



HAL
open science

Comparaison des mécanismes physiopathologiques et de la réponse bronchique dans l'asthme professionnel lié à la farine et aux persulfates lors de tests de provocation bronchique spécifiques

Carole Ederlé

► To cite this version:

Carole Ederlé. Comparaison des mécanismes physiopathologiques et de la réponse bronchique dans l'asthme professionnel lié à la farine et aux persulfates lors de tests de provocation bronchique spécifiques. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298332

HAL Id: hal-03298332

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298332v1>

Submitted on 23 Jul 2021

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>

2019

THÈSE DE SPÉCIALITÉ
Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Carole EDERLÉ

Le jeudi 4 juillet 2019 à Nancy

Comparaison des mécanismes physiopathologiques et de la réponse bronchique dans l'asthme professionnel lié à la farine et aux persulfates lors de tests de provocation bronchique spécifiques.

Membres du jury :

M. le Professeur François CHABOT

Président du Jury

M. le Professeur Frédéric DE BLAY

Juge et Directeur Juge

M. le Professeur Ari CHAOUAT

Juge

M. le Docteur Najj KHAYATH

Juge



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE –
Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX –
Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER -
Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ -
Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET -
Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS –
Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET -
Pierre MATHIEU Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER –
Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU
- Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND –
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC
Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul
VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER
– Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER –
François KOHLER - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER –
Jean-Pierre NICOLAS – Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

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

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –

Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY –

Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

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

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –

Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

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

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Frédéric MARCHAL

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL –
Professeur Faiez ZANNAD

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS –
Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

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

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWÈGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

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

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3° sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

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

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

43° Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Antoine VERGER

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

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

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –
Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI (stagiaire)

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4° sous-section : (Génétiq

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Docteur Cyril PERRENOT

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L’ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS –
Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996) *Université de
Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À notre Maître et Président du Jury

Monsieur le Professeur François Chabot,
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Pneumologie.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en présidant ce jury.

Nous avons été très honoré de bénéficier de la formation dispensée dans votre service.

Nous avons apprécié tout au long de notre internat la qualité de votre enseignement ainsi que l'étendue de vos connaissances théoriques et cliniques, particulièrement en hémodynamique et en insuffisance respiratoire. Votre rigueur, votre sens clinique et vos grandes qualités humaines sont pour nous un exemple.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude, notre admiration et notre profond respect.

À notre Maître et Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Frédéric De Blay,
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Pneumologie.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez témoignée en nous confiant ce travail et en acceptant la direction de notre thèse.

Nous sommes reconnaissant d'avoir eu l'opportunité de travailler à plusieurs reprises avec votre équipe médicale et scientifique.

Nous avons été honoré de bénéficier, durant notre internat, de l'étendue de vos connaissances et de votre compétence clinique dans le domaine de l'allergologie et de la pneumologie.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et notre profond respect.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Ari Chaouat,
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Pneumologie.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous avons apprécié, tout au long de notre internat, l'étendue de vos connaissances en pneumologie et plus particulièrement dans le domaine de l'hémodynamique et de la pathologie du sommeil. Le travail et l'apprentissage de la médecine à vos côtés ont été d'une très grande richesse. Nous sommes admiratif de vos qualités d'enseignement et de recherche clinique.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre reconnaissance et notre profond respect.

À notre Juge

Monsieur le Docteur Naji Khayath,
Praticien Hospitalier de Pneumologie.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous avons pu apprécier tout au long de ce travail et de notre apprentissage strasbourgeois, votre gentillesse et votre savoir dans le domaine clinique et scientifique.

Nous vous remercions pour votre aide durant notre travail de thèse.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre gratitude et notre amitié.

À ma famille

À **mes parents**, pour votre soutien sans faille, votre optimisme à toute épreuve et votre amour qui m'ont toujours accompagné. Votre intelligence, vos valeurs et votre ouverture d'esprit ont toujours été un modèle et continueront de me guider toute ma vie. Vous avez cru en mes rêves et mes capacités souvent bien plus que je n'y croyais moi-même. Puisse ce travail vous rendre fier, il est pour vous.

À **Aline**, ma grande sœur, cette personne exceptionnelle qui m'a toujours montré la voie. Tu es mon plus grand modèle. Évoluer à tes côtés est enrichissant et stimulant. Ta culture, ta sensibilité artistique et ton intelligence mettent chaque jour la barre plus haut. Je ne saurais jamais assez te remercier pour ton soutien sans limite tout au long de mes études de médecine.

À **Christopher et Joséphine**, ma famille franco-américano-belge. Chris, ta culture, ton ouverture d'esprit et ta joie de vivre sont un modèle et un bonheur au quotidien. Joséphine, ma toute petite filleule, tu es si jeune et pourtant on peut déjà lire en toi une grande intelligence et une joie de vivre que tu garderas toujours, je l'espère.

À **mes grands-parents**. À Léonie et Edmond (mémé et pépé), les dimanches et les vacances passés à Meisenthal resteront parmi mes plus beaux souvenirs. Votre force et votre gentillesse m'ont toujours accompagné. À Joséphine et Raymond (mamie et papi), aux tartines inépuisables, aux dictées, à tous ces rires et à ces moments de bonheur. Mamie, je sais que tu attendais ce jour depuis longtemps. Ton soutien et ta fierté ont été sans faille.

À **Fabien**, tu me supportes depuis toutes ces années et plus particulièrement ces derniers mois. Toi seul sais me ramener sur terre et me rappeler qu'à côté de la médecine il y a tout un monde. Merci pour tous ces moments fantastiques passés à tes côtés et pour ces projets fous qu'il me tarde de vivre avec toi.

À **Édith et Jacques Scheid**, merci de m'avoir réservé un accueil si chaleureux au sein de votre famille. Pour tous ces bons moments passés ensemble, ces sorties en vélo, ces randonnées, ces samedis au ski-club, et surtout aux apéros et aux Apfelstrudel !

À **tous les autres membres de ma famille** : Germaine et Vincent, Laure (à tous ces moments passés ensemble, à nos barbies et nos châteaux-forts en bobine durant nos vacances à Meisenthal et Berthelming), Vincent, Gilles, Simone et Gilbert, Céline, Philippe, Lothaire, Laurent, Arthur, Stéphane. Aux Bracigliano, pour ces bons moments passés ensemble et ceux à venir.

Au Département de Pneumologie du CHU de Nancy et aux équipes côtoyées lors de mes stages d'internat

À la Dream Team de la promotion ECN 2014, un grand merci pour ces années passées à vos côtés, pour l'entraide, les rires, les premières galères et cette belle amitié qui en est née.

- *L'Hélène*, ma première co-interne et voisine. Tu resteras une référence de mon internat. Pour les escalators, les cheveux goût yaourt, les coups de gueule, les énormes fous-rires et pour l'USIR.
- *Simon (& Sam)*, partenaire grand blond. Merci pour ce tour de France des congrès même sous le vent et la pluie, pour la découverte de la gastronomie et des bars de France. J'espère qu'on perpétuera longtemps cette tradition.
- *Laura*, notre irlandaise à toute épreuve qui s'échine à lire ma thèse au moment où j'écris ces mots. Ma première rencontre de la promo, pour ces premières pizza-bières à même le sol dans mon appartement vide.
- *Bruno*, qui nous fait découvrir encore et encore le grain de folie qui se cache sous ce scientifique sérieux. Pour Strasbourg et le Bunny's dont on a réussi à se faire éjecter (un exploit jamais accompli dans mes jeunes années).
- *Brie*, le cœur de Brie. Pour l'humour cinglant et cinglé, pour toutes ces aventures racontées devant une bière avec Ayla et Julia.
- *Brindou (& Zoé)*, les cheveux au vent. Merci pour cette touche de folie inimitable que tu apportes à notre groupe. Pour ces blagues atroces et pour les cours de DES qui finissent en jacuzzi de promo.

