite. Toute expiration ne remplissant pas les critères de l'A.T.S. était rejetée par le système. Les valeurs de FENO mesurées ont été comparées à des valeurs théoriques de FENO calculées à partir de l'équation de régression de TRAVERS [89]. Cette équation tient compte du sexe, du statut atopique et tabagique.

H. Spirométrie

Les mesures de spirométrie ont été réalisées à l'aide d'un système, le Random Noise Oscillatory Spirometer (R.O.S.) (Sensor Medics Corporation, Datalink, Montpellier, France). Les mesures ont été effectuées en position assise.

La capacité vitale forcée (CVF), le volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS) et les débits maximaux expiratoires à différents pourcentage de la capacité vitale ont été obtenus au cours d'une expiration forcée après une inspiration profonde conformément aux recommandations de l'A.T.S. [90]. Trois manœuvres forcées ont été réalisées ; les valeurs maximales de la CVF et du VEMS ont été retenues pour l'analyse. Les résultats ont été exprimés en pourcentage de valeurs prédites par les équations préconisées par la Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier [12].

I. Réactivité bronchique

L'hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS) a été évaluée à l'aide de la version abrégée du test à la métacholine (TM) [91],[92] .

Le sujet en position assise, avec un pince-nez, inhale des doses croissantes de métacholine : 100, 500 et 1000 μg (600 et 1600 μg en dose cumulée). Le test a été considéré comme positif (TM+) et arrêté, lorsque pour une dose de métacholine, le VEMS de base du sujet chute de 20%.

Un cas incident d'hyperréactivité bronchique non spécifique à la métacholine a été défini par au moins un des critères suivants :

- Apparition à une visite ultérieure à la première visite d'un TM+ chez un sujet ayant eu à la première visite un TM+, mais avec des doses plus importantes de métacholine.
- Chez un 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.
- A une visite quelconque, une aggravation de 0,1 L de pente de dose-réponse normalisée (DRSN) par rapport à la première visite chez un sujet avec une chute du VEMS de base d'au moins 15%.

J. Comptage d'éosinophiles dans le liquide du lavage nasal

Le lavage nasal a été réalisé selon la méthode de Hilding [37]. Il a consisté en l'utilisation d'une sonde vésicale (type Foley), coupée à l'extrémité du ballonnet et placée dans le conduit nasal. Le ballonnet a été ensuite gonflé pour assurer l'obturation du conduit nasal (approximativement 5 à 8 mL d'air chez un adulte). L'autre extrémité a été reliée à une seringue contenant 7 mL de NaCl à 9‰, chauffée à 37°C. Le sujet inclinait la tête vers l'avant, pour éviter une fuite du liquide par le nasopharynx. Le cycle instillation-aspiration a été réalisé trois fois pour chaque narine. L'ensemble a été recueilli dans un tube, centrifugé à 500 tours par minute, pendant 10 min, à 4°C, pour séparer les cellules du liquide surnageant (ensuite congelé à -70°C).

Ultérieurement les cellules ont été remises en suspension dans un milieu de culture cellulaire additionné de mucolytique (Digest-EUR, laboratoire Eurobio) et une seconde fois centrifugées. Les lamelles ont été préparées avec un instrument type Cystopin. Les lames ont été fixées puis colorées au May-Grünwald-Giemsa afin de réaliser un comptage des différentes cellules inflammatoires épithéliales. Les lames avec plus de 30% de squames cellulaires ont été rejetées.

Initialement, le nombre total de cellules a été déterminé. Ainsi le pourcentage de neutrophiles, éosinophiles et lymphocytes a été calculé.

La présence d'une inflammation éosinophilique dans le liquide du lavage nasal a été définie par un pourcentage d'éosinophile $\geq 1\%$.

Cette technique simple et non traumatique a l'avantage de prolonger le temps de contact du NaCl à 9‰ avec la muqueuse nasale, améliorant ainsi le recueil des cellules. Les prélèvements nasaux n'ont pas été réalisés dans les situations suivantes : hémorragies nasales dans les jours précédents, symptômes de rhinite, exposition récente à l'eau chlorée ou refus du sujet.

K. Atopie et sensibilisation

L'exploration de l'atopie et de la sensibilisation aux allergènes professionnels a été réalisée en utilisant la méthode des prick-tests [20], décrites précédemment, réalisés à la visite d'inclusion et à la dernière visite.

Les différents types d'allergènes testés sont les suivants :

- Les aéroallergènes courants, testés chez tous les sujets :
 - Acariens (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*)
 - Phanères d'animaux (poils de chat, chien)

- Les pollens de végétaux (mélange « 12 graminées », mélange « 4 céréales », mélange « herbacées », mélange « «bétulacées », mélange de pollens d'arbres)
- Moisissures (*Alternaria tenuis*, *Aspergillus Fumigatus*)
- Les allergènes spécifiques à chaque catégorie professionnelle :
 - Boulangers/Pâtisseries : mélange de farine de 7 céréales, α -amylase, levure (mélange levure de bière et de boulanger), sarrasin, sésame et poussière de boulangerie.
 - Coiffeurs : persulfates alcalins en solution à 1%.

Ces allergènes standardisés proviennent des laboratoires STALLERGENES (Fresnes, France) ou ALLERBIO (Vandeuil, France). Les persulfates alcalins ont été fabriqués le jour de la réalisation des tests par la pharmacie des « Essais Cliniques » du Centre d'Investigations Cliniques (CIC) du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Nancy.

L'atopie a été définie comme la présence d'un prick-test positif à au moins un aéroallergène courant.

Une nouvelle sensibilisation professionnelle a été définie comme un prick-test devenant positif, alors qu'il était négatif à la première visite.

L. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées par Amandine LUC de l'unité INSERM U954, avec le logiciel SAS 9.3.

Les p-value comparant les différentes prévalences entre V1 et V4 ont été calculées à l'aide du test du Khi 2 de Mantel-Haenszel sur échantillons appariés. Une probabilité critique inférieure à 0,05 a été retenue comme étant statistiquement significative. Les comparaisons de moyennes ont fait appel à des modèles d'analyse de variance, sous l'« hypothèse de normalité.

Des modèles de régression logistique ont été réalisés pour étudier les liens entre une sensibilisation aux allergènes professionnels et la survenue d'une hyperréactivité bronchique non spécifique ou une concentration de NO exhalé supérieure à 25 ppb (partie par billion).

VI. Résultats

A. Description de la population

Parmi les 1839 apprentis appartenant à 6 CFA invités à participer à l'étude, 1399 ont refusé ou ont été exclus pour des raisons de non respect des critères d'inclusion. Au total 441 sujets, soit 24 % de la population éligible, ont donné leur consentement et ont été inclus. 90 sujets n'ont pas participé à la visite de sortie (Figure 1).

Les caractéristiques sociodémographiques à l'inclusion et à la fin du suivi, ainsi que le nombre moyen d'examens médicaux réalisés par sujet, sont détaillés dans le Tableau 1 établi par Tossa et coll.

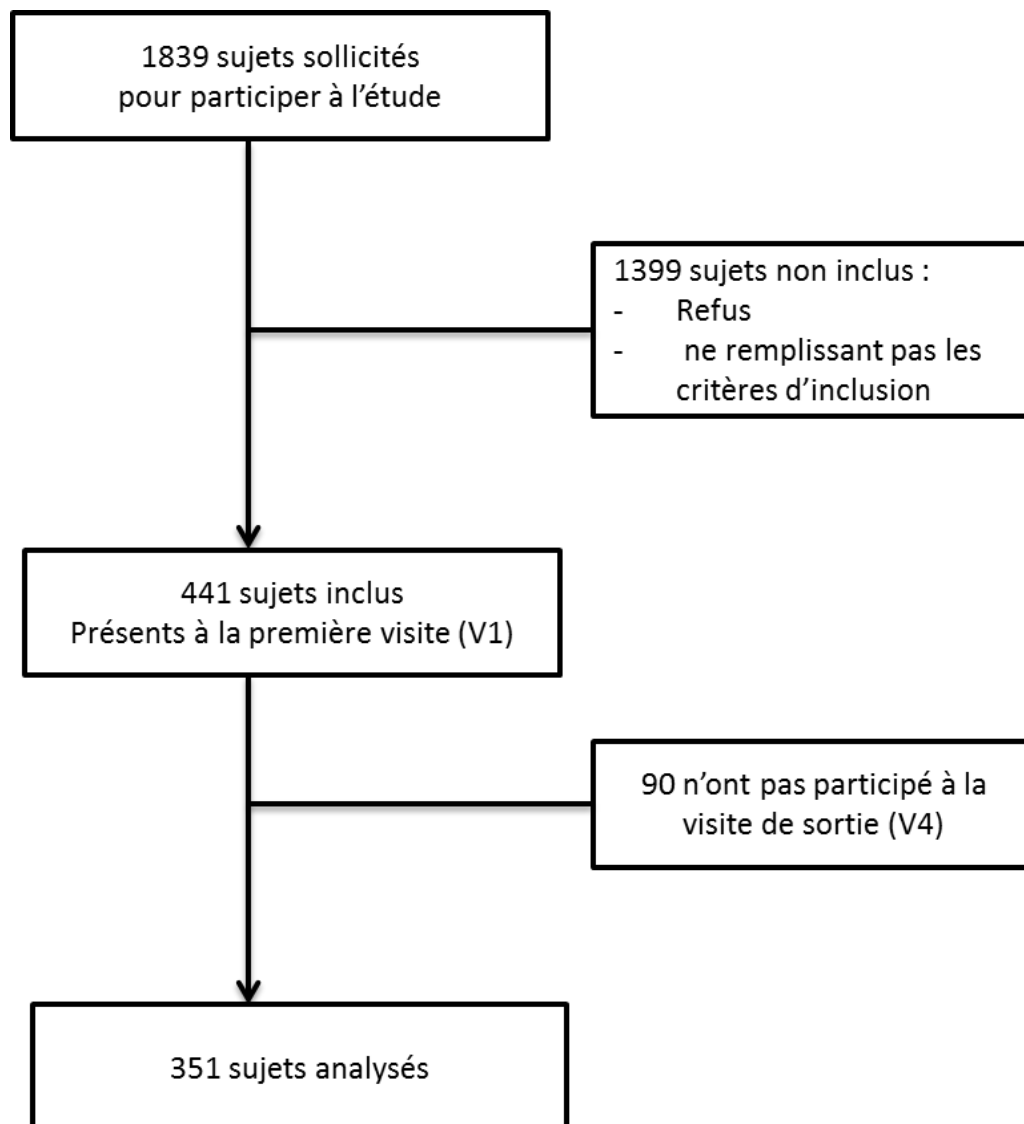


Figure 1 : Diagramme d'inclusion

	Boulangers	Pâtisseries	Coiffeurs	Total
Nombre de sujet	161	111	169	441
Homme n (%)	152 (94,4 %)	87 (78,4 %)	12 (7,1 %)	251 (56,9 %)
Femme n (%)	9 (5,6 %)	24 (21,6 %)	157 (92,9 %)	190 (43,1 %)
Atopie à l'inclusion n (%)	56 (34,8 %)	42 (37,8 %)	43 (25,4 %)	141 (31,9 %)
Age à l'inclusion moyenne- années (ET)	16,9 (1,4)	16,9 (1,3)	16,9 (1,5)	16,9 (1,3)
Statut tabagique à l'inclusion n (%)				
Non-Fumeurs	77 (47,8 %)	58 (52,3 %)	86 (50,9%)	221 (50,1 %)
Ex-Fumeurs	5 (3,1 %)	1 (0,9 %)	8 (4,7 %)	14 (3,2 %)
Fumeurs actifs	79 (49,1 %)	52 (46,9 %)	75 (44,8 %)	206 (46,7 %)
Nombre de visite par sujet (moyenne)	3,2	3,3	3,5	3,3
Nombre de prick-tests par sujet (moyenne)	1,5	1,7	1,8	1,6

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques des sujets au début de l'étude et nombre moyen de visites et de tests cutanés réalisés par sujet.

B. Caractéristiques de la population à V1 (n = 441)

Nous allons décrire ici les principales caractéristiques de la population présente à V1, soit 441 sujets. Dans les paragraphes suivants, afin de comparer l'évolution des différents paramètres entre V1 et V4, nous n'avons gardé que les sujets à la fois présents à V1 et à V4, soit 351 sujets.