À tous mes autres co-internes, dont certains sont aujourd'hui des chefs sensationnels, MK (l'aviateur traileur), Julien & Laure-Aléa (le couple choc, pour toutes ces soirées de folie à Strasbourg et à Nancy), Arnaud Knoepfli (mon premier co-interne, ton humour cinglant hantera longtemps les couloirs de Brabois), Floriane, Hortense, Margot, Romain (toulousain et augmensidrol), Arnaud Maurac (l'accent chantant bordelais), Léa (ma jumelle messine, les meilleurs goûters), Pauline (mon binôme du semestre), Mathilde, Pierre, Julia, Brian, Laura, Pequignot, Jean, Helena, Camille et tous les « jeunes ». Merci pour ces moments inoubliables passés à vos côtés.

À mes premiers chefs de clinique, Maëva (Zysmaman), Morgane (râteau comme un râteau), Julie Charmard et Julie Perrin. Merci pour les « boulettes » habilement rattrapées et votre dévouement à nous enseigner la médecine.

Aux chefs du Département de Pneumologie, dont l'encadrement et les enseignements au lit du patient ont été précieux, Docteur Gomez, Docteur Guillaumot, Docteur Kheir, Docteur Billon, Docteur Vaillant.

À mes co-internes du stage de Réanimation Polyvalente à Mercy, devenus rapidement des amis proches. Aurore (notre lieutenant-GI Chaudier à toute épreuve, pour toutes ces confidences sur le chemin), Marie (notre interniste incollable), Morgane (notre antibioguide guyanais), Paul (White Anaconda, le rodeur de la réa), Nathan (pédobear à l'humour cinglant), Léo (tu trouves ça compliqué Abitbol ?), Thibaud (Schwartzinator, mon compagnon de galère en thèse), Marina (Mme la sénatrice Padmé, Agnès Buzyn la reine du bain), Chloé (notre future anglaise). Merci pour cette complicité, l'esprit d'équipe et tous ces superbes moments partagés en stage, lors des soirées diverses et variées, et pour ceux à venir.

À l'équipe de Réanimation Polyvalente du CHR de Mercy, merci pour ce stage qui a su allier qualité d'enseignement aussi bien pratique que théorique avec bonne humeur, bienveillance et partage. À tous ces gâteaux que l'on vous doit encore.

À l'équipe des Épreuves fonctionnelles respiratoires et de Physiologie Respiratoire du CHU de Nancy, particulièrement au Professeur Chenuel et à Mathias, merci de partager avec tant de bienveillance vos connaissances en physiologie respiratoire. Je n'oublierai pas que c'est ici qu'est né mon intérêt pour la recherche et la physiologie respiratoire. Une mention spéciale à Margaux et David, mes co-internes de choc.

À l'équipe de Pneumologie de l'hôpital Robert Schuman de Metz, Docteur Arboit, Docteur Cervantes, Docteur Raymond, Docteur Martin, Benoît (Docteur Godberg pour certains), Julie & Magalie (qui étaient aussi présentes à mes débuts), un grand merci pour votre enseignement, votre confiance et votre bienveillance.

À toute l'équipe du Département d'Allergologie et de Pneumologie du CHU de Strasbourg, un grand merci pour votre soutien et votre bonne humeur durant mon inter-CHU à Strasbourg. Travailler à vos côtés durant ces 6 mois a été un réel plaisir.

À l'équipe du service de Médecine Interne du CHU de Nancy, merci pour le partage de vos connaissances et votre disponibilité.

Aux personnes rencontrées au laboratoire, sans qui ce travail n'aurait pas vu le jour

À Anh Poirot, sans toi rien n'aurait été possible. Mon « partner in crime » durant ces longues heures au laboratoire. Un grand merci pour ton soutien, oh combien polyvalent, durant mon travail de thèse. Ton optimisme et ta motivation m'ont soutenu tout au long de ce travail et de mon stage à Strasbourg.

À Brigitte Sbinne et à Martine Ott, merci pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre connaissance aiguisée de ce protocole. Pour ces dossiers et ces articles que l'on a cherchés mille fois...

Aux équipes des laboratoires de recherche du CHU de Strasbourg, Professeur Barham, Docteur Radosavljevic, Madame Tahar, Docteur Uring Lambert, Professeur Candolfi, Docteur Villard, Madame Gommeninger, Madame Beal, merci pour votre accueil et cette collaboration conviviale entre laboratoires.

Aux équipes de Thermofischer® et BD™, Docteur Colisson, Madame Milosevic, Docteur Desfrancois-Noel, Docteur Quéméneur, Madame Ritter, Madame Claudepierre, merci pour votre disponibilité lors de la mise en place des protocoles de recherche.

À l'équipe du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Strasbourg, au Professeur Bernard Geny, au Docteur Anne-Laure Charles, à Fabienne et Isabelle, un grand merci pour votre disponibilité et votre soutien durant mon année de Master 2.

À mes amis

À **Anne-Lise**, mon binôme depuis la première année de médecine. Notre duo diabolique a toujours été marqué par une entente fusionnelle et des rires interminables à l'hôpital, en cours, en coloc', en soirée et surtout durant nos superbes voyages. Aucune épreuve n'a su faire face à ton amitié, ta folie et ton soutien durant toutes ces années. N'oublie pas de garder le port de tête du cygne.

À **mes amies de toujours**, Sophie, Solène et Catherine. Vous m'apprenez jour après jour qu'une amitié peut naître des plus petites choses et résister à toutes les épreuves de la vie. Vous m'apportez tellement de soutien, de rires, et de folie perpétuelle ! Je ne saurais jamais assez vous en remercier.

À **mes amis Strasbourgeois (et ceux qui ne le sont plus)** : Marion, Marie, Léa, Laurence et Aline, pour tous ces beaux moments passés ensemble et pour notre amitié infaillible malgré la distance. Pauline (pour le Mac Carthy), Émilie (pour les soirées et les vacances endiablées), Rebecca (ma première rencontre de PCEM1, pour ce grain de folie qui te définit). Anne (ma référence dermato), Delphine et Elsa. Nia, pour ce Master 2 dont on est venues à bout et pour cette belle amitié qu'on y a gagnée.

Aux sudistes alsaciens, Thibaut et Audrey (à toutes ces nouvelles années bien commencées à Tignes, aux apéros dans le Sundgau), Sébastien et Justine (pour ces soirées à Strasbourg et Mulhouse), Valentin et Gaëlle (pour ces bons moments dans le sud de l'Alsace).

À **mes amis dentistes**, Simon (pour les lendemains difficiles), Stan (pour les beaux pieds et les Sunday no make-up), Marie Fassier (en plein rallye de Monte-Carlo au moment où j'écris ces mots), Marie Fischer (pour le ski et les bons moments partagés), Margaux (pour les apéros sur le toit et la mono de ski), Clémentine (pour la chartreuse et les chaussures), Pauline (pour la brigade du style au ski, Ischgl et les chaussures), merci pour tous ces beaux moments partagés qui nous rapprochent un peu plus à chaque fois !

Aux amis rencontrés durant mes études de médecine, Ayla et Julia (mes radiologues nancéiennes préférées), Guillaume (pour ton soutien durant toutes ces années et surtout ta présence juste avant mes ECN, pour ta folie et pour les boulettes aussi), Charles (notre poulbot et anesthésiste parisien préféré, pour la gastronomie parisienne et strasbourgeoise mais surtout pour les knacki explosées), Sarah (pour notre amour des soirées terrasse et des bars à cocktails), Wacky (pour les fêtes du vin qui commencent à Ammerschwihl et pour les TDMc de 5h du mat'), Jean (pour toutes ces soirées complètement délirantes).

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 ».

ABRÉVIATIONS

AP	Asthme Professionnel
HPM	Agents de Haut Poids Moléculaire
BPM	Agents de Bas Poids Moléculaire
RADS	Reactive Airway Dysfunction Syndrome
EFR	Épreuves Fonctionnelles Respiratoires
IgE	Immunoglobuline E
Lymphocyte Th	Lymphocyte T Helper CD4+
GATA-3	Trans - Acting T – cell - Specific Transcription Factor - 3
IL	Interleukine
PNE	Polynucléaire Éosinophile
Tbet	T – Cell - Specific T - Box Transcription Factor
IFN-γ	Interféron Gamma
TNFα	Tumor Necrosis Factor Alpha
SOCS	Suppressor Of Cytokine Signaling
PNN	Polynucléaire Neutrophile
RORγT	RAR - Related Orphan Receptor Gamma T
Foxp3	Forkhead Box P3
TGF-β	Facteur de Croissance Transformant Bêta
iNKT	Invariant Natural Killer T Lymphocyte
ILC	Innate Lymphoid Cells
ILC 2	Innate Lymphoid Cells du Groupe 2
TSLP	Thymic Stromal Lymphopoietin
ADN	Acide Désoxyribonucléique
NEP	Neutral Endopeptidase
TRP Channel	Transient Receptor Potential Channel
TRPA1	Transient Receptor Potential Channel de type A1
HLA	Human Leucocyte Antigen
ACQ	Asthma Control Questionnaire
ACT	Asthma Control Test
VEMS	Volume Expiratoire Maximal à Une Seconde
CPT	Capacité Pulmonaire Totale
DEP	Débit Expiratoire de Pointe
FeNO	Fraction Exhalée du Monoxyde d'Azote
FFP1	Filtering Facepiece Particles
TPB	Test de Provocation Bronchique
TPBNS	Test de Provocation Bronchique Non Spécifique
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells
ARN	Acide Ribonucléique
ECP	Eosinophil Cationic Protein
UA	Unité Arbitraire

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Classification de l'AP.	71
Figure 2 : Physiopathologie de l'inflammation de type Th2 dans l'asthme.....	72
Figure 3 : Synthèse de la physiopathologie de l'asthme Th2 et non Th2.	73
Figure 4 : Examens diagnostiques de l'AP.	74
Figure 5 : Recommandations GINA 2019 pour le traitement de l'asthme.	75
Figure 6 : Principes de la cytométrie en flux.	79
Figure 7 : Principes de l'ELISA et de l'ELISA Multiplex.....	80
Figure 8 : Principes de l'analyse des transcrits par « QuantiGene Plex Assay ».	81
Figure 9 : Diagramme des flux.....	82
Figure 10 : Différences entre les groupes.....	85
Figure 11 : Positivité du test d'exposition spécifique à l'allergène professionnel.....	86
Figure 12 : Variation du score de Borg et du score de Lebel.....	87
Figure 13 : Variation des PNE et des PNN au niveau des expectorations induites.	88
Figure 14 : Variation des PNE et des PNN sanguins.	89
Figure 15 : Variation des concentrations de RANTES au niveau du sérum.	90
Figure 16 : Variation de la quantité de transcrits de RANTES au niveau des PBMC.....	91
Figure 17 : Variation de la quantité de transcrits de la voie Th2 au niveau des PBMC.	92
Figure 18 : Variation de la quantité de transcrits de la voie Th1 au niveau des PBMC.	93
Figure 19 : Variation de la quantité de transcrits de la voie Th17 au niveau des PBMC.	94
Figure 20 : Variation de la quantité de transcrits de la voie Treg au niveau des PBMC.	95

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Calendrier des visites.	77
Tableau II : Caractéristiques de la population étudiée à T0.	83
Tableau III : Critères de positivité du test d'exposition spécifique à l'allergène professionnel.	86

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS	18
TABLE DES FIGURES	19
TABLE DES TABLEAUX	20
PREMIÈRE PARTIE : INTRODUCTION GÉNÉRALE	24
1. Définitions et généralités.....	25
1.1. Asthme professionnel (AP) et asthme exacerbé par le travail	25
1.2. Asthme induit par un agent irritant ou « reactive airway dysfunction syndrome » (RADS).....	26
2. Épidémiologie	26
3. Exposition.....	27
4. Physiopathologie de l'AP	28
4.1. Inflammation immune.....	28
4.1.1. Généralités	28
4.1.2. Mécanismes IgE-médiés et réponse immunitaire adaptative	28
4.1.3. Mécanismes immuns à médiation cellulaire.....	30
4.1.4. Réponse immunitaire innée	31
4.2. Inflammation non immune.....	31
4.2.1. Épithélium, mésenchyme et voies aériennes	31
4.2.2. Toxicité.....	32
4.2.3. Stress oxydant.....	32
4.2.4. Inflammation neurogène.....	32
4.3. Génétique	33
4.4. Facteurs associés	33
4.5. Cas particulier de l'AP lié à la farine et aux persulfates.....	34
4.5.1. AP lié à la farine	34
4.5.2. AP lié aux persulfates	34
5. Prise en charge diagnostique	35
5.1. Interrogatoire détaillé.....	35
5.2. Examen physique	36
5.3. Examens complémentaires.....	36
5.3.1. Épreuves fonctionnelles respiratoires	36
5.3.2. Tests immunologiques et évaluation de l'inflammation.....	37
5.3.3. Test de provocation bronchique spécifique	37
5.3.4. Autres examens complémentaires	38
6. Prise en charge thérapeutique.....	38
6.1. Traitement pharmacologique	38
6.2. Mesures associées	38
6.2.1. Prévention primaire et secondaire	38

6.2.2. Prévention tertiaire	39
DEUXIÈME PARTIE : ARTICLE ORIGINAL	40
INTRODUCTION.....	41
MATÉRIEL ET MÉTHODE	42
Population.....	42
Tests d'exposition à l'allergène professionnel ou au placebo	43
Mode d'exposition.....	43
Test d'exposition à la farine	43
Test d'exposition aux persulfates	43
Conditions de réalisation des examens paracliniques	44
Chronologie des évaluations	44
Paramètres d'évaluation de la réponse bronchique à l'allergène et critères de positivité du TPB.....	45
Étude des voies inflammatoires de l'AP	46
Cytométrie en flux.....	46
Méthode ELISA simple et multiplex	46
Analyse des transcrits au niveau des culots cellulaires sanguins et d'expectoration ...	47
Critères de jugement principal et secondaires	47
Analyse statistique.....	48
RÉSULTATS	48
Population.....	48
Positivité du TPB à l'allergène professionnel	49
Critères cliniques.....	49
Critères paracliniques	49
Comparaisons des données cliniques chez les patients avec un TPB actif positif.....	50
Comparaisons des données paracliniques chez les patients avec un TPB actif positif....	51
Variation du NO exhalé.....	51
Variation du nombre de PNE et PNN dans l'expectoration induite.....	51
Variation du nombre de PNE et PNN sanguins	51
Résultats expérimentaux	52
Étude du profil cytokinique du sérum par cytométrie en flux et méthode ELISA.....	52
Analyse des transcrits dans les culots cellulaires sanguins et d'expectoration	53
DISCUSSION	55
Population étudiée	56
Interprétation des résultats	56
Résultats expérimentaux	56
Positivité du TPB actif et données cliniques	58
Données paracliniques.....	59
Limites et forces de l'étude	59
Limites de l'étude.....	59
Forces de l'étude	60

TROISIÈME PARTIE : CONCLUSION ET PERSPECTIVES	61
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	63
ANNEXE	71

PREMIÈRE PARTIE :
INTRODUCTION GÉNÉRALE

1. Définitions et généralités

1.1. Asthme professionnel (AP) et asthme exacerbé par le travail

L'asthme est une pathologie chronique des voies aériennes induisant une activation de l'immunité innée et adaptative et résultant en une hyperréactivité bronchique, une surproduction de mucus et une augmentation de la sensibilité des cellules musculaires lisses bronchiques avec une majoration de la contraction en réponse à des stimuli non spécifiques comme l'air froid ou l'exercice physique (1). L'inflammation bronchique et l'hyperréactivité bronchique conduisent par la suite à un remodelage des voies aériennes supérieures. Comme l'asthme allergique, l'AP et l'asthme exacerbé par le travail sont des pathologies multifactorielles impliquant des facteurs génétiques, environnementaux et des influences comportementales.