Le Tableau 2 décrit la prévalence de la sensibilisation aux allergènes communs et professionnels chez les 441 sujets présents à V1.

	V1 (N = 441)	Données manquantes
Sensibilisation globale		
Allergènes communs	132 (32 %)	28
Allergènes professionnels	22 (6,4 %)	97
Sensibilisation par filière		
Allergènes communs		
Coiffure	N = 160	9
	41 (25,6 %)	
Boulangerie/pâtisserie	N = 253	19
	91 (36,0 %)	
Allergènes professionnels		
Coiffure	N = 133	36
	4 (3%)	
Boulangerie/Pâtisserie	N = 211	61
	18 (8,5 %)	

Tableau 2 : Prévalence de la sensibilisation aux allergènes communs et professionnels chez les 441 sujets présents à V1.

Parmi les sujets fumeurs, 14 (soit 8,3 %) étaient sensibilisés à un allergène professionnel. Il s'agissait de 13 boulangers/pâtisseries et d'un coiffeur. Parmi les non-fumeurs, 8 (5 boulangers/pâtisseries et 3 coiffeurs), soit 4,6 % étaient sensibilisés à un allergène professionnel.

Le Tableau 3 décrit les différents paramètres recueillis en fonction de la présence d'une sensibilisation à un allergène professionnel à V1.

	Sensibilisation professionnelle N = 22	Absence de sensibilisation professionnelle N = 322
Eosinophilie dans le lavage nasal n (%)		
Présence	3 (14,3 %)	36 (12,7 %)
Absence	18 (85,7 %)	247 (87,3 %)
Données manquantes (n)	1	39
FENO (moyenne- ppb)		
Atopique (moyenne-ppb)	17,2	17,4
Non Atopique (moyenne- ppb)	6,3	11,7
Données manquantes (n)	10	31
Symptômes de rhinite n (%)	4 (18,2 %)	32 (9,9 %)
Symptômes d'asthme n (%)	0 (0 %)	1 (0,3 %)

Tableau 3 : Principaux paramètres recueillis chez les sujets présents à V1 (N= 451). NB : ppb = partie par billion. 97 données manquantes.

Nous avons comparé les différentes caractéristiques de cette population (n = 441) à celles de la population que nous avons gardée pour la suite des analyses (n= 351) : les deux populations n'étaient pas différentes à l'exception d'une moyenne d'âge plus élevée chez la population n = 351 (18 ans +/- 1,4 contre 16,9 +/- 1,4).

C. Evolution de la sensibilisation aux allergènes au cours de l'apprentissage

Le Tableau 4 décrit la sensibilisation globale et par filière.

La sensibilisation aux allergènes communs a augmenté de façon statistiquement significative passant de 31,9% à 36,6 % des sujets ($p < 0,001$).

La sensibilisation globale aux allergènes professionnels a augmenté de manière statistiquement significative entre la première et la quatrième visite, passant de 4,4 % à 9,6 % des apprentis ($p < 0,001$).

	V1 présents à V4 N = 351	Visite 4 N = 351	Evolution V1 - V4
Sensibilisation globale n (%)			
Allergènes communs ¹	107 (31,9 %)	123 (36,6 %)	P < 0,001
Allergènes professionnels ²	12 (4,4 %)	33 (9,6 %)	P < 0,001
Sensibilisation par filière n (%)			
Allergènes communs			
Coiffure ³	36 (25,9 %)	45 (32,5 %)	p < 0,001
Boulangerie/Pâtisserie ⁴	71 (36,0 %)	78 (39,6 %)	p < 0,001
Allergènes professionnels			
Coiffure ⁵	3 (2,7%)	9 (6,4%)	P < 0,001
Boulangerie/Pâtisserie ⁶	9 (5,7%)	24(11 ,8%)	P < 0,001

Tableau 4 : Prévalence de la sensibilisation aux allergènes dans la population totale et en fonction de la filière d'apprentissage. NB : 1 : 15 données manquantes ; 2 : 84 données manquantes ; 3 : 3 données manquantes ; 4 : 12 données manquantes ; 5 : 30 données manquantes ; 6 : 54 données manquantes.

A la première visite, 12 sujets (9 boulangers/pâtisseries et 3 coiffeurs) présentaient déjà une sensibilisation à un allergène professionnel. Parmi les sujets présents à la quatrième visite, 33 apprentis (24 boulangers/pâtisseries et 9 coiffeurs) ont développé une sensibilisation à un allergène professionnel.

Toutes filières confondues, le taux d'incidence de la sensibilisation aux allergènes professionnels par rapport aux sujets présents à la quatrième visite était de 9,9 cas pour 100 personnes-années. Il existait une différence statistiquement significative entre le taux d'incidence de sensibilisation aux allergènes professionnels en fonction de la filière de formation : incidence plus élevée chez les boulangers/pâtisseries ($p = 0,01$).

Le Tableau 5 détaille la prévalence de la sensibilisation par allergène professionnel à la première et à la quatrième visite. Les poussières de boulangerie étaient l'allergène professionnel le plus fréquemment mis en cause chez les boulangers/pâtisseries.

	V1 présents à V4		V4	
	Boulangers/ pâtisseries N = 204	Coiffeurs N = 141	Boulangers/ pâtisseries N = 204	Coiffeurs N = 141
Levure (bière et de boulanger)	3 (1,5 %)	-	3 (1,5 %)	-
α-amylase	3 (1,4 %)	-	4 (2,0%)	-
7 céréales	3 (1,5 %)	-	3 (1,5 %)	-
Sésame	3 (1,4 %)	-	5 (2,5 %)	-
Sarrasin	6 (2,8 %)	-	7 (3,4 %)	-
Poussière de boulangerie	12 (5,7 %)	-	15 (7,4 %)	-
Persulfate d'ammonium	-	4 (3 %)	-	9 (6,4 %)

Tableau 5 : Prévalence de la sensibilisation par allergènes professionnels en fonction des filières à la première et quatrième visite. NB : Données manquantes : 1 pour les coiffeurs et 5 pour les boulangers/pâtisseries.

NB : Certains sujets ont été comptés plusieurs fois car sensibilisés à plusieurs allergènes en même temps.

Le Tableau 6 décrit le lien entre la sensibilisation aux allergènes professionnels et le statut atopique.

Parmi les apprentis boulangers/pâtisseries, le nombre de sujets atopiques sensibilisés était plus important que le nombre de sujets non atopiques sensibilisés, à la première visite ($p < 0,001$) et à la quatrième visite ($p < 0,001$).

L'augmentation de la sensibilisation aux allergènes professionnels, quelque soit la filière, entre la première et la quatrième visite était significative chez les atopiques ($p < 0,001$) et les non atopiques ($p = 0,04$).

L'augmentation de la sensibilisation aux allergènes professionnels entre la première et la quatrième visite était significative chez les fumeurs, passant de 6,6 % à 11,8 % ($p < 0,001$). Chez les sujets non-fumeurs, l'augmentation de la sensibilisation aux allergènes professionnels était significative :

- De façon globale, passant de 2,3 % à 3,8 % ($p = 0,04$)
- Chez les coiffeurs, passant de 1,5 % à 2,3 % ($p = 0,02$) (Tableau 7).

**V1 présents à V4
n = 351**

**V4
n = 351**

Evolution V1-V4

**Sensibilisation
professionnelle chez les
atopiques (n = 84)**

Coiffure	2 (2,4 %)	2 (2,4 %)	Effectif insuffisant
Boulangerie/Pâtisserie	9 (10,7 %)	12 (14,3 %)	p < 0,001
Total	11 (13,1 %)	14 (16,7 %)	p < 0,001

**Sensibilisation
professionnelle chez les
non atopiques (n = 183)**

Coiffure	1 (0,5 %)	4 (2,2 %)	p = 0,048
Boulangerie/Pâtisserie	0 (0 %)	3 (1,6 %)	p < 0,001
Total	1 (0,5 %)	7 (3,8 %)	p = 0,040

Tableau 6 : Prévalence et évolution de la sensibilisation aux allergènes professionnels chez les atopiques et les non atopiques en fonction de la filière d'apprentissage. NB : 33 données manquantes chez les sujets atopiques et 49 données manquantes chez les sujets non atopiques.

	V1 présents à V4 n = 351	V4 n = 351	Evolution V1-V4
Sensibilisation aux allergènes professionnels chez les fumeurs (n = 136)			
Coiffure	1 (0,7%)	3 (2,2 %)	p = 0,06
Boulangerie/Pâtisserie	8 (5,9 %)	13 (9,6 %)	p < 0,001
Total	9 (6,6 %)	16 (11,8 %)	p < 0,001
Sensibilisation aux allergènes professionnels chez les non fumeurs (n = 131)			
Coiffure	2 (1,5 %)	3 (2,3 %)	p = 0,02
Boulangerie/Pâtisserie	1 (0,8 %)	2 (1,5 %)	p = 1
Total	3 (2,3 %)	5 (3,8 %)	p = 0,04

Tableau 7 : Prévalence et évolution de la sensibilisation en fonction du statut tabagique et de la filière d'apprentissage. NB : 42 données manquantes chez les fumeurs et 42 données manquantes chez les non-fumeurs.

D. Sensibilisation aux allergènes professionnels et éosinophilie du lavage nasal

Le Tableau 8 montre l'évolution de la sensibilisation aux allergènes professionnels en fonction de la présence ou non d'une éosinophilie dans le lavage nasal.

	V1 présents à V4	V4	Evolution sensibilisation entre V1 et v4
Sujets présentant une éosinophilie (N = 22)			
Sensibilisation aux allergènes professionnels n (%)	2 (9,1%)	3 (13,6 %)	p = 0,013
Sujet ne présentant pas d'éosinophilie (N = 219)			
Sensibilisation aux allergènes professionnels n (%)	8 (3,6 %)	15 (6,8 %)	p < 0,001

Tableau 8 : Prévalence et évolution de la sensibilisation aux allergènes professionnels chez les sujets présentant ou non une éosinophilie dans le lavage nasal. NB : 110 données manquantes.

A la première visite, seuls 9,1 % des apprentis présentant une infiltration éosinophilique de la muqueuse nasale étaient sensibilisés à un allergène professionnel.

Le nombre de sujets sensibilisés aux allergènes professionnels a augmenté entre V1 et V4, à la fois chez les sujets présentant ou non une éosinophilie dans le lavage nasal (p = 0,013 et p< 0,001 respectivement).

E. Sensibilisation aux allergènes professionnels et HRBNS

Le Tableau 9 décrit la prévalence de la sensibilisation aux allergènes professionnels chez les sujets ayant développé une HRBNS à V4. La variable globale « Apparition d'une HRBNS » correspond à l'apparition d'une HRBNS au cours de l'apprentissage, quelque soit la définition.

	Apparition TM +	Aggravation TM +	Aggravation DRSN	Apparition d'une HRBNS
Globale	N = 76	N = 3	N = 66	N = 87
Sensibilisation n (%)	4 (7,3 %)	-	2 (4,2 %)	4 (6,4 %)
Absence de sensibilisation n (%)	51 (92,7 %)	1	46 (95,8 %)	59 (93,6 %)
Données manquantes n	21	2	18	24
Par filière				
Coiffure				
Sensibilisation n (%)	2 (3,6 %)	-	1 (2,1 %)	2 (1,26 %)
Absence de sensibilisation n (%)	15 (27,3 %)	1	12 (25 %)	16 (10,1 %)
Boulangerie/Pâtisserie				
Sensibilisation n (%)	2 (3,6 %)	-	34 (70,8 %)	2 (1,26 %)
Absence de sensibilisation n (%)	36 (65,5 %)	-	1 (2,1 %)	43 (27,1 %)

Tableau 9 : Sensibilisation aux allergènes professionnels et incidence de l'hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS). NB : TM + : test à la métacholine positif ; DRSN : pente de déviation standard normalisée.

Une analyse multivariée par régression logistique a été réalisée pour définir le caractère prédictif de la sensibilisation aux allergènes professionnels au début de l'apprentissage dans l'apparition d'une HRBNS ultérieure (à V4). Les sujets ne présentant pas de sensibilisation professionnelle à V1 ont été pris comme référence. Le modèle a été ajusté selon l'âge, le sexe, la consommation tabagique et le statut atopique.