L'exposition professionnelle peut induire un asthme, un équivalent d'asthme (bronchite à éosinophiles par exemple) ou exacerber un asthme préexistant ou coexistant. Une exposition professionnelle à des produits irritants peut également induire des symptômes respiratoires liés à un asthme induit par un agent irritant (2).

En milieu professionnel on distingue deux situations (3,4) :

- L'AP qui est un asthme *de novo*, conséquence d'une exposition professionnelle.
- L'asthme exacerbé par le travail qui correspond à un asthme préexistant exacerbé ou aggravé par une exposition professionnelle.

L'AP et l'asthme exacerbé par le travail ne sont pas exclusifs. Un AP peut par la suite être exacerbé par le biais de modifications des conditions de travail. En pratique, l'AP est prouvé lors d'un test de provocation spécifique positif à un agent présent dans l'environnement professionnel. Notre étude s'intéressera aux AP *de novo*.

La définition de l'AP nécessite une unité temporelle et spatiale c'est-à-dire une relation entre les symptômes d'asthme et le travail (anamnèse, débit expiratoire de pointe), une exposition, et pour l'AP l'absence d'asthme préexistant (5).

Cf. Annexe 1 : Classification de l'AP.

1.2. Asthme induit par un agent irritant ou « reactive airway dysfunction syndrome » (RADS)

Le RADS est une entité d'asthme pouvant être d'origine professionnelle (6). Il s'agit d'une symptomatologie respiratoire apparaissant lors d'une exposition unique ou d'expositions répétées, alors appelé « acute irritant-induced occupational asthma », à de faibles doses d'un agent irritant bronchique. Les symptômes consistent le plus souvent en une toux et une dyspnée sifflante (7). Ils apparaissent dans les 24h après l'exposition et persistent au moins 3 mois (8).

Dans le RADS on peut retrouver une obstruction bronchique aux EFR et le test de provocation non spécifique à la métacholine est souvent positif. Une rémission est vue chez 25% des patients dans les 2 ans suivant l'exposition à l'irritant ou l'accident (9,10).

Le RADS est considéré comme non immunologique et le mécanisme physiopathologique ne semble pas dépendre pas d'une sensibilisation immune (2,3,11). La nature et la sévérité de l'inflammation générée dans le RADS dépendent de la nature de l'exposition, dont l'intensité d'exposition et les propriétés physico-chimiques de l'agent irritant (état, vapeur, pression, solubilité, réactivité chimique).

2. Épidémiologie

L'AP représente 10% à 25% des asthmes selon les pays avec une incidence de 250 à 300 cas par million de personnes et par an (12,13). A ce jour, plus de 400 agents liés au travail susceptibles d'induire un AP ont été identifiés (14).

Les facteurs prédisposant et les facteurs de susceptibilité d'AP parmi les travailleurs sont l'atopie (surtout pour les molécules de haut poids moléculaire (HPM)) (15,16), les facteurs génétiques (17,18) et le tabagisme (19). La prévalence de l'AP semble également plus importante chez les femmes (20). Aucun de ces facteurs ne permet, pour un patient donné, de déterminer un risque de sensibilisation en cas d'exposition professionnelle à un agent sensibilisant (21). La fréquence et l'intensité d'exposition à des agents sensibilisants comme la farine et les persulfates semble cependant augmenter le risque de développer un AP (2).

3. Exposition

On distingue deux types de molécules pouvant être à l'origine d'un AP (22) :

- Les agents de haut poids moléculaire (HPM) dont le poids moléculaire est supérieur à 10.000 Da. Les farines de blé, de seigle et d'orge appartiennent à cette catégorie.
- Les agents de bas poids moléculaire (BPM) dont le poids moléculaire est inférieur à 1000 Da. Les persulfates appartiennent à cette catégorie.

La majorité des HPM sont des protéines ou des complexes polysaccharidiques. Les BPM contiennent souvent des groupements fonctionnels avec au moins 2 groupements azote et/ou oxygène réactifs et la faculté de se conjuguer avec la lysine. Les groupes fonctionnels réactifs des BPM sont connus pour leur capacité à créer des liaisons covalentes avec des macromolécules du « soi » telles que l'albumine sérique humaine et pour causer des modifications structurelles protéiques incluant la création de nouveaux déterminants antigéniques capables d'entraîner une sensibilisation immune (23).

L'AP et l'asthme exacerbé par le travail résultent d'interactions entre des facteurs environnementaux et des facteurs intrinsèques (24,25) :

- Parmi ces facteurs environnementaux on trouve, la voie d'exposition (cutanée ou respiratoire), le type d'agent causal, les caractéristiques particulières de l'agent causal (taille de la particule, structure, volatilité), le niveau d'exposition (concentration, durée d'exposition) et le mode d'exposition (gaz, particule).
- Les facteurs intrinsèques comportent le sexe, la susceptibilité génétique, l'atopie, l'hyperréactivité bronchique non spécifique et la rhinite.

L'AP et l'asthme exacerbé par le travail sont consécutifs à une exposition à l'agent causal sur le lieu de travail (3). Les patients peuvent également être exposés à domicile à d'autres agents irritants ou sensibilisants comme les acariens, les pollens, la pollution ou la fumée de tabac.

4. Physiopathologie de l'AP

4.1. Inflammation immune

4.1.1. Généralités

Le mécanisme physiopathologique de l'AP est en partie similaire à celui de l'asthme non professionnel. Pour les HPM et certains BPM en dehors des persulfates le mécanisme semble être IgE-induit et une sensibilisation préalable est nécessaire. Pour les molécules de bas poids moléculaire telles que les persulfates le mécanisme est encore incompris mais semble impliquer un mécanisme inflammatoire non IgE-médié (2,24). On retrouve à chaque fois une infiltration bronchique de type éosinophilique, neutrophilique ou les deux (24).

Les expositions professionnelles impliquent le plus souvent un agent auquel le patient se sensibilise, et plus ou moins associé à des facteurs irritants (7). La sensibilisation peut se faire par voie cutanée ou respiratoire mais l'exposition est toujours respiratoire en cas de symptômes d'AP (23,24,26).

L'AP peut survenir avec ou sans période de latence (3,4,27) :

- L'AP avec période de latence est décrit principalement pour les HPM et certains BPM par le biais d'un mécanisme probablement immuno-allergique.
- L'AP sans période de latence est décrit principalement pour les BPM par le biais d'un mécanisme probablement irritatif.

4.1.2. Mécanismes IgE-médiés et réponse immunitaire adaptative

Dans la réaction d'hypersensibilité de type I les IgE se lient entre elles avant d'être reconnues par les récepteurs mastocytaires, induisant une dégranulation et la libération de médiateurs pro-inflammatoires. La sensibilisation immune se produit après inhalation de l'allergène par le biais d'une présentation antigénique par les cellules dendritiques aux lymphocytes T helper CD4+ (Th) dans les ganglions lymphatiques régionaux. Le rôle des cellules épithéliales bronchiques est crucial dans l'activation des cellules dendritiques (1).

L'activation des lymphocytes T initie la réponse immunitaire. La nature de la réaction immunitaire dépend de l'environnement cytokinique au niveau du site d'activation lymphocytaire. En fonction des facteurs de susceptibilité et des épitopes antigéniques les

lymphocytes Th se différencient en sous-populations de lymphocytes T effecteurs capables de produire différents types de cytokines. Par la suite il y a une activation du lymphocyte B par le lymphocyte T activé, puis un changement d'isotype et donc du type d'immunoglobuline synthétisée par le lymphocyte B activé (1).

La polarisation du lymphocyte T peut suivre différentes voies.

La polarisation de type Th2 est la principale voie inflammatoire de l'asthme allergique. Elle implique la transcription du facteur GATA-3 avec pour principales cytokines impliquées les interleukines IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13. L'IL-4 est cruciale pour la différenciation et l'expansion des lymphocytes Th2 (28) et l'IL-4 associée à l'IL-13 promeut le changement d'isotype de la production d'IgM à la production d'IgE (29) ainsi que l'expression de récepteurs de faible et haute affinité aux IgE (récepteurs Fcε). L'IL-5 est impliquée dans la production, la différenciation, l'activation et la survie des polynucléaires éosinophiles (PNE) (1,30). L'IL-13 agit sur les cellules épithéliales et les cellules musculaires lisses des voies aériennes en favorisant le remodelage bronchique et le développement d'une hyperréactivité bronchique (31).

La polarisation de type Th1 induit une inflammation impliquant la transcription du facteur Tbet et dont les principales cytokines sont l'IFN- γ , le TNF α , l'IL-1, l'IL-6 et l'IL-8. La différenciation des lymphocytes B se fait vers des cellules phagocytaires. La voie Th1 est principalement impliquée dans les défenses contre les pathogènes intracellulaires. Cette voie inflammatoire est altérée dans les pathologies granulomateuses et les maladies auto-immunes. Les voies Th1 et Th2 s'inhibent mutuellement par le biais des gènes SOCS (32).

La polarisation de type Th17 est observée dans l'inflammation de patients asthmatiques présentant un profil d'infiltration cellulaire de type neutrophilique avec une synthèse moins importante de cytokines de type Th2. Ces asthmes ont un phénotype différent et sont fréquemment d'installation tardive et plus sévères avec une obstruction bronchique souvent non réversible. On retrouve une prédominance de polynucléaires neutrophiles (PNN) avec des cytokines de type Th1 et/ou Th17. La voie Th17 implique la transcription du facteur ROR γ T et la synthèse de l'IL-17 et de l'IL-22 (33). Cette voie, bien que de plus en plus étudiée, reste méconnue (34).

La voie de la tolérance immunitaire et des lymphocytes T régulateurs est médiée par le facteur de transcription Foxp3 qui permet la synthèse de lymphocytes T régulateurs inductibles (iTreg). Cette voie induit une tolérance immunitaire et une diminution des médiateurs de l'inflammation. Dans cette voie inflammatoire on observe la synthèse de cytokines de type IL-10 et TGF- β , qui permettent la suppression de l'activation des cellules dendritiques bronchiques et la prévention de l'angiogenèse par le biais d'interactions avec les cellules épithéliales (1). Chez les patients asthmatiques sévères en exacerbation on observe une diminution des lymphocytes Treg et des cytokines de type IL-10 et TGF-béata dans le sang et dans les expectorations (35). Ces altérations de la voie Treg induisent un déséquilibre entre les différentes voies inflammatoires en faveur de la voie Th2 (1,36).

D'autres voies inflammatoires sont impliquées dans l'asthme (23) telles que les voies Th9 et Th22. Les iNKT jouent également un rôle dans la pathogénie et l'aggravation de l'asthme. Leur rôle reste à déterminer et il existe encore peu de données publiées dans la littérature sur le sujet.

La vision d'une inflammation de type Th1, Th2 ou Th17 est probablement trop simpliste. L'une des principales hypothèses actuelles va dans le sens d'une plasticité lymphocytaire avec la synthèse de cytokines de plusieurs voies inflammatoires dont l'une prédomine (1,37,38).

Cf. Annexe 2 : Physiopathologie de l'inflammation de type Th2 dans l'asthme.

4.1.3. Mécanismes immunitaires à médiation cellulaire

L'immunité à médiation cellulaire semble être impliquée dans la physiopathologie de l'asthme mais il existe encore peu de données de la littérature à ce sujet. Dans l'asthme de type Th2 certaines cellules dendritiques et les monocytes présents localement peuvent acquérir des compétences phagocytaires des macrophages. Dans l'inflammation de type Th2 ces monocytes peuvent également produire des substances activatrices des PNN et des PNE (1).

4.1.4. Réponse immunitaire innée

Dans l'asthme les cellules de l'immunité innée semblent jouer un rôle important dans l'inflammation, notamment par le biais de la production de cytokines et chémokines pro-inflammatoires chémoattractantes (23,39). Lorsque ces cellules sont altérées on retrouve une diminution de la détoxification ainsi qu'une majoration du stress oxydant et de l'apoptose (40).

Les ILC sont des cellules situées à la frontière de l'immunité innée et de l'immunité adaptative semblant impliquées dans la physiopathologie de l'asthme mais dont l'importance reste méconnue. Les ILC2 impliquées dans l'asthme de type Th2 semblent pouvoir être activées par une stimulation épithéliale (polluants environnementaux, irritants, infections respiratoires virales ou bactérienne) et par les alarmines telles que l'IL-25 et TSLP (1,41).

4.2. Inflammation non immune

4.2.1. Épithélium, mésenchyme et voies aériennes

L'épithélium respiratoire forme l'interface entre les bronches et l'environnement extérieur. L'inhalation de composants contenant des facteurs irritants ou toxiques peut induire des dommages épithéliaux et faciliter la sensibilisation allergique en favorisant une réponse pro-inflammatoire, une inflammation neurogène, une augmentation de la perméabilité épithéliale et capillaire et un remodelage des voies aériennes (11). Cette augmentation de la perméabilité épithéliale et capillaire peut faciliter la pénétration des allergènes, des virus et des toxines et ainsi, permettre de possibles sensibilisations *de novo* (23).

Les mécanismes d'altération épithéliale sont, soit des ruptures d'interaction cellule-cellule ou cellule-matrice extracellulaire, soit des mécanismes cytotoxiques directs (23). Des facteurs génétiques et environnementaux notamment l'exposition professionnelle, avec une altération des systèmes de réparation de l'ADN, sont impliqués dans ces dommages épithéliaux (23). Ces dommages stimulent le « turn-over » cellulaire au travers de facteurs de croissance autocrines ou des signaux du mésenchyme adjacent comme, par exemple « l'epidermal growth factor », le « fibroblast growth factor » et le « transforming growth factor b » (23).

L'opposition locale des cellules épithéliales et mésenchymateuses crée une unité trophique dans laquelle les cellules impliquées contre-régulent la différenciation des unes et des autres. On retrouve une dérégulation de cette unité trophique en réponse à l'exposition à des allergènes environnementaux (23). Il existe également un « cross-talk » entre les cellules épithéliales et les cellules immunitaires de l'immunité innée et adaptative (1).

4.2.2. Toxicité

La plupart des composants allergéniques susceptibles de causer un AP sont cytotoxiques à une faible dose. De par leurs composants irritants ces molécules induisent un « signal de danger » majorant l'inflammation (23). Il en résulte des lésions toxiques irritatives avec notamment des dommages sur les cellules épithéliales majorant la perméabilité de la barrière épithéliale et générant des modifications de la matrice extracellulaire (exsudat fibrino-hémorragique et œdème). On retrouve également une infiltration tissulaire de cellules immunes ainsi qu'une activation de ces cellules immunes avec une libération de cytokines, de médiateurs pro-inflammatoires et de facteurs de croissance (8,11,42).

4.2.3. Stress oxydant

Dans l'asthme, il existe une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, de facteurs pro-oxydants ainsi qu'un déséquilibre de la balance oxydant-antioxydant. Ces phénomènes ont été bien décrits au niveau bronchique sur modèle murin et humain mais il existe encore peu de données concernant le stress oxydant systémique dans l'asthme (43,44). La majoration du stress oxydant semble être une conséquence de l'inflammation liée à une exposition aux BPM, notamment aux persulfates, et aux irritants bronchiques plutôt que la cause de cette inflammation (45). Il se forme alors un cercle vicieux car une augmentation importante du stress oxydant induit une aggravation de l'inflammation bronchique (46,47). La pollution, les particules diesel, le tabac, certains toxiques et certaines expositions professionnelles aggravent le stress oxydant local (23).