La sensibilisation à un allergène professionnel à la première visite n'était pas prédictive de l'apparition d'une hyperréactivité bronchique non spécifique à une visite ultérieure, quelle que soit la définition de la variable HRBNS (Apparition HRBNS, Apparition TM + et Aggravation DRSN %) comme en témoigne le Tableau 10.

	OR [IC 95%]	p
Apparition HRBNS		
Sensibilisation aux allergènes professionnels	0,84 [0,28-2,54]	0,76
Absence de sensibilisation aux allergènes professionnels	1	
Apparition TM +		
Sensibilisation aux allergènes professionnels	0,99 [0,3-3,0]	0,99
Absence de sensibilisation aux allergènes professionnels	1	
Aggravation DRSN %		
Sensibilisation aux allergènes professionnels	0,57[0,13-2,55]	0,46
Absence de sensibilisation aux allergènes professionnels	1	

Tableau 10 : Analyse multivariée par régression logistique, modèle ajusté sur l'âge, le sexe le statut tabagique et atopique : Sensibilisation aux allergènes professionnels à la première visite et apparition d'une HRBNS au cours de l'apprentissage (n = 351). NB : la variable « Apparition HRBNS » correspond à l'apparition d'une HRBNS quelque soit la définition.

F. Lien entre la sensibilisation aux allergènes professionnels et les mesures du NO exhalé

Afin d'évaluer le lien entre NO exhalé et sensibilisation aux allergènes professionnels, nous avons réalisé cette analyse en dissociant les sujets en fonction de leur statut atopique et par filière d'apprentissage.

Les résultats sont représentés en concentration moyenne de NO dans l'air exhalé et sont exprimés en partie par billion (ppb).

Chez les sujets atopiques, sensibilisés ou non aux allergènes professionnels, les concentrations moyennes de NO dans l'air exhalé sont plus élevées que chez les non atopiques, quelle que soit la visite ($p < 0,001$ à V1 et $p = 0,03$ à V4).

L'étude des liens entre la sensibilisation aux allergènes professionnels et les taux de NO exhalé sont décrits dans le Tableau 11.

	Sensibilisation aux allergènes professionnels	Absence de sensibilisation aux allergènes professionnels	Signification statistique
V1 présents à V4			
Atopiques	27,1	16,9	p = 0,33
Non atopiques	12,4	12,6	p = 0,84
Visite 4			
Atopiques	30,0	16,4	p = 0,17
Non atopiques	11,7	12,2	p = 0,49

Tableau 11 : Concentration moyenne de NO (en ppb) dans l'air exhalé en fonction de la sensibilisation aux allergènes professionnels.

Dans la population atopique ou non, il n'existait pas de lien statistiquement significatif entre la concentration moyenne de NO dans l'air exhalé et la présence d'une sensibilisation aux allergènes professionnels, quelle que soit la visite.

Afin d'étudier l'effet de différents paramètres observés sur le taux de NO exhalé retrouvé lors de la quatrième visite, nous avons réalisé des analyses multivariées par régression logistiques. Les modèles sont ajustés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et atopique.

Un seuil de FENO supérieur à 25 ppb a été retenu par l'ATS comme témoin d'inflammation bronchique [95]. Nous avons donc également retenu ce seuil pour les analyses qui suivent.

Les tTableau 12, Tableau 13 et Tableau 14 rendent compte de ces résultats.

Il n'existait pas de lien statistiquement significatif entre la sensibilisation aux allergènes professionnels à V1 et un taux de NO exhalé > 25 ppb à V4.

En revanche, toutes filières confondues, la présence d'une éosinophilie dans le lavage nasal à V1 augmente le risque d'avoir un taux de NO exhalé > 25 ppb à V4 (OR = 2,64 IC95% [1,05-6,66], p = 0,04). De plus, chez les boulangers/pâtisseries (OR = 6,66 IC95% [2,16-20,54], p = 0,001) comme chez les coiffeurs (OR = 8,20 IC 95% [1,70-39,51], p = 0,01), le statut atopique augmente le risque d'avoir un taux de NO exhalé > 25 ppb à V4.

	OR [IC 95 %]	p
Age	1,01 [0,74-1,38]	0,93
Atopie		
Non	1	<0,001
Oui	4,86 [2,28-10,39]	
Tabac		
Non fumeur	1	0,92
Fumeur	1,04 [0,50-2,16]	
Eosinophilie à V1		
Absence	1	0,04
Présence	2,64 [1,05-6,66]	
Sensibilisation professionnelle à V1		
Non	1	0,12
Oui	3,44 [0,71-16,60]	

Tableau 12 : Analyse multivariée par régression logistique, ajustée sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et atopique : Variables à V1 pouvant être associées à une concentration moyenne de NO > 25 ppb à la quatrième visite, toutes filières confondues (n = 351).

	OR IC [95 %]	p
Age	0,96 [0,58-1,59]	0,86
Atopie à V1		
Non	1	0,01
Oui	8,20 [1,70-39,51]	
Tabac		
Non Fumeur	1	0,16
Fumeur	3,14 [0,64-15,43]	
Eosinophilie à V1		
Absence	1	0,89
Présence	0,84 [0,08-9,45]	
Sensibilisation professionnelle à V1		
Non	1	0,69
Oui	1,81 [0,09-34,68]	

Tableau 13 : Analyse multivariée par régression logistique, ajustée sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et atopique : Variables à V1 pouvant être associées à une concentration moyenne de NO > 25 ppb à la quatrième visite chez les coiffeurs (n = 142).

	OR IC [95 %]	p
Age	0,95 [0,56-1,60]	0,85
Atopie à V1		
Non	1	0,001
Oui	6,66 [2,16-20,54]	
Tabac		
Non fumeur	1	0,06
Fumeur	0,32 [0,10-1,04]	
Eosinophilie à V1		
Absence	1	0,13
Présence	2,52 [0,75-8,40]	
Sensibilisation professionnelle à V1		
Non	1	0,28
Oui	2,77 [0,44-17,41]	

Tableau 14 : Analyse multivariée par régression logistique, ajustée sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et atopique : Variables à V1 pouvant être associées à une concentration moyenne de NO > 25 ppb à la quatrième visite chez les boulangers/pâtisseries (n= 209).

Nous avons également tenté d'identifier par régression logistique les facteurs pouvant être liés à l'évolution de la concentration moyenne de NO dans l'air exhalé entre la première et la quatrième visite. L'évolution de la concentration moyenne de NO l'air exhalé a été définie par : FENO V1 < 25 ppb et FENO V4 > 25 ppb.

Les Tableau 15, Tableau 16 et Tableau 17 restituent ces résultats.

Quelque soit la filière d'apprentissage considérée, la sensibilisation à un allergène professionnel à V1 n'est pas associée l'évolution de la concentration moyenne NO exhalé entre la première et la quatrième visite.

En revanche, l'atopie à V1, toutes filières confondues, est associée à l'évolution de la concentration moyenne du NO dans l'air exhalé (OR = 3,30 IC 95% [1,06-10,24], p = 0,04). Cette association n'est retrouvée que pour les apprentis boulangers/pâtisseries (OR = 3,84 IC 95% [1,02-14,43], p = 0,046) mais pas chez les coiffeurs (résultats non interprétables en raison d'effectifs trop faibles).

	OR [IC 95 %]	p
Age	1,11 [0,70-1,76]	0,65
Atopie à V1		
Non	1	0,04
Oui	3,30 [1,06-10,24]	
Tabac		
Non fumeur	1	0,87
Fumeur	0,91 [0,31-2,72]	
Eosinophilie à V1		
Absence	1	0,39
Présence	0,49 [0,01-2,51]	
Sensibilisation aux allergènes professionnels à V1		
Non	1	0,43
Oui	2,13 [0,32-13,98]	

Tableau 15 : Analyse multivariée par régression logistique, ajustée sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et atopique : Variables à V1 pouvant être associées à l'évolution de la concentration de NO dans l'air exhalé entre la première et la quatrième visite, toutes filières confondues (n = 351).

	OR IC [95%]	p
Age	0,98 [0,43-2,23]	0,97
Atopie		
Non	1	0,55
Oui	2,23 [0,16-31,57]	
Tabac		
Non Fumeur	1	0,52
Fumeur	2,31 [0,18-29,64]	
Eosinophilie à V1		
Absence	Effectif insuffisant	
Présence		
Sensibilisation professionnelle à V1		
Non	Effectif insuffisant	
Oui		

Tableau 16 : Analyse multivariée par régression logistique, ajustée sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et atopique: Variables à V1 pouvant être associées à l'évolution de la concentration moyenne de NO dans l'air exhalé entre la première et la quatrième visite chez les coiffeurs (n = 142).

	OR IC [95%]	P
Age	1,10 [0,62-1,93]	0,75
Atopie		
Non	1	0,046
Oui	3,84 [1,02-14,43]	
Tabac		
Non fumeur	1	0,63
Fumeur	0,73 [0,21-2,57]	
Eosinophilie à V1		
Absence	1	0,38
Présence	0,47 [0,09-2,57]	
Sensibilisation professionnelle à V1		
Non	1	0,46
Oui	2,13 [0,29-15,60]	

Tableau 17 : Analyse multivariée par régression logistique, ajustée sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et atopique: Variables à V1 pouvant être associées à l'évolution de la concentration de NO dans l'air exhalé entre la première et la quatrième visite chez les boulangers/pâtisseries (n = 209).

G. Sensibilisation aux allergènes professionnels et symptômes cliniques

Le Tableau 18 décrit la prévalence des symptômes de « rhinite » et « d'asthme » parmi les sujets sensibilisés ou non à un allergène professionnel.

Au total 31 (11,4 %) apprentis présentaient des symptômes de « rhinite » à V1. Parmi eux, seuls 3 étaient sensibilisés à un allergène professionnel. A V4, soit 2 ans après le début de l'apprentissage, 76 (22,03 %) apprentis présentaient ces symptômes, dont 11 (14,5 %) sont sensibilisés à un allergène professionnel. La prévalence des symptômes de « rhinite » a augmenté au cours de l'apprentissage ($p < 0,001$).

A la première visite, un seul (0,4 %) apprenti, non sensibilisé, présentait des « symptômes d'asthme ». A V4, 18 (5,2 %) apprentis présentaient des « symptômes d'asthme », dont un seul (5,6 %) était sensibilisé à un allergène professionnel.

L'évolution des symptômes d'asthme n'est pas significative au cours de l'apprentissage ($p = 1$).

	V1 présents à V4 n = 351	V4 n = 351	Evolution V1-V4
Symptômes de « rhinite » n (%)	31 (11,4%)	76 (22,03%)	p < 0,001
Sensibilisés aux allergènes professionnels	3 (9,7 %)	11 (14,5%)	
Non sensibilisés à un allergène professionnel	28 (90,3 %)	65 (85,5 %)	
Symptômes « d'asthme » n (%)	1 (0,4 %)	18 (5,2 %)	p = 1
Sensibilisés à un allergène professionnel	0 (0 %)	1 (5,6 %)	
Non sensibilisés à un allergène professionnel	1 (100 %)	17 (94,4 %)	

Tableau 18 : Prévalence et évolution des symptômes de "rhinite" et "d'asthme" en fonction de la sensibilisation à un allergène professionnel.

H. Comparaison des caractéristiques de la population sensibilisée à un allergène professionnel à V4 à celles de la population non sensibilisée à un allergène professionnel à V4

Le Tableau 19 restitue ces résultats. Il y a significativement plus de sujets atopiques chez les sujets sensibilisés à un allergène professionnel V4 ($p < 0,001$). Le taux moyen de FENO et le nombre de symptômes de « rhinite » sont plus élevés chez les sujets sensibilisés à un allergène professionnel à V4 ($p = 0,04$ et $p = 0,01$ respectivement).