4.2.4. Inflammation neurogène

Au niveau des voies aériennes s'enchevêtrent des fibres neuronales dont certaines pénètrent la membrane basale et arrivent au contact des cellules épithéliales respiratoires (48). Ces fibres reconnaissent des signaux externes par le biais de récepteurs spécifiques (TRP Channel),

conduisant à la sécrétion de facteurs pro-inflammatoires et à une bronchoconstriction (49).

TRPA1 est un récepteur neuronal qui reconnaît une grande variété de stimuli nocifs dont des allergènes professionnels, des irritants environnementaux (tabac, pollution, chlore) et des composants endogènes (espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, dérivés de l'acide arachidonique) (23).

Il existe un « cross-talk » entre le système nerveux et les cellules immunes locales, notamment par les « epithelial-derived enzyme neutral endopeptidase » (NEP), qui décomposent les neuropeptides pro-inflammatoires (50). L'activité de la NEP épithéliale peut être influencée par des expositions professionnelles et environnementales (51,52).

4.3. Génétique

Des gènes de susceptibilité sont impliqués dans l'AP dont les principaux peuvent être catégorisés de la manière suivante (23,53,54) :

- Les gènes HLA de classe II qui sont associés à l'immunorégulation et à l'immunité innée.
- Les gènes impliqués dans l'inflammation de type Th2. Ces gènes peuvent être impliqués dans la différenciation ou la fonction effectrice cellulaire.
- Les gènes des enzymes anti-oxydantes. Les gènes majeurs du système antioxydant sont ceux codant la « NADPH-déhydrogénase », la « glutathion S-transférase », « l'hème-oxygénase 1 », la catalase et la « superoxyde dismutase ».
- Les gènes associés à la fonction épithéliale, comme les gènes des caténines, et à l'immunité muqueuse ainsi que ceux associés aux fonctions bronchique et pulmonaire (remodelage bronchique, sévérité de la maladie) (11,55).

Les interactions gène-gène et gène-environnement semblent jouer un rôle important (8,53).

4.4. Facteurs associés

Il existe des interactions entre l'inflammation liée à l'allergène et celle liée aux autres stimuli tels que la pollution, les composés organiques volatils, le dioxyde d'azote ou de soufre, le chlore, les particules diesel ou le tabac (7). Des facteurs physiques tels que l'air froid, l'air

sec, l'exercice physique et les infections respiratoires aiguës et chroniques (fongiques, virales ou bactériennes) peuvent également majorer la réponse inflammatoire (1,7). Des études sur modèle animal montrent que l'exposition à ces facteurs associés majore la réponse inflammatoire liée à l'allergène et semble induire une aggravation des symptômes d'asthme (56–58).

Cf. Annexe 3 : Synthèse de la physiopathologie de l'asthme Th2 et non Th2.

4.5. Cas particulier de l'AP lié à la farine et aux persulfates

4.5.1. AP lié à la farine

L'AP du boulanger est essentiellement lié à l'inhalation de protéines végétales mais également aux additifs, aux améliorants et aux contaminants de la farine. Chez le boulanger, l'AP semble être lié à une inflammation de type Th2 IgE-médiée impliquant une sensibilisation immune (59–61). Le rôle des IgG-4 est encore incompris mais ne semble pas être un facteur protecteur de sensibilisation ou d'inflammation IgE-induite (61). L'élévation des IgE spécifiques à la farine semble être associée à un asthme mais également à une rhinite, une conjonctivite et une dermatite allergique (59).

Dans les expectorations induites de boulangers présentant un AP reproduit par un test de provocation bronchique spécifique à l'allergène, on retrouvait une majoration du nombre de PNE à la phase aiguë et à la phase tardive de la réponse bronchique spécifique (62,63).

4.5.2. AP lié aux persulfates

Il existe actuellement peu de données publiées concernant la physiopathologie de l'AP lié aux persulfates. La majorité des BPM sont des produits chimiques qui semblent être à l'origine d'une réaction immunologique non IgE-médiée et d'une réaction irritative propre au produit (45,53,64,65). Les mécanismes immunologiques sont encore incompris. Très peu de BPM semblent induire des asthmes IgE-médiés (2).

La pathogénie de l'asthme professionnel lié aux persulfates alcalins est encore incertaine et divers mécanismes physiopathologiques sont évoqués pour ces molécules. Plusieurs caractéristiques suggèrent un mécanisme immuno-allergique telles que l'existence d'un temps

de latence entre le début de l'exposition et l'apparition des symptômes, et la notion de susceptibilité individuelle (66). Toutefois, peu d'études font état d'une sensibilisation IgE-dépendante et, chez les sujets atteints la positivité des tests cutanés à lecture immédiate est inconstante (67,68). D'autre part, sur modèle animal expérimental il a été mis en évidence qu'une exposition aiguë aux persulfates entraînait une hyperréactivité bronchique non spécifique, résultat qui allait dans le sens d'un mécanisme irritatif (68–70).

Au niveau bronchique on observait le plus souvent une infiltration neutrophilique prédominante et précoce (4 heures après l'exposition et pour une durée de 24 heures) puis une hyperréactivité bronchique (68). Dans certains cas l'infiltration éosinophilique était majoritaire. Les études retrouvaient également une légère augmentation des IgE sériques et une majoration progressive et tardive des IgG (64,69). Le rôle des IgG-4 est encore incompris.

5. Prise en charge diagnostique

5.1. Interrogatoire détaillé

La première partie du diagnostic positif et étiologique repose sur une prise en charge en centre spécialisé avec un interrogatoire détaillé et un examen physique ciblé et précis (71).

L'interrogatoire doit porter une attention particulière à l'exposition allergénique ainsi qu'aux produits chimiques utilisés sur le lieu de travail et à domicile. Le type et le nombre d'HPM et de BPM utilisés doit être consigné sur une liste détaillée, avec la fréquence et la durée d'exposition, le type de tâches réalisées, la durée et l'exposition liée aux emplois précédents (4,72).

La symptomatologie doit être associée au temps de travail avec la mise en évidence d'une unité de lieu et de temps, c'est-à-dire avec la recherche d'une aggravation au travail avec ou sans période de latence et d'une amélioration durant les vacances. Initialement la symptomatologie peut également être améliorée les week-ends (72,73). L'utilisation de l'« Asthma Quality-of-Life Questionnaire », l'ACQ et l'ACT permet d'estimer le handicap lié à l'asthme dans la vie quotidienne (74).

Il est important d'essayer de différencier un asthme *de novo* lié au travail d'un asthme préexistant ou coexistant exacerbé par le travail (4,7,42).

5.2. Examen physique

L'examen physique suit le même schéma que celui de n'importe quel patient asthmatique, avec la recherche de signes cliniques de gravité et de bruits auscultatoires anormaux. Les épisodes de sifflements, la dyspnée d'effort et de repos, l'oppression thoracique et la toux doivent être recherchés (8). Un examen cutané, rhinologique et ophtalmologique complet doit être pratiqué. L'exposition à la farine peut induire une rhinite, une conjonctivite, une dermite et un asthme. L'exposition aux persulfates peut causer une symptomatologie dermatologique (dermite de contact, dermite irritative, eczéma de contact par hypersensibilité retardée, urticaire de contact), des symptômes respiratoires, une rhinite et parfois des anaphylaxies sévères (45). Le DEP doit être évalué.

5.3. Examens complémentaires

Des recommandations de prise en charge diagnostique sont disponibles pour l'asthme professionnel, cependant aucune n'est spécifique aux boulangers ou aux coiffeurs (72,75,76).

5.3.1. Épreuves fonctionnelles respiratoires

Les EFR réalisées avec un test de réversibilité aux bêta-2-mimétiques de courte durée d'action permettent le diagnostic d'un trouble ventilatoire obstructif (coefficient de Tiffeneau < 70%), de diagnostiquer une obstruction bronchique fixée (VEMS < 80%) ainsi qu'une distension thoracique (CPT > 120%). La mesure du DEP doit comprendre 4 mesures par jour et doit être réalisée en présence du médecin, à domicile, sur le lieu de travail durant l'exposition et en dehors des périodes de travail (week-ends et vacances) en prenant en compte une possible période de latence (4,77). Certaines mesures peuvent être difficiles à mettre en place sur le lieu de travail, comme la spirométrie car elle nécessite l'aide d'un technicien afin d'assurer une reproductibilité technique (72).

Un test de provocation non spécifique à la métacholine doit également être réalisé afin de rechercher une hyperréactivité bronchique non spécifique (72). Il est important de le réaliser en période de travail en comparaison avec une période de congés d'au moins dix jours. Le test de provocation non spécifique est considéré positif si la chute du VEMS se produit à deux doses doublantes en comparaison au test réalisé en période de congés (78).

5.3.2. Tests immunologiques et évaluation de l'inflammation

Les tests immunologiques comprennent les prick-tests et le dosage des IgE spécifiques (42,66).

Les prick-tests à lecture immédiate sont réalisés pour les pneumallergènes communs, les trophallergènes communs et les allergènes spécifiques retrouvés sur le lieu de travail à l'aide d'extraits commerciaux, associés dans la plupart des cas à des tests réalistes à la farine native et aux céréales pour les boulangers.

Les IgE spécifiques représentent également une aide au diagnostic en particulier pour les boulangers (79). Notons que la recherche d'IgE spécifiques recombinants pour la farine est encore controversée et que, chez les coiffeurs, les prick-tests et la recherche d'IgE spécifiques sont le plus souvent négatifs (66).

La mesure du FeNO et le comptage cellulaire au niveau des expectorations induites permettent d'apprécier l'inflammation bronchique et sa sévérité (63,72,80). Le bilan biologique sanguin permet une évaluation de l'inflammation systémique avec la recherche d'une majoration des PNE et des PNN.

5.3.3. Test de provocation bronchique spécifique

Le test de provocation bronchique spécifique tient une place importante pour poser le diagnostic d'asthme professionnel, mais il doit être réalisé dans un centre expert (81,82). Il s'agit du « Gold Standard » pour le diagnostic d'AP, la détermination de l'agent causal et le diagnostic différentiel entre un AP et un asthme exacerbé par le travail (81,83). Le test d'exposition spécifique est positif lorsqu'il induit une chute du VEMS ($\geq 20\%$ dans les 30 minutes ou $> 15\%$ jusqu'à 12h après le test), ou une modification de plus d'une dose doublante de métacholine 24h après l'exposition, ou une majoration du FeNO ≥ 17 ppb 24h après l'exposition, ou une majoration des PNE $> 3\%$ dans l'expectoration induite 24h après l'exposition (78,81). En pratique le TPB est réalisé à la suite des examens cités plus haut. Les patients ayant un test de provocation spécifique positif présentent, le plus souvent, une hyperréactivité bronchique importante et un asthme plus sévère que les patients ayant un test de provocation spécifique négatif (84).

5.3.4. Autres examens complémentaires

D'autres examens sont nécessaires au diagnostic positif d'AP tel que l'analyse du gaz du sang à la recherche d'une hypoxémie ou d'une hyperventilation. La radiographie thoracique recherchera des signes de distension thoracique et permettra l'élimination de diagnostics différentiels.

Cf. Annexe 4 : Examens diagnostiques de l'AP.

6. Prise en charge thérapeutique

6.1. Traitement pharmacologique

Le traitement de l'AP et de l'asthme exacerbé par le travail est similaire à celui de l'asthme non professionnel, avec l'indication d'un traitement inhalé optimal selon les recommandations GINA et une éviction allergénique appropriée (42,74,75). Plusieurs études se sont intéressées aux anti-IgE dans comme traitement de l'AP, notamment chez les boulangers. Dans ces études, le traitement par Omalizumab[®] permettait une épargne en corticoïdes oraux ou inhalés et les patients présentaient un taux d'exacerbations abaissé (85–88).

Cf. Annexe 5 : Recommandations GINA 2019 pour le traitement de l'asthme.

6.2. Mesures associées

6.2.1. Prévention primaire et secondaire

Les interventions sur le lieu de travail sont importantes en prévention primaire d'exposition professionnelle à la farine et aux persulfates (89–91). Les mesures de prévention primaire incluent le port de gants adaptés, le lavage des mains, une hygiène appropriée du lieu de travail et l'évitement des sprays et des vaporisateurs pour les coiffeurs (5). Le port de masques protecteurs de type FFP1 est plus difficile à mettre en place. Il est crucial d'avoir une ventilation appropriée du local par l'ouverture de plusieurs fenêtres avec une circulation d'air et une ventilation mécanique interne au bâtiment (92,93).

Les produits chimiques dangereux contenant des persulfates et les produits ménagers contenant des ammoniums quaternaires doivent être étiquetés. Les employés doivent bénéficier de formations et d'une éducation spécifique à l'utilisation des différents produits à risque d'irritation ou de sensibilisation (10,78). Des mesures quantitatives d'agents sensibilisants et irritants doivent également être mises en place et surveillées par le médecin du travail (5,8).

La prévention secondaire consiste en un diagnostic précoce chez les employés à risque exposés à des agents sensibilisants ou irritants sur le lieu de travail (24,94).

6.2.2. Prévention tertiaire

La prévention tertiaire consiste en une prise en charge thérapeutique optimale des patients et en l'éviction des agents sensibilisants ou irritants sur le lieu de travail (24). Un diagnostic et une éviction totale précoces des allergènes imputables sont des mesures importantes de la prise en charge médicale même si à ce jour le bénéfice de l'éviction totale est controversé (68,95). Dans la plupart des cas, la prise en charge nécessite un reclassement professionnel ou un changement de carrière. Si l'éviction n'est pas envisageable, il existe une nécessité d'aménagement de poste afin de limiter au maximum l'exposition professionnelle (7,61) et un suivi médical rigoureux par le médecin du travail, le médecin traitant et le pneumologue. La symptomatologie respiratoire et les dommages des voies aériennes peuvent subsister plusieurs années après l'éviction (24,95).

L'une des principales limitations de la prise en charge de l'AP chez les boulangers et les coiffeurs est le risque de perte d'emploi ou l'impossibilité de quitter leur propre entreprise (24). Les conséquences de la perte d'emploi et l'appartenance à un milieu socio-économique modeste font partie des raisons pour lesquelles l'AP est sous-diagnostiqué dans ces milieux (91,96).

DEUXIÈME PARTIE :
ARTICLE ORIGINAL

INTRODUCTION

L'asthme professionnel (AP) est défini comme un syndrome inflammatoire obstructif réversible des voies aériennes variable au cours du temps et associé à une hyperréactivité bronchique non spécifique dont l'origine est attribuée à une substance de l'environnement de travail et plus particulièrement à un agent causal spécifique (4). A ce jour, plus de 400 agents liés au travail susceptibles d'induire un AP sont répertoriés (14). L'exposition professionnelle peut causer un asthme *de novo* ou exacerber un asthme préexistant (3). Il s'agit d'une pathologie fréquente mais sous-diagnostiquée touchant 10% à 25% de la population selon les pays avec une incidence de 250 à 300 cas par million de personnes par an (12,13).