	Sensibilisés à un allergène professionnel à V4 N = 33	Non sensibilisés à un allergène professionnel à V4 N = 312	Signification statistique
Sexe n (%)			
Hommes	25 (75,8 %)	165 (52,9 %)	p = 0,01
Femmes	8 (24,2 %)	147 (47,1 %)	
Age			
moyenne-années (écart-type)	18, 3 (1,5)	18,0 (1,4)	p = 0,20
Atopie			
n (%)	24 (72,7 %)	92 (29,5 %)	p < 0,001
Fumeurs			
n (%)	22 (66,7 %)	152 (48,7 %)	p = 0,05
FENO			
moyenne- ppb (écart-type)	26,4 (20,8)	18,4 (19,5)	P = 0,04
Présence d'éosinophilie			
n (%)	5 (17, 2 %)	22 (8,0 %)	p = 0,16
Présence HRBNS			
n (%)	1 (3,33 %)	23 (7,70%)	p = 0,71
Symptômes de rhinite			
n (%)	11 (33,3 %)	65 (20,8%)	p = 0,01
Symptômes d'asthme			
n (%)	1 (3,0 %)	17 (5,45 %)	p = 0,55

Tableau 19: Comparaison des caractéristiques de la population sensibilisée à V4 à celles de la population non sensibilisée à V4. *NB : 35 données manquantes pour le FENO, 41 données manquantes pour l'éosinophilie, 16 données manquantes pour la présence d'HRBNS.*

I. Caractéristiques de la population nouvellement sensibilisées aux allergènes professionnels

Onze sujets se sont sensibilisés à un allergène professionnel au cours de leur apprentissage : il s'agissait de 7 boulangers, 1 pâtissier et 3 coiffeurs.

Les caractéristiques de cette population sont décrites dans le Tableau 20, et sont comparées à celles de population non sensibilisée à un allergène professionnel à V4.

	Nouveaux sensibilisés à un allergène professionnel à V4 (N = 11)	Non sensibilisés à un allergène professionnel à V4 (N = 246)	Signification statistique
Age moyenne-années (écart-type)	16,8 (1,3)	16,9 (1,5)	p = 0,80
Atopie n (%)	5 (45,5 %)	70 (28,5 %)	p = 0,30
Fumeur n (%)	6 (54,5 %)	106 (43,1 %)	p = 0,54
FENO à V4 moyenne- ppb (écart-type)	30,5 (40,8)	17,4 (17,1)	p = 0,0248
Présence d'éosinophilie à V4 n (%)	0	30 (13,8 %)	p = 0,60
Présence HRBNS à V4 n (%)	0	13 (5,5 %)	p = 1

Tableau 20 : Caractéristiques de la population sensibilisée à un allergène professionnel au cours de l'apprentissage. NB : 27 données manquantes pour le FENO chez les sujets non sensibilisés à V4 ; 70 données manquantes pour l'éosinophilie ; 89 données manquantes pour l'HRBNS.

Les 2 populations n'étaient pas différentes à l'exception d'une concentration moyenne de NO dans l'air exhalé à V4 statistiquement plus élevée ($p = 0,0248$) chez les apprentis ayant acquis une sensibilisation à un allergène professionnel.

J. Déterminants d'une sensibilisation professionnelle à V4

Nous avons réalisé des analyses multivariées par régression logistique afin de déterminer les caractéristiques à V1 pouvant être associées à une sensibilisation professionnelle à V4 (Tableau 21, Tableau 22 et Tableau 23). Les modèles sont ajustés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et atopique.

L'atopie à V1 est associée de façon significative à la survenue d'une sensibilisation professionnelle à V4 (OR = 6,9 IC [2,70-17,70]). Cette association n'est retrouvée que chez les boulangers/pâtisseries (OR = 11,87 IC [2,97-47,49], $p < 0,001$) mais pas chez les coiffeurs. De plus, chez les boulangers/pâtisseries, fumer augmente le risque de se sensibiliser à un allergène professionnel (OR = 7,31 [1,76-30,39], $p = 0,01$).

	OR [IC 95 %]	p
Age	1,07 [0,80-1,44]	p = 0,63
Atopie à V1		
Non	1	
Oui	6,9 [2,70-17,70]	p < 0,001
Tabac		
Non	1	
Oui	2,43 [1,00- 5,87]	p = 0,05
Eosinophilie à V1		
Absence	1	
Présence	0,92 [0,30- 2,87]	p = 0,85
FENO > 25 ppb		
Absence	1	
Présence	1,19 [0,41-3,40]	p = 0,75

Tableau 21 : Analyse multivariée par régression logistique ajustée sur l'âge, le sexe, le statut atopique et tabagique : caractéristiques à V1 pouvant être associées à une sensibilisation professionnelle à V4 (n = 351)

	OR IC [95%]	p
Age	1,06 [0,63-1,76]	0,83
Atopie à V1		
Non	1	0,16
Oui	2,82 [0,67-11,8]	
Tabac		
Non fumeur	1	0,55
Fumeur	0,64 [0,14-2,84]	
Eosinophilie à V1		
Absence	Effectifs insuffisants	
Présence		
Sensibilisation aux allergènes professionnels à V1		
Absence	1	0,92
Présence	0,89 [0,09-8,23]	

Tableau 22 : Analyse multivariée par régression logistique, ajustée sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et atopique: caractéristiques à V1 pouvant être associées à une sensibilisation à un allergène professionnel à V4 chez les coiffeurs (n = 142).

	OR IC [95%]	p
Age	1,19 [0,81-1,74]	0,37
Atopie à V1		
Non	1	
Oui	11,87 [2,97-47,49]	< 0,001
Tabac		
Non fumeur	1	
Fumeur	7,31 [1,76-30,39]	0,01
Eosinophilie à V1		
Absence	1	
Présence	1,30 [0,31-5,47]	0,72
Sensibilisation aux allergènes professionnels à V1		
Absence	1	
Présence	1,54 [0,38-6,21]	0,54

Tableau 23 : Analyse multivariée par régression logistique, ajustée sur l'âge, le sexe, le statut tabagique : caractéristiques à V1 pouvant être associées à une sensibilisation à un allergène professionnel à V4 chez les boulangers/pâtisseries (n = 209).

VII. Discussion

A. Atopie et sensibilisation aux allergènes professionnels

Dans notre étude, l'atopie a augmenté de façon significative passant de 31,8 % à 35 % ($p < 0,001$). Dans la littérature certains auteurs ont constaté une augmentation de l'atopie : dans l'étude de Walusiak et al. , l'atopie passait de 18,8 % à 33,4 %, 2 ans après le début de l'apprentissage [35] . Dans l'étude de Skjold, réalisée sur 114 apprentis boulangers danois, elle passait de 35 % à 4 mois, à 51 % à 20 mois après le début de l'apprentissage [39]

Dans notre étude, le risque de développer une sensibilisation IgE-médiée à l'égard de substances professionnelles de haut poids moléculaire (céréales et les enzymes) est multiplié par 11,9 chez les sujets atopiques. Ceci est conforme aux données de la littérature [28], [35], [55]. En effet, Gautrin et al. , dans une étude sur 417 apprentis au contact d'animaux, ont retrouvé que l'atopie augmentait le risque de se sensibiliser aux allergènes professionnels spécifiques de cette filière (protéines des urines de rats, souris et lapins ou poils d'animaux) (OR = 2,2 IC95% [1,24-3,91] [28]. Walusiak et al. ont rapporté que l'atopie augmentait le risque de se sensibiliser aux allergènes professionnels dans une cohorte de 287 apprentis boulangers (OR = 10,6 IC95% [5,27-21,45]) [35]. Les mêmes constations ont été faites par Houba et al. chez 178 boulangers (OR = 20,8 IC95% [2,74-158]) [55].

Par ailleurs, dans notre étude le tabagisme actif augmente le risque de se sensibiliser à un allergène professionnel, uniquement chez les boulangers/pâtisseries (OR = 7,31 IC95% [1,76-30,39], $p = 0,01$). Une autre étude, réalisée par De Zotti et al. chez 226 boulangers/pâtisseries, a mis en évidence une augmentation du risque de sensibilisation aux allergènes professionnels chez les fumeurs (OR = 2,67 IC95% [1,14-6,25], $p = 0,01$) [58]. D'autres auteurs ne retrouvent pas cette association [28], [38], [96].

A la première visite, 3 mois après le début de l'apprentissage, 22 sujets, soit 6,4%, présentaient déjà une sensibilisation à un allergène professionnel. Nos données étayent l'hypothèse selon laquelle la sensibilisation aux allergènes professionnels serait précoce, notamment pour les agents de haut poids moléculaire : déjà Gautrin et al. , dans une étude

longitudinale sur des apprentis exposés à des animaux de laboratoire avaient obtenu un taux élevé (17,4 %) de sensibilisation aux allergènes professionnels lors de la première visite, réalisée également 3 mois après le début de l'apprentissage [34]. Cullinan et al. rapportaient quant à eux un taux de sensibilisation aux allergènes professionnels de 5 %, chez des travailleurs récemment exposés à la farine et qui ne l'avait pas été dans une activité antérieure [36]. D'autres auteurs ont fait état de taux de sensibilisation moindres : dans une étude longitudinale sur des apprentis boulangers, Walusiak et al. [35] ont obtenu une prévalence de la sensibilisation à l'entrée de la formation de 1,7 % ; Skjold et al. retrouvaient une prévalence de 0,5 % à 4 mois après le début de l'apprentissage dans une population d'apprentis boulangers suivis pendant 20 mois [39].

L'incidence cumulée de la sensibilisation professionnelle était de 9,7 % à 24 mois d'exposition dans notre étude, ce qui en comparaison avec les autres données de la littérature, est élevée. En effet, dans l'étude de Skjold sur des apprentis boulangers danois, elle était de 6,1% à 20 mois ; les auteurs ont expliqué cette faible incidence par la faible sensibilité des extraits allergéniques utilisés pour la réalisation des prick-tests [39] . Cette faible sensibilité avait déjà été rapportée par Sander et al., qui ont constaté que les trois solutions d'extraits de farine de blé et de seigle provenant de trois laboratoires différents, et utilisées pour la réalisation de prick-tests, ne contenaient pas les même composition et concentration de protéines, entraînant des sensibilités variant de 40 à 67 % [81]. De Zotti et al., dans une étude sur 125 apprentis boulangers, rapportaient une incidence cumulée de sensibilisation aux allergènes professionnels de 4,6 % à 18 mois et de 10, 1% à 30 mois [37].

Dans notre étude, l'allergène le plus fréquemment en cause (prévalence de 7,4 % à la quatrième visite) était la poussière de boulangerie. A notre connaissance une seule autre étude [35] a également testé la poussière de boulangerie chez des apprentis boulangers et retrouvait une prévalence de sensibilisation à la poussière de boulangerie de 7,7 %, 2 ans après le début de l'apprentissage.

B. Sensibilisation aux allergènes professionnels et éosinophilie du lavage nasal

A notre connaissance, aucune étude n'avait exploré le lien entre l'éosinophilie du lavage nasal et la sensibilisation aux allergènes professionnel.

En effet l'infiltration éosinophilique était auparavant recherchée au niveau de portions plus distales des voies aériennes, par l'analyse du produit d'expectorations induites, chez des sujets présentant un asthme professionnel, après exposition à l'agent causal :

Deux équipes ont rapporté une augmentation du taux d'éosinophile dans l'expectoration induite chez des sujets suspectés d'asthme professionnel après une exposition aux isocyanates et aux poussières de céréales [97], [98].

Les taux d'éosinophiles constatés étaient variables, et certains auteurs expliquaient cette variabilité par divers facteurs, tels que le niveau et la durée d'exposition à ces agents ou le délai de recueil de l'expectoration induite après la fin de l'exposition [97].

Concernant l'asthme professionnel, l'augmentation du taux d'éosinophile semble liée à la sensibilisation à l'agent causal. Ainsi, Lemièrre et al. ont retrouvé une augmentation significative du taux d'éosinophile de l'expectoration induite pendant les périodes de travail et une diminution significative pendant les périodes de congé chez des personnes souffrant d'asthme professionnel avec sensibilisation à un agent causal. Ils ont par ailleurs objectivé l'absence de modification de l'éosinophilie, dans ces mêmes conditions, chez des sujets sains non sensibilisés à l'agent causal et chez des sujets asthmatiques d'étiologies non professionnelles [99].

Notons que dans l'ensemble des travaux cités ci-dessus, il s'agissait de sujets atteints d'AP alors que les données recueillies dans notre étude concernaient des sujets sains sans pathologie respiratoire avérée.

Dans la littérature il existe également des résultats montrant l'absence de variation du taux d'éosinophile de l'expectoration induite, lors de tests de provocation bronchique spécifique

(farine, isocyanate, méthacrylate) chez des sujets sains, sans de notion de sensibilisation professionnelle chez ces sujets [100].

Notre travail n'a pas mis en évidence de lien statistiquement significatif entre la présence d'une éosinophilie dans le lavage nasal et l'existence d'une sensibilisation aux allergènes professionnels, quelque soit la filière d'apprentissage. Néanmoins, l'analyse peut masquer un lien du fait d'effectifs trop faibles. Par ailleurs, rappelons que des prick-tests positifs ne sont les témoins que de la présence à la surface de mastocytes, d'IgE spécifique d'un allergène, sans nécessairement d'expression clinique, pouvant ainsi expliquer l'absence d'infiltration éosinophilique de la muqueuse nasale. Enfin, rappelons que le lavage nasal n'a pas été réalisé pour les sujets présentant une symptomatologie ORL lors des visites : ces manifestations cliniques étaient peut être en lien avec l'environnement professionnel. Dans ce contexte un nombre inconnu de sujets a été écartés de l'analyse.

C. Sensibilisation professionnelle et hyperréactivité bronchique non spécifique

D'après plusieurs auteurs, il n'y a pas de lien significatif entre la sensibilisation aux allergènes professionnels et la survenue d'une HRBNS : ainsi Gautrin et al, dans une étude portant sur 188 apprentis pâtisseries, ne retrouvaient pas de lien statistiquement significatif entre la sensibilisation à la farine et une HRBNS ; toutefois, ils ont relevé une HRBNS et des symptômes en lien avec le travail plus fréquent parmi les apprentis sensibilisés que chez les autres sujets [34]. Les mêmes constatations ont été faites par Skjold et al. [39]

Nos résultats, montrant l'absence de lien entre la sensibilisation aux allergènes professionnels et la survenue d'une HRBNS au cours du suivi (OR = 0,84 IC95% [0,28-2,54], p = 0,76), sont donc en accord avec ces publications. Notre analyse masque peut être un lien du fait d'effectif trop faible.

En effet, Gautrin et al. , dans une étude de plus grand effectif (n = 769) car regroupant plusieurs filières d'apprentissage (techniciens de laboratoire, boulangers/pâtisseries,

chirurgien dentaire), ont rapporté une association significative entre une sensibilisation spécifique à un allergène professionnel et une HRBNS [101].

D. Sensibilisation professionnelle et fraction exhalée de NO

Depuis les 15 dernières années, des méthodes non invasives sont de plus en plus proposées pour l'évaluation de l'inflammation des voies aériennes pouvant conduire à un AP : la mesure du monoxyde d'azote exhalé en est une [14]. Ce gaz peut en effet produit en quantité élevée par diverses cellules épithéliales bronchiques activées par des médiateurs de l'inflammation [102].

Il a été démontré que sa concentration était augmentée chez des patients asthmatiques [103] [104], ou présentant une hyperréactivité bronchique non spécifique [105] et qu'elle diminuait après corticothérapie [106]. De plus, Piipari et al., ont démontré qu'une augmentation significative du taux de FENO après un test de provocation bronchique spécifique, était un bon marqueur de la réaction inflammatoire induite par l'allergène testé [107].

Pourtant, peu d'études conduites en milieu professionnel se sont intéressées au rôle du NO exhalé dans l'investigation de l'AP, et notamment à sa corrélation avec une sensibilisation à un allergène professionnel.

Quelques études ont montré que l'augmentation du FENO, même chez des sujets non asthmatiques, était corrélée à l'exposition au bisulfate d'ammonium [108], aux fumées d'aluminium chez des fondeurs [109] et aux solvants chez des travailleurs de l'industrie du cuir [110].

Les études ayant investigué les variations des taux de FENO chez des patients présentant un asthme professionnel d'origine allergique sont en nombre limité. Adisesh et al. ont mis en évidence des taux de FENO plus élevés chez des travailleurs asthmatiques présentant une allergie aux animaux de laboratoire, que chez ceux qui ne présentaient pas de symptomatologie d'asthme [111].

Les résultats observés après la réalisation de tests de provocation bronchique spécifique (TPBS) ne sont pas unanimes : en effet, Allemers et al. ne retrouvaient pas d'association claire entre un TPBS positif et une élévation du FENO chez des travailleurs exposés au latex [112]. A l'inverse, Baur et al., ont étudié les variations des taux de FENO induites par l'exposition au latex, dans différents groupes de travailleurs issus du domaine de la santé : seuls les employés avec une sensibilisation au latex (prick-test positif) avaient une augmentation significative du FENO, 22 heures après la réalisation du TPBS au latex [113]. La même équipe a rapporté des résultats concordants, où un TPBS aux isocyanates positif était associé à des taux plus élevés de FENO, relevés également après un délai de 22 heures [114]. Plus récemment, Swierczynska et al, ont étudié 40 sujets (boulangers, fermiers, infirmiers) : seuls les patients avec un diagnostic d'AP avaient une augmentation significative du FENO, 24 heures après le TPBS (il n'a avait pas de variation du taux de FENO après le TPBS, ni chez les sujets atopiques avec un asthme non professionnel, ni chez les sujets sans pathologie respiratoire allergique) [115].

Nos analyses statistiques n'ont pas retrouvé de lien statistiquement significatif entre une sensibilisation professionnelle à V1 et un taux de FENO > 25 ppb à V4. Notons que les taux élevés de FENO chez des sujets sensibilisés à des allergènes professionnels, retrouvés dans les publications citées ci-dessus, ont été recueillis après des tests de provocation bronchique spécifique et non à l'état basal comme dans notre étude. En revanche, il existe un lien statistiquement significatif entre l'atopie et l'éosinophilie du lavage nasal à V1 et un taux de FENO > 25 ppb à V4. Nos résultats sont en accord avec ceux d'autres publications, qui avaient également rapporté des taux de NO exhalé plus élevés chez les sujets atopiques [116], [117], [118].

E. Sensibilisation professionnelle et symptômes cliniques

Certaines études réalisées chez des apprentis boulangers/pâtisseries ont montré que l'atopie était un facteur de risque de survenue de « symptômes d'asthme » et de symptôme de « rhinite » [28], [35], [39], alors que pour d'autres auteurs ce n'est pas le cas [37], [38].

Dans notre travail, le taux d'incidence des « symptômes d'asthme » est de 9,1 cas pour 100 personnes-années (respectivement 8,3 ; 11,8 ; 8,5 cas pour 100 personnes-années pour les boulangers, pâtisseries et coiffeurs). Dans une étude portant sur 114 apprentis boulangers danois suivis sur une période de 20 mois, Skjold et al. ont récemment estimé un taux d'incidence de « symptômes d'asthme » de 10 cas pour 100 personnes-années [39]. Ces taux sont dans la fourchette de 3,6 à 17,1 cas pour 100 personnes-années retrouvés dans des études récentes sur des apprentis boulangers [28], [35], [37]. Dans l'étude de De Zotti et al. , le taux d'incidence était seulement de 3,6 cas pour 100 personnes-années. L'explication la plus plausible, déjà rapportée par Skjold, était que les apprentis boulangers dans l'étude de De Zotti étaient systématiquement exclus du suivi dès qu'apparaissait n'importe quel symptôme [39].

La relation entre l'exposition aux allergènes professionnels, la sensibilisation et les symptômes cliniques n'est pas claire. Houba et al, rapportaient que la sensibilisation à l' α -amylase augmentait le risque de survenue de symptômes respiratoires en lien avec le travail (OR = 11,95 IC95% [3,21-44,5]) [55]. Dans une étude sur 125 apprentis boulangers, De Zotti et al., ont également mis en évidence une forte association entre l'existence de symptômes respiratoires en lien avec le travail et la sensibilisation à la farine de blé ou à l'alpa-amylase (OR = 4,3 IC95% [1,2-14,9]) [37]. D'autres études ont montré qu'une grande proportion des symptômes respiratoires en lien avec le travail n'aurait pas de base immunologique : ainsi Gautrin et al. , dans une étude sur des apprentis boulangers/pâtisseries, rapportaient que seulement 3 des 30 (10 %) apprentis avec des symptômes de « rhinite » étaient sensibilisés à la farine [34]. Smith et al., n'ont rapporté que 2,6 % de patient sensibilisés, chez 22 % rapportant des symptômes respiratoires liés au travail [119].

Nos analyses sont proches de ces dernières publications, puisque seulement 11 des 76 apprentis (14,5 %) ayant des symptômes de « rhinite » étaient sensibilisés à un allergène professionnel.

Ces résultats suggèrent que l'existence d'une sensibilisation à un allergène ne serait pas le mécanisme principal conduisant à l'apparition de symptômes respiratoires dans cette population de jeunes adultes. « La marche allergique théorique », allant de la sensibilisation, aux symptômes de rhinite, puis d'asthme, semble plus complexe. Toutefois, une autre hypothèse pour expliquer ces résultats, est la faible sensibilité des extraits allergéniques utilisés pour la réalisation de prick-test comme nous l'avons déjà évoqué.

VIII. Conclusion

L'asthme professionnel est la pathologie respiratoire professionnelle la plus fréquente des pays industrialisés [120] mais sa prévalence reste sous estimée. Plus de 300 agents étiologiques ont été recensés : ce sont les agents de haut poids moléculaire (farine, enzyme...) et de bas poids moléculaire (persulfates, isocyanates...)

Les auteurs s'accordent sur le fait que l'altération princeps de l'AP est l'inflammation des voies aériennes. Depuis environ 15 ans, des méthodes non invasives ont été proposés pour explorer cette composante inflammatoire, telle que l'analyse du liquide du lavage nasal, et en particulier de son éosinophilie, ou la mesure du monoxyde d'azote exhalé. L'étude MIBAP (Marqueurs de l'Inflammation Bronchique dans l'Asthme Professionnel) s'inscrivait dans cette voie, en réalisant le suivi d'apprentis boulangers/pâtisseries et coiffeurs du début à la fin de leur apprentissage, dans le but de proposer une batterie de tests faciles à réaliser dans un cadre épidémiologique et professionnel et permettant d'évaluer précocement l'inflammation bronchique susceptible d'évoluer vers un asthme.

Ainsi l'objectif de ce travail, à partir des données recueillies dans l'étude MIBAP, était de décrire et discuter la pertinence de l'exploration de la sensibilisation aux allergènes professionnels, grâce à la réalisation de prick-tests, dans le suivi d'apprentis exposés à des agents connus comme pourvoyeur d'AP.

Dans notre travail, nous avons retrouvé un lien entre l'atopie et la sensibilisation aux allergènes professionnels chez les boulangers/pâtisseries (allergènes de haut poids moléculaires), suggérant que les travailleurs atopiques doivent être clairement informés des risques qu'ils encourent et doivent bénéficier d'une surveillance médicale plus attentive s'ils sont exposés à ces agents.

L'existence d'une sensibilisation à un allergène professionnel, mise en évidence par des prick-tests positifs, n'est pas prédictive de la survenue d'une HRBNS à une visite ultérieure. De même, malgré des concentrations moyennes de NO globalement plus élevées chez les sujets atopiques, il n'existe pas de lien entre la sensibilisation à un allergène professionnel et une concentration moyenne de NO dans l'air exhalé supérieure à 25 ppb à la fin de

l'apprentissage. En revanche, il existe un lien entre ce taux de NO exhalé (FENO > 25 ppb) et l'éosinophilie au début de l'apprentissage ainsi que le statut atopique. La mesure du monoxyde d'azote, associée aux données du lavage nasal pourraient donc constituer un outil pertinent de dépistage de l'inflammation bronchique, chez des apprentis nouvellement exposés à des agents sensibilisants respiratoires.

Même si l'exploration de la sensibilisation aux allergènes professionnels ne semble pas être significativement associée aux autres marqueurs précoces d'inflammation bronchique, il n'en demeure pas moins que sa réalisation reste nécessaire pour tenter d'identifier l'agent causal et ainsi permettre une éviction de celui-ci, base de la prévention.