L'inhalation d'allergènes sur le lieu de travail peut induire un AP chez certains sujets exposés. Les agents responsables de ces AP peuvent être classés en agents de haut poids moléculaire (HPM) ou de bas poids moléculaires (BPM) (22). Les HPM sont des protéines ou des glycoprotéines d'origine animale, végétale ou microbienne. Les BPM sont en général des substances chimiques (23). Les mécanismes physiopathologiques de l'AP lié aux HPM et de l'AP lié aux BPM sont encore incompris. Il semblerait que l'AP induit par les HPM implique un mécanisme IgE-médié tandis que l'AP lié aux BPM mette en jeu des mécanismes inflammatoires non-IgE médiés et des mécanismes irritatifs (2,24). Dans les deux cas on retrouve une infiltration cellulaire bronchique de type éosinophilique, neutrophilique, ou les deux (24).

À ce jour, dans l'AP peu de d'études se sont intéressées aux mécanismes cellulaires et moléculaires mis en jeu lors des réactions bronchiques consécutives à l'exposition à des agents de HPM ou de BPM.

L'objectif principal de notre étude est d'analyser et de comparer les mécanismes physiopathologiques (Th2 ou non Th2) de deux types d'AP, l'AP lié à la farine (molécules de HPM) et l'AP lié aux persulfates (molécules de BPM), lors de tests de provocation bronchique (TPB) spécifiques. L'objectif secondaire de l'étude est de comparer la réponse clinique dans l'AP lié à la farine et l'AP lié aux persulfates et notamment la fréquence et l'intensité de la réponse bronchique immédiate et de la réponse retardée.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Notre étude était conduite du 15/02/2012 au 31/10/2018 dans le Service de Pneumologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Elle a été approuvée par le comité de protection des personnes le 10 janvier 2012 et par l'ANSM le 22 février 2012. Chaque patient a reçu une information orale et écrite claire, loyale, appropriée et a signé un consentement éclairé.

Population

Les patients inclus dans notre étude étaient âgés de 18 à 55 ans et présentaient un AP intermittent, persistant léger ou persistant modéré. L'AP était défini comme un asthme *de novo* induit par un allergène lié travail.

Pour l'AP lié à la farine, les patients étaient inclus en cas de présence d'une histoire clinique évocatrice, d'un test cutané positif à la farine de blé (>3 mm par rapport au témoin négatif en utilisant le produit natif ou un extrait commercial du laboratoire Stallergènes®) et/ou des IgE spécifiques positives vis à vis de la farine de blé (>0,1 kU/l, Laboratoire Phadia®). Ils bénéficiaient également de tests cutanés vis-à-vis d'autres farines (seigle, orge), d'acariens de stockage et de l' α -amylase.

Pour les AP liés aux persulfates, les patients étaient sélectionnés selon une histoire clinique évocatrice.

De façon à pouvoir déterminer la présence d'un terrain atopique, tous les patients bénéficiaient de tests cutanés aux pneumallergènes communs (laboratoire Stallergènes®), dont le critère de positivité était un diamètre moyen de papule >3 mm par rapport au témoin négatif.

Les symptômes de rhinite et de conjonctivite au travail étaient également colligés.

Cf. Annexe 6 : Critères d'exclusion.

Tests d'exposition à l'allergène professionnel ou au placebo

Mode d'exposition

Les patients étaient sélectionnés dans l'Unité d'Allergologie du Service de Pneumologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Les tests d'exposition ont été effectués en suivant les recommandations européennes (81). Chaque patient a été exposé, après randomisation, en double aveugle et en « cross over » à l'allergène professionnel ou au placebo selon une procédure standardisée dans une cabine de 9 m³ avec un taux de renouvellement d'air variant entre 170 m³/h et 470 m³/h. Le test d'exposition spécifique durait au maximum 2h et les patients restaient perfusés et sous surveillance médicale stricte pendant l'exposition et jusqu'à 6 heures après la dernière dose du TPB. Un examen clinique et une spirométrie (CareFusion MicroLoop Spirometer[®]) étaient réalisés toutes les heures et en cas d'apparition d'une symptomatologie respiratoire.

Test d'exposition à la farine

Les patients boulangers étaient exposés, selon un protocole standardisé, à 1kg de la farine pour laquelle ils présentaient des symptômes respiratoires au travail. L'exposition consistait à manipuler la farine de manière à ce que les molécules se dispersent dans l'air. Le patient était exposé durant deux minutes puis sortait de la cabine pour une pause de 10 minutes avec un examen clinique et la réalisation d'une spirométrie au début et à la fin de ces 10 minutes. Les expositions suivantes duraient 4 minutes, 8 minutes, 16 minutes, 32 minutes puis 64 minutes, à chaque fois entrecoupées d'une pause de 10 minutes comparable à celle décrite précédemment. Le placebo utilisé pour le deuxième TPB était du lactose monohydrate (préparation standardisée à la pharmacie du CHU de Strasbourg).

Test d'exposition aux persulfates

Les patients coiffeurs étaient exposés à une poudre décolorante contenant des persulfates d'ammonium, de potassium et de sodium à mélanger avec une crème oxydante (peroxyde d'hydrogène 40 volumes 12%). Le protocole d'exposition était similaire à celui des patients boulangers hormis pour la manipulation qui consistait à mélanger les deux produits lors des deux premières minutes puis à l'application sur les cheveux d'un mannequin de coiffure en

plastique (quarts de têtes) à chaque exposition suivante. Le placebo était un mélange de crème de riz (Bjorg[®]) mélangée à du lactose monohydrate (préparation standardisée à la pharmacie du CHU de Strasbourg).

Conditions de réalisation des examens paracliniques

L'évaluation du NO exhalé était réalisée conformément aux recommandations de l'American Thoracic Society (97) à l'aide de l'appareil NObreath (Bedfont Scientific Ltd[®]). La mesure était réalisée par une technicienne initiée et nécessitait 3 essais dont la valeur la plus élevée était conservée.

L'augmentation des doses de métacholine lors du TPBNS était réalisée selon la procédure décrite par Coates et al. (98) à l'aide du système de provocation PROV04[®] et du spiromètre automatisé Micro 5000 (Medisoft[®]). Le TPBNS débutait à la dose de 25µg avec une augmentation progressive d'une dose doublante toutes 2 minutes (50µg, 100µg, 200µg, 400µg, 800µg, 1600µg, 2400µg puis 3200µg). Le PD20 représentait la dose cumulée ayant provoqué une chute $\geq 20\%$ du VEMS et signalait la positivité du TPBNS à la métacholine.

Le protocole de recueil et d'analyse des expectorations induites se basait sur les recommandations de l'ERS (99) et les valeurs seuil du compte cellulaire utilisées étaient celles définies par Gibson (100). La production de l'expectoration était stimulée par l'inhalation d'un liquide salé hypertonique à des concentrations croissantes de 3%, 4% puis 5%. Cette technique permettait aux patients incapables de produire une expectoration spontanée d'activer un réflexe de toux et améliorait la clairance muco-ciliaire.

Chronologie des évaluations

Pour chaque test d'exposition spécifique au produit actif et au placebo nous avons réalisé un examen clinique, une mesure du NO exhalé, une expectoration induite ainsi qu'une prise de sang avant et 3h après le test. Le patient était revu 24h après le TBP pour un examen clinique, une mesure du NO exhalé, une expectoration induite, une prise de sang et un TPBNS à la métacholine si le patient n'avait pas présenté de réaction immédiate ou retardée lors du TPB spécifique. Une prise de sang était réalisée avant, 3h après ainsi que 24h après chaque TPB

pour une conservation à -80°C du sérum et du culot de lymphocytes et monocytes (PBMC) et des granuleux. Les TPB étaient séparés d'un mois au minimum.

Cf. Annexe 7 : Tableau I : Calendrier des visites.

Paramètres d'évaluation de la réponse bronchique à l'allergène et critères de positivité du TPB

Plusieurs critères ont servi à l'évaluation de la réponse bronchique immédiate (< 30min) ou retardée (>3h) à l'allergène ou au placebo. Un seul des critères suivants suffisait à définir un TPB spécifique positif, à