IX. Bibliographie

- [1] S. Makino, M. Adachi, Y. Ago, K. Akiyama, M. Baba, Y. Egashira, M. Fujimura, T. Fukuda, K. Furusho, Y. Ikura, H. Inoue, K. Ito, I. Iwamoto, J. Kabe, Y. Kamikawa, Y. Kawakami, N. Kihara, S. Kitamura, K. Kudo, K. Mano, T. Matsui, H. Mikawa, S. Miyagi, T. Miyamoto, Y. Morita, Y. Nagasaka, T. Nakagawa, S. Nakajima, T. Nakazawa, S. Nishima, K. Ohta, T. Okubo, H. Sakakibara, Y. Sano, K. Shinomiya, K. Takagi, K. Takahashi, G. Tamura, H. Tomioka, K. Yoyoshima, K. Tsukioka, N. Ueda, M. Yamakido, S. Hosoi, and H. Sagara, "Definition, diagnosis, disease types, and classification of asthma," *Int. Arch. Allergy Immunol.*, vol. 136 Suppl 1, pp. 3–4, 2005.
- [2] D. Gautrin, "Epidemiology, risk factors and diagnosis of occupational asthma," *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, vol. 38, no. 7, Supplement 1, pp. S132–S140, 1998.
- [3] J. Ameille, A. Larbanois, A. Descatha, and O. Vandenplas, "[Epidemiology and etiologic agents of occupational asthma]," *Rev Mal Respir*, vol. 23, no. 6, pp. 726–740, Dec. 2006.
- [4] M. Chan-Yeung, "Assessment of asthma in the workplace. ACCP consensus statement. American College of Chest Physicians," *Chest*, vol. 108, no. 4, pp. 1084–1117, Oct. 1995.
- [5] S. M. Brooks, M. A. Weiss, and I. L. Bernstein, "Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures," *Chest*, vol. 88, no. 3, pp. 376–384, Sep. 1985.
- [6] J. Ameille, G. Pauli, A. Calastreng-Crinquand, D. Vervloët, Y. Iwatsubo, E. Popin, M. C. Bayeux-Dunglas, and M. C. Kopferschmitt-Kubler, "Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99: the ONAP programme," *Occup Environ Med*, vol. 60, no. 2, pp. 136–141, Feb. 2003.
- [7] O. Vandenplas, K. Toren, and P. D. Blanc, "Health and socioeconomic impact of work-related asthma," *Eur. Respir. J.*, vol. 22, no. 4, pp. 689–697, Oct. 2003.
- [8] J. Ameille, J. C. Pairon, M. C. Bayeux, P. Brochard, D. Choudat, F. Conso, A. Devienne, R. Garnier, and Y. Iwatsubo, "Consequences of occupational asthma on employment and financial status: a follow-up study," *Eur. Respir. J.*, vol. 10, no. 1, pp. 55–58, Jan. 1997.

- [9] A. Larbanois, J. Jamart, J. P. Delwiche, and O. Vandenplas, "Socioeconomic outcome of subjects experiencing asthma symptoms at work," *Eur. Respir. J.*, vol. 19, no. 6, pp. 1107–1113, Jun. 2002.
- [10] S. M. Tarlo, J. Balmes, R. Balkissoon, J. Beach, W. Beckett, D. Bernstein, P. D. Blanc, S. M. Brooks, C. T. Cowl, F. Daroowalla, P. Harber, C. Lemiere, G. M. Liss, K. A. Pacheco, C. A. Redlich, B. Rowe, and J. Heitzer, "Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement," *Chest*, vol. 134, no. 3 Suppl, p. 1S–41S, Sep. 2008.
- [11] M. Chan-Yeung, J.-L. Malo, S. M. Tarlo, L. Bernstein, D. Gautrin, C. Mapp, A. Newman-Taylor, M. C. Swanson, G. Perrault, L. Jaques, P. D. Blanc, O. Vandenplas, A. Cartier, and M. R. Becklake, "Proceedings of the first Jack Pepys Occupational Asthma Symposium," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 167, no. 3, pp. 450–471, Feb. 2003.
- [12] P. H. Quanjer, G. J. Tammeling, J. E. Cotes, O. F. Pedersen, R. Peslin, and J. C. Yernault, "[Lung volumes and forced ventilatory flows. Work Group on Standardization of Respiratory Function Tests. European Community for Coal and Steel. Official position of the European Respiratory Society]," *Rev Mal Respir*, vol. 11 Suppl 3, pp. 5–40, 1994.
- [13] R. O. Crapo, R. Casaburi, A. L. Coates, P. L. Enright, J. L. Hankinson, C. G. Irvin, N. R. MacIntyre, R. T. McKay, J. S. Wanger, S. D. Anderson, D. W. Cockcroft, J. E. Fish, and P. J. Sterk, "Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 161, no. 1, pp. 309–329, Jan. 2000.
- [14] C. Lemièrè, "Non-invasive assessment of airway inflammation in occupational lung diseases," *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, vol. 2, no. 2, pp. 109–114, Apr. 2002.
- [15] A. M. Vignola, S. I. Rennar, F. E. Hargreave, J. V. Fah, M. R. Bonsignore, R. Djukanović, and P. J. Sterk, "Standardised methodology of sputum induction and processing. Future directions," *Eur Respir J Suppl*, vol. 37, p. 51s–55s, Sep. 2002.
- [16] A. Krakowiak, U. Ruta, P. Górski, S. Kowalska, and C. Pałczyński, "Nasal lavage fluid examination and rhinomanometry in the diagnostics of occupational airway allergy to laboratory animals," *Int J Occup Med Environ Health*, vol. 16, no. 2, pp. 125–132, 2003.

- [17] J. Bousquet, A. Flahault, O. Vandenplas, J. Ameille, J.-J. Duron, C. Pecquet, K. Chevrier, and I. Annesi-Maesano, "Natural rubber latex allergy among health care workers: a systematic review of the evidence," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 118, no. 2, pp. 447–454, Aug. 2006.
- [18] C. A. Mitchell and B. Gandevia, "Respiratory symptoms and skin reactivity in workers exposed to proteolytic enzymes in the detergent industry," *Am. Rev. Respir. Dis.*, vol. 104, no. 1, pp. 1–12, Jul. 1971.
- [19] K. M. Venables, M. D. Topping, W. Howe, C. M. Luczynska, R. Hawkins, and A. J. Taylor, "Interaction of smoking and atopy in producing specific IgE antibody against a hapten protein conjugate," *Br Med J (Clin Res Ed)*, vol. 290, no. 6463, pp. 201–204, Jan. 1985.
- [20] K. M. Venables, M. B. Dally, A. J. Nunn, J. F. Stevens, R. Stephens, N. Farrer, J. V. Hunter, M. Stewart, E. G. Hughes, and A. J. Newman Taylor, "Smoking and occupational allergy in workers in a platinum refinery," *BMJ*, vol. 299, no. 6705, pp. 939–942, Oct. 1989.
- [21] O. Vandenplas, A.-C. Lantin, V. D'Alpaos, A. Larbanois, P. Hoet, M. Vandeweerdt, J. Thimpont, and N. Speybroeck, "Time trends in occupational asthma in Belgium," *Respir Med*, vol. 105, no. 9, pp. 1364–1372, Sep. 2011.
- [22] X. Baur, P. Degens, and K. Weber, "Occupational obstructive airway diseases in Germany," *Am. J. Ind. Med.*, vol. 33, no. 5, pp. 454–462, May 1998.
- [23] A. Karjalainen, K. Kurppa, S. Virtanen, H. Keskinen, and H. Nordman, "Incidence of occupational asthma by occupation and industry in Finland," *Am. J. Ind. Med.*, vol. 37, no. 5, pp. 451–458, May 2000.
- [24] O. Vandenplas, A. Larbanois, C. Bugli, E. Kempeneers, and B. Nemery, "[The epidemiology of occupational asthma in Belgium]," *Rev Mal Respir*, vol. 22, no. 3, pp. 421–430, Jun. 2005.
- [25] T. D. Matte, R. E. Hoffman, K. D. Rosenman, and M. Stanbury, "Surveillance of occupational asthma under the SENSOR model," *Chest*, vol. 98, no. 5 Suppl, p. 173S–178S, Nov. 1990.
- [26] J. C. McDonald, Y. Chen, C. Zekveld, and N. M. Cherry, "Incidence by occupation and industry of acute work related respiratory diseases in the UK, 1992-2001," *Occup Environ Med*, vol. 62, no. 12, pp. 836–842, Dec. 2005.

- [27] M. C. Kopferschmitt-Kubler, J. Ameille, E. Popin, A. Calastreng-Crinquand, D. Vervloet, M. C. Bayeux-Dunglas, and G. Pauli, "Occupational asthma in France: a 1-yr report of the observatoire National de Asthmes Professionnels project," *Eur. Respir. J.*, vol. 19, no. 1, pp. 84–89, Jan. 2002.
- [28] D. Gautrin, H. Ghezzi, C. Infante-Rivard, and J. L. Malo, "Incidence and determinants of IgE-mediated sensitization in apprentices. A prospective study," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 162, no. 4 Pt 1, pp. 1222–1228, Oct. 2000.
- [29] P. Cullinan, D. Lowson, M. J. Nieuwenhuijsen, S. Gordon, R. D. Tee, K. M. Venables, J. C. McDonald, and A. J. Newman Taylor, "Work related symptoms, sensitisation, and estimated exposure in workers not previously exposed to laboratory rats," *Occup Environ Med*, vol. 51, no. 9, pp. 589–592, Sep. 1994.
- [30] P. A. Botham, C. T. Lamb, E. L. Teasdale, S. M. Bonner, and J. A. Tomenson, "Allergy to laboratory animals: a follow up study of its incidence and of the influence of atopy and pre-existing sensitisation on its development," *Occup Environ Med*, vol. 52, no. 2, pp. 129–133, Feb. 1995.
- [31] S. Archambault, J. L. Malo, C. Infante-Rivard, H. Ghezzi, and D. Gautrin, "Incidence of sensitization, symptoms, and probable occupational rhinoconjunctivitis and asthma in apprentices starting exposure to latex," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 107, no. 5, pp. 921–923, May 2001.
- [32] S. M. Tarlo, G. L. Sussman, and D. L. Holness, "Latex sensitivity in dental students and staff: a cross-sectional study," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 99, no. 3, pp. 396–401, Mar. 1997.
- [33] G. L. Sussman, G. M. Liss, K. Deal, S. Brown, M. Cividino, S. Siu, D. H. Beezhold, G. Smith, M. C. Swanson, J. Yunginger, A. Douglas, D. L. Holness, P. Lebert, P. Keith, S. Wasserman, and K. Turjanmaa, "Incidence of latex sensitization among latex glove users," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 101, no. 2 Pt 1, pp. 171–178, Feb. 1998.
- [34] D. Gautrin, C. Infante-Rivard, H. Ghezzi, and J. L. Malo, "Incidence and host determinants of probable occupational asthma in apprentices exposed to laboratory animals," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 163, no. 4, pp. 899–904, Mar. 2001.

- [35] J. Walusiak, W. Hanke, P. Górski, and C. Pałczyński, "Respiratory allergy in apprentice bakers: do occupational allergies follow the allergic march?," *Allergy*, vol. 59, no. 4, pp. 442–450, Apr. 2004.
- [36] P. Cullinan, D. Lowson, M. J. Nieuwenhuijsen, C. Sandiford, R. D. Tee, K. M. Venables, J. C. McDonald, and A. J. Newman Taylor, "Work related symptoms, sensitisation, and estimated exposure in workers not previously exposed to flour," *Occup Environ Med*, vol. 51, no. 9, pp. 579–583, Sep. 1994.
- [37] R. De Zotti and M. Bovenzi, "Prospective study of work related respiratory symptoms in trainee bakers," *Occup Environ Med*, vol. 57, no. 1, pp. 58–61, Jan. 2000.
- [38] P. Cullinan, A. Cook, M. J. Nieuwenhuijsen, C. Sandiford, R. D. Tee, K. M. Venables, J. C. McDonald, and A. J. Newman Taylor, "Allergen and dust exposure as determinants of work-related symptoms and sensitization in a cohort of flour-exposed workers; a case-control analysis," *Ann Occup Hyg*, vol. 45, no. 2, pp. 97–103, Mar. 2001.
- [39] T. Skjold, R. Dahl, B. Juhl, and T. Sigsgaard, "The incidence of respiratory symptoms and sensitisation in baker apprentices," *Eur. Respir. J.*, vol. 32, no. 2, pp. 452–459, Aug. 2008.
- [40] M. Albin, L. Rylander, Z. Mikoczy, L. Lillienberg, A. Dahlman Höglund, J. Brisman, K. Torén, B. Meding, K. Kronholm Diab, and J. Nielsen, "Incidence of asthma in female Swedish hairdressers," *Occup Environ Med*, vol. 59, no. 2, pp. 119–123, Feb. 2002.
- [41] D. Gautrin, H. Ghezzi, C. Infante-Rivard, M. Magnan, J. L'archevêque, E. Suarathana, and J.-L. Malo, "Long-term outcomes in a prospective cohort of apprentices exposed to high-molecular-weight agents," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 177, no. 8, pp. 871–879, Apr. 2008.
- [42] H. L. Leira, U. Bratt, and S. Slåstad, "Notified cases of occupational asthma in Norway: exposure and consequences for health and income," *Am. J. Ind. Med.*, vol. 48, no. 5, pp. 359–364, Nov. 2005.
- [43] J. C. McDonald, H. L. Keynes, and S. K. Meredith, "Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989-97," *Occup Environ Med*, vol. 57, no. 12, pp. 823–829, Dec. 2000.
- [44] K. Torén, "Self reported rate of occupational asthma in Sweden 1990-2," *Occup Environ Med*, vol. 53, no. 11, pp. 757–761, Nov. 1996.

- [45] R. Houba, G. Doekes, and D. Heederik, "Occupational respiratory allergy in bakery workers: a review of the literature," *Am. J. Ind. Med.*, vol. 34, no. 6, pp. 529–546, Dec. 1998.
- [46] C. P. Sandiford, A. S. Tatham, R. Fido, J. A. Welch, M. G. Jones, R. D. Tee, P. R. Shewry, and A. J. Newman Taylor, "Identification of the major water/salt insoluble wheat proteins involved in cereal hypersensitivity," *Clin. Exp. Allergy*, vol. 27, no. 10, pp. 1120–1129, Oct. 1997.
- [47] M. Amano, H. Ogawa, K. Kojima, T. Kamidaira, S. Suetsugu, M. Yoshihama, T. Satoh, T. Samejima, and I. Matsumoto, "Identification of the major allergens in wheat flour responsible for baker's asthma," *Biochem. J.*, vol. 330 (Pt 3), pp. 1229–1234, Mar. 1998.
- [48] R. Sánchez-Monge, G. García-Casado, C. López-Otín, A. Armentia, and G. Salcedo, "Wheat flour peroxidase is a prominent allergen associated with baker's asthma," *Clin. Exp. Allergy*, vol. 27, no. 10, pp. 1130–1137, Oct. 1997.
- [49] X. Baur, I. Sander, A. Posch, and M. Raulf-Heimsoth, "Baker's asthma due to the enzyme xylanase -- a new occupational allergen," *Clin. Exp. Allergy*, vol. 28, no. 12, pp. 1591–1593, Dec. 1998.
- [50] G. Block, K. S. Tse, K. Kijek, H. Chan, and M. Chan-Yeung, "Baker's asthma. Studies of the cross-antigenicity between different cereal grains," *Clin. Allergy*, vol. 14, no. 2, pp. 177–185, Mar. 1984.
- [51] C. P. Sandiford, R. D. Tee, and A. J. Newman-Taylor, "Identification of crossreacting wheat, rye, barley and soya flour allergens using sera from individuals with wheat-induced asthma," *Clin. Exp. Allergy*, vol. 25, no. 4, pp. 340–349, Apr. 1995.
- [52] I. Sander, M. Raulf-Heimsoth, M. Düser, A. Flagge, A. B. Czuppon, and X. Baur, "Differentiation between cosensitization and cross-reactivity in wheat flour and grass pollen-sensitized subjects," *Int. Arch. Allergy Immunol.*, vol. 112, no. 4, pp. 378–385, Apr. 1997.
- [53] X. Baur, Z. Chen, and I. Sander, "Isolation and denomination of an important allergen in baking additives: alpha-amylase from *Aspergillus oryzae* (Asp o II)," *Clin. Exp. Allergy*, vol. 24, no. 5, pp. 465–470, May 1994.

- [54] X. Baur, W. Sauer, and W. Weiss, "Baking additives as new allergens in baker's asthma," *Respiration*, vol. 54, no. 1, pp. 70–72, 1988.
- [55] R. Houba, D. J. Heederik, G. Doekes, and P. E. van Run, "Exposure-sensitization relationship for alpha-amylase allergens in the baking industry," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 154, no. 1, pp. 130–136, Jul. 1996.
- [56] A. Armentia, J. Tapias, D. Barber, J. Martin, R. de la Fuente, P. Sanchez, G. Salcedo, and J. Carreira, "Sensitization to the storage mite *Lepidoglyphus destructor* in wheat flour respiratory allergy," *Ann Allergy*, vol. 68, no. 5, pp. 398–403, May 1992.
- [57] A. W. Musk, K. M. Venables, B. Crook, A. J. Nunn, R. Hawkins, G. D. Crook, B. J. Graneek, R. D. Tee, N. Farrer, and D. A. Johnson, "Respiratory symptoms, lung function, and sensitisation to flour in a British bakery," *Br J Ind Med*, vol. 46, no. 9, pp. 636–642, Sep. 1989.
- [58] R. De Zotti, F. Larese, M. Bovenzi, C. Negro, and S. Molinari, "Allergic airway disease in Italian bakers and pastry makers," *Occup Environ Med*, vol. 51, no. 8, pp. 548–552, Aug. 1994.
- [59] E. Johansson, S. G. Johansson, and M. Van Hage-Hamsten, "Allergenic characterization of *Acarus siro* and *Tyrophagus putrescentiae* and their crossreactivity with *Lepidoglyphus destructor* and *Dermatophagoides pteronyssinus*," *Clin. Exp. Allergy*, vol. 24, no. 8, pp. 743–751, Aug. 1994.
- [60] R. D. Tee, "Allergy to storage mites," *Clin. Exp. Allergy*, vol. 24, no. 7, pp. 636–640, Jul. 1994.
- [61] F. Lavaud, D. Perdu, A. Prévost, H. Vallerand, C. Cossart, and F. Passemard, "Baker's asthma related to soybean lecithin exposure," *Allergy*, vol. 49, no. 3, pp. 159–162, Mar. 1994.
- [62] X. Baur, P. O. Degens, and I. Sander, "Baker's asthma: still among the most frequent occupational respiratory disorders," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 102, no. 6 Pt 1, pp. 984–997, Dec. 1998.
- [63] H. S. Park and D. H. Nahm, "Buckwheat flour hypersensitivity: an occupational asthma in a noodle maker," *Clin. Exp. Allergy*, vol. 26, no. 4, pp. 423–427, Apr. 1996.

- [64] J. G. Blanco Carmona, S. Juste Picón, M. Garcés Sotillos, and P. Rodríguez Gastón, "Occupational asthma in the confectionary industry caused by sensitivity to egg," *Allergy*, vol. 47, no. 2 Pt 2, pp. 190–191, Apr. 1992.
- [65] A. Valero, M. Lluch, P. Amat, E. Serra, and A. Malet, "Occupational egg allergy in confectionary workers," *Allergy*, vol. 51, no. 8, pp. 588–589, Aug. 1996.
- [66] E. Zuskin, B. Kanceljak, J. Mustajbegovic, and E. N. Schachter, "Immunologic findings in confectionary workers," *Ann Allergy*, vol. 73, no. 6, pp. 521–526, Dec. 1994.
- [67] E. Alday, G. Curiel, M. J. Lopez-Gil, D. Carreño, and I. Moneo, "Occupational hypersensitivity to sesame seeds," *Allergy*, vol. 51, no. 1, pp. 69–70, Jan. 1996.
- [68] G. Moscato, P. Pignatti, M.-R. Yacoub, C. Romano, S. Spezia, and L. Perfetti, "Occupational asthma and occupational rhinitis in hairdressers," *Chest*, vol. 128, no. 5, pp. 3590–3598, Nov. 2005.
- [69] N. Yawalkar, A. Helbling, C. E. Pichler, L. Zala, and W. J. Pichler, "T cell involvement in persulfate triggered occupational contact dermatitis and asthma," *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, vol. 82, no. 4, pp. 401–404, Apr. 1999.
- [70] X. Muñoz, M.-J. Cruz, R. Orriols, C. Bravo, M. Espuga, and F. Morell, "Occupational asthma due to persulfate salts: diagnosis and follow-up," *Chest*, vol. 123, no. 6, pp. 2124–2129, Jun. 2003.
- [71] R. Wrbitzky, H. Drexler, and S. Letzel, "Early reaction type allergies and diseases of the respiratory passages in employees from persulphate production," *Int Arch Occup Environ Health*, vol. 67, no. 6, pp. 413–417, 1995.
- [72] A. D. Blainey, S. Ollier, D. Cundell, R. E. Smith, and R. J. Davies, "Occupational asthma in a hairdressing salon," *Thorax*, vol. 41, no. 1, pp. 42–50, Jan. 1986.
- [73] X. Baur and U. Latza, "Non-malignant occupational respiratory diseases in Germany in comparison with those of other countries," *Int Arch Occup Environ Health*, vol. 78, no. 7, pp. 593–602, Aug. 2005.
- [74] J. Scibilia, E. Galdi, G. Biscaldi, and G. Moscato, "Occupational asthma caused by black henna," *Allergy*, vol. 52, no. 2, pp. 231–232, Feb. 1997.
- [75] V. Piette, E. Bourret, J. Bousquet, and P. Demoly, "Prick tests to aeroallergens: is it possible simply to wipe the device between tests?," *Allergy*, vol. 57, no. 10, pp. 940–942, Oct. 2002.

- [76] J. Bousquet, L. Heinzerling, C. Bachert, N. G. Papadopoulos, P. J. Bousquet, P. G. Burney, G. W. Canonica, K. H. Carlsen, L. Cox, T. Haahtela, K. C. Lodrup Carlsen, D. Price, B. Samolinski, F. E. R. Simons, M. Wickman, I. Annesi-Maesano, C. E. Baena-Cagnani, K. C. Bergmann, C. Bindslev-Jensen, T. B. Casale, A. Chiriac, A. A. Cruz, R. Dubakiene, S. R. Durham, W. J. Fokkens, R. Gerth-van-Wijk, O. Kalayci, M. L. Kowalski, A. Mari, J. Mullol, L. Nazamova-Baranova, R. E. O’Hehir, K. Ohta, P. Panzner, G. Passalacqua, J. Ring, B. Rogala, A. Romano, D. Ryan, P. Schmid-Grendelmeier, A. Todo-Bom, R. Valenta, S. Woehrl, O. M. Yusuf, T. Zuberbier, and P. Demoly, “Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens,” *Allergy*, vol. 67, no. 1, pp. 18–24, Jan. 2012.
- [77] G. Pauli, P. Scheinmann, J.-M. Tunon De Lara, P. Demoly, and A.-B. Tonnel, “[When and how to make an allergology investigation?],” *Rev Mal Respir*, vol. 24, no. 8 Pt 3, pp. 7S15–26, Oct. 2007.
- [78] “Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology,” *Allergy*, vol. 48, no. 14 Suppl, pp. 48–82, 1993.
- [79] I. L. Bernstein and W. W. Storms, “Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology,” *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, vol. 75, no. 6 Pt 2, pp. 543–625, Dec. 1995.
- [80] R. G. Hamilton and N. F. Adkinson Jr, “Diagnosis of natural rubber latex allergy: multicenter latex skin testing efficacy study. Multicenter Latex Skin Testing Study Task Force,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 102, no. 3, pp. 482–490, Sep. 1998.
- [81] I. Sander, R. Merget, P. O. Degens, N. Goldscheid, T. Brüning, and M. Raulf-Heimsoth, “Comparison of wheat and rye flour skin prick test solutions for diagnosis of baker’s asthma,” *Allergy*, vol. 59, no. 1, pp. 95–98, Jan. 2004.
- [82] D. Choudat, J. F. Fabrière, J. C. Martin, C. Villette, F. Tabka, J. F. Dessanges, J. D. Ava, and F. Conso, “Quantification of the dose of inhaled flour: relation with nonspecific bronchial and immunological reactivities,” *Eur. Respir. J.*, vol. 14, no. 2, pp. 328–334, Aug. 1999.

- [83] V. van Kampen, S. Rabstein, I. Sander, R. Merget, T. Brüning, H. C. Broding, C. Keller, H. Müsken, A. Overlack, G. Schultze-Werninghaus, J. Walusiak, and M. Raulf-Heimsoth, "Prediction of challenge test results by flour-specific IgE and skin prick test in symptomatic bakers," *Allergy*, vol. 63, no. 7, pp. 897–902, Jul. 2008.
- [84] R. Merget, G. Schultze-Werninghaus, F. Bode, E. M. Bergmann, W. Zachgo, and J. Meier-Sydow, "Quantitative skin prick and bronchial provocation tests with platinum salt," *Br J Ind Med*, vol. 48, no. 12, pp. 830–837, Dec. 1991.
- [85] J. H. Dijkman, P. H. Vooren, and J. A. Kramps, "Occupational asthma due to inhalation of chloramine-T. I. Clinical observations and inhalation-provocation studies," *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, vol. 64, no. 4, pp. 422–427, 1981.
- [86] C. R. Zeiss, R. Patterson, J. J. Pruzansky, M. M. Miller, M. Rosenberg, and D. Levitz, "Trimellitic anhydride-induced airway syndromes: clinical and immunologic studies," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 60, no. 2, pp. 96–103, Aug. 1977.
- [87] X. Muñoz, M. J. Cruz, R. Orriols, F. Torres, M. Espuga, and F. Morell, "Validation of specific inhalation challenge for the diagnosis of occupational asthma due to persulphate salts," *Occup Environ Med*, vol. 61, no. 10, pp. 861–866, Oct. 2004.
- [88] "ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 171, no. 8, pp. 912–930, Apr. 2005.
- [89] J. Travers, S. Marsh, S. Aldington, M. Williams, P. Shirtcliffe, A. Pritchard, M. Weatherall, and R. Beasley, "Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adults," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 176, no. 3, pp. 238–242, Aug. 2007.
- [90] "Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 152, no. 3, pp. 1107–1136, Sep. 1995.
- [91] N. Massin, A. B. Bohadana, P. Wild, P. Goutet, H. Kirstetter, and J. P. Toamain, "Airway responsiveness, respiratory symptoms, and exposures to soluble oil mist in mechanical workers," *Occup Environ Med*, vol. 53, no. 11, pp. 748–752, Nov. 1996.
- [92] A. B. Bohadana, N. Massin, P. Wild, M. N. Kolopp, and J. P. Toamain, "Respiratory symptoms and airway responsiveness in apparently healthy workers exposed to flour dust," *Eur. Respir. J.*, vol. 7, no. 6, pp. 1070–1076, Jun. 1994.

- [93] A. C. Hilding, "Simple method for collecting near-normal human nasal secretion," *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, vol. 81, no. 3, pp. 422–423, Jun. 1972.
- [94] J. Pepys, "Types of allergic reaction," *Clin. Allergy*, vol. 3, pp. Suppl:491–509, Dec. 1973.
- [95] R. A. Dweik, P. B. Boggs, S. C. Erzurum, C. G. Irvin, M. W. Leigh, J. O. Lundberg, A.-C. Olin, A. L. Plummer, and D. R. Taylor, "An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 184, no. 5, pp. 602–615, Sep. 2011.
- [96] J. Walusiak, C. Palczynski, W. Hanke, T. Wittczak, A. Krakowiak, and P. Górski, "The risk factors of occupational hypersensitivity in apprentice bakers -- the predictive value of atopy markers," *Int Arch Occup Environ Health*, vol. 75 Suppl, pp. S117–121, Oct. 2002.
- [97] C. Lemièrè, P. Romeo, S. Chaboillez, C. Tremblay, and J.-L. Malo, "Airway inflammation and functional changes after exposure to different concentrations of isocyanates," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 110, no. 4, pp. 641–646, Oct. 2002.
- [98] H. Park, K. Jung, H. Kim, D. Nahm, and K. Kang, "Neutrophil activation following TDI bronchial challenges to the airway secretion from subjects with TDI-induced asthma," *Clin. Exp. Allergy*, vol. 29, no. 10, pp. 1395–1401, Oct. 1999.
- [99] C. Lemièrè, M. M. Pizzichini, R. Balkissoon, L. Clelland, A. Efthimiadis, D. O'Shaughnessy, J. Dolovich, and F. E. Hargreave, "Diagnosing occupational asthma: use of induced sputum," *Eur. Respir. J.*, vol. 13, no. 3, pp. 482–488, Mar. 1999.
- [100] J. Belda, R. Leigh, K. Parameswaran, P. M. O'Byrne, M. R. Sears, and F. E. Hargreave, "Induced sputum cell counts in healthy adults," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 161, no. 2 Pt 1, pp. 475–478, Feb. 2000.
- [101] D. Gautrin, C. Infante-Rivard, T. V. Dao, M. Magnan-Larose, D. Desjardins, and J. L. Malo, "Specific IgE-dependent sensitization, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in apprentices starting exposure to protein-derived agents," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 155, no. 6, pp. 1841–1847, Jun. 1997.
- [102] Q. Hamid, D. R. Springall, V. Riveros-Moreno, P. Chanez, P. Howarth, A. Redington, J. Bousquet, P. Godard, S. Holgate, and J. M. Polak, "Induction of nitric oxide synthase in asthma," *Lancet*, vol. 342, no. 8886–8887, pp. 1510–1513, Dec. 1993.
- [103] K. Alving, E. Weitzberg, and J. M. Lundberg, "Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics," *Eur. Respir. J.*, vol. 6, no. 9, pp. 1368–1370, Oct. 1993.

- [104] S. A. Kharitonov, B. J. O'Connor, D. J. Evans, and P. J. Barnes, "Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 151, no. 6, pp. 1894–1899, Jun. 1995.
- [105] A. Jatakanon, S. Lim, S. A. Kharitonov, K. F. Chung, and P. J. Barnes, "Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma," *Thorax*, vol. 53, no. 2, pp. 91–95, Feb. 1998.
- [106] A. F. Massaro, B. Gaston, D. Kita, C. Fanta, J. S. Stamler, and J. M. Drazen, "Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 152, no. 2, pp. 800–803, Aug. 1995.
- [107] R. Piipari, P. Piirilä, H. Keskinen, M. Tuppurainen, A. Sovijärvi, and H. Nordman, "Exhaled nitric oxide in specific challenge tests to assess occupational asthma," *Eur. Respir. J.*, vol. 20, no. 6, pp. 1532–1537, Dec. 2002.
- [108] W. S. Tunnicliffe, R. M. Harrison, F. J. Kelly, C. Dunster, and J. G. Ayres, "The effect of sulphurous air pollutant exposures on symptoms, lung function, exhaled nitric oxide, and nasal epithelial lining fluid antioxidant concentrations in normal and asthmatic adults," *Occup Environ Med*, vol. 60, no. 11, p. e15, Nov. 2003.
- [109] M. B. Lund, P. I. Oksne, R. Hamre, and J. Kongerud, "Increased nitric oxide in exhaled air: an early marker of asthma in non-smoking aluminium potroom workers?," *Occup Environ Med*, vol. 57, no. 4, pp. 274–278, Apr. 2000.
- [110] M. Maniscalco, L. Grieco, A. Galdi, J. O. N. Lundberg, and M. Sofia, "Increase in exhaled nitric oxide in shoe and leather workers at the end of the work-shift," *Occup Med (Lond)*, vol. 54, no. 6, pp. 404–407, Sep. 2004.
- [111] L. A. Adisesh, S. A. Kharitonov, D. H. Yates, D. C. Snashell, A. J. Newman-Taylor, and P. J. Barnes, "Exhaled and nasal nitric oxide is increased in laboratory animal allergy," *Clin. Exp. Allergy*, vol. 28, no. 7, pp. 876–880, Jul. 1998.
- [112] H. Allmers, Z. Chen, L. Barbinova, B. Marczynski, V. Kirschmann, and X. Baur, "Challenge from methacholine, natural rubber latex, or 4,4-diphenylmethane diisocyanate in workers with suspected sensitization affects exhaled nitric oxide [change in exhaled NO levels after allergen challenges]," *Int Arch Occup Environ Health*, vol. 73, no. 3, pp. 181–186, Apr. 2000.

- [113] X. Baur and L. Barbinova, "Latex allergen exposure increases exhaled nitric oxide in symptomatic healthcare workers," *Eur. Respir. J.*, vol. 25, no. 2, pp. 309–316, Feb. 2005.
- [114] L. Barbinova and X. Baur, "Increase in exhaled nitric oxide (eNO) after work-related isocyanate exposure," *Int Arch Occup Environ Health*, vol. 79, no. 5, pp. 387–395, May 2006.
- [115] D. Swierczyńska-Machura, A. Krakowiak, M. Wiszniewska, W. Dudek, J. Walusiak, and C. Pałczyński, "Exhaled nitric oxide levels after specific inhalatory challenge test in subjects with diagnosed occupational asthma," *Int J Occup Med Environ Health*, vol. 21, no. 3, pp. 219–225, 2008.
- [116] I. Horváth and P. J. Barnes, "Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects," *Clin. Exp. Allergy*, vol. 29, no. 9, pp. 1276–1280, Sep. 1999.
- [117] J. D. Leuppi, S. H. Downs, S. R. Downie, G. B. Marks, and C. M. Salome, "Exhaled nitric oxide levels in atopic children: relation to specific allergic sensitisation, AHR, and respiratory symptoms," *Thorax*, vol. 57, no. 6, pp. 518–523, Jun. 2002.
- [118] J. Travers, S. Marsh, S. Aldington, M. Williams, P. Shirtcliffe, A. Pritchard, M. Weatherall, and R. Beasley, "Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adults," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 176, no. 3, pp. 238–242, Aug. 2007.
- [119] T. A. Smith, G. Parker, and T. Hussain, "Respiratory symptoms and wheat flour exposure: a study of flour millers," *Occup Med (Lond)*, vol. 50, no. 1, pp. 25–29, Jan. 2000.
- [120] M. Chan-Yeung and J. L. Malo, "Occupational asthma," *N. Engl. J. Med.*, vol. 333, no. 2, pp. 107–112, Jul. 1995.

VU

NANCY, le **26 juillet 2012**

Le Président de Thèse

NANCY, le **26 juillet 2012**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation,

Professeur C. PARIS

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE 4052

NANCY, le 27/08/2012

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

Résumé

L'asthme professionnel (AP) est la pathologie professionnelle respiratoire la plus fréquente dans les pays industrialisés mais sa prévalence reste sous estimée. Plus de 300 agents étiologiques ont été recensés : ce sont les agents de haut poids moléculaire (HPM) (farine, enzymes...) et de bas poids moléculaires (persulfates, isocyanates...). L'inflammation des voies aériennes constitue l'altération princeps de cette pathologie.

Récemment des méthodes non invasives ont été proposées pour explorer cette composante inflammatoire, telle que l'analyse du liquide du lavage nasal ou la mesure du monoxyde d'azote exhalé. L'étude MIBAP (Marqueurs de l'Inflammation Bronchique dans l'Asthme Professionnel) s'inscrit dans cette voie, en réalisant le suivi d'apprentis boulangers/pâtisseries et coiffeurs du début à la fin de leur apprentissage, dans le but de proposer une batterie de tests faciles à réaliser dans un cadre épidémiologique et professionnel, et permettant d'évaluer précocement l'inflammation bronchique susceptible d'évoluer vers un asthme. Ainsi ce travail, vise à discuter la pertinence de l'exploration de la sensibilisation aux allergènes professionnels dans le suivi d'apprentis exposés à des agents connus comme pourvoyeur d'AP.

L'atopie augmente le risque de se sensibiliser à un allergène professionnel de HPM. L'existence d'une sensibilisation à un allergène professionnel à V1, n'est pas prédictive de la survenue d'une HRBNS à une visite ultérieure. Il n'existe pas de lien entre la sensibilisation à un allergène professionnel et un taux de NO exhalé supérieur à 25 ppb à la fin de l'apprentissage. Il existe un lien entre ce taux de NO exhalé (FENO > 25 ppb) et l'éosinophilie au début de l'apprentissage ainsi que le statut atopique. La mesure du monoxyde d'azote, associée aux données du lavage nasal pourraient donc constituer un outil pertinent de dépistage de l'inflammation bronchique, chez des apprentis nouvellement exposés à des agents sensibilisants respiratoires.

Titre en anglais

Sensitisation to occupational allergens and early airways inflammation: follow up study among bakery, pastry and hairdressers apprentices.

Mots clés : Sensibilisation aux allergènes professionnels, asthme professionnel, apprentis, inflammation des voies aériennes, hyperréactivité bronchique non spécifique, éosinophilie du lavage nasal, fraction exhalée de monoxyde d'azote.

Thèse : Médecine du Travail - 2012

Intitulé et Adresse de l'U.F.R.

Université de Lorraine - Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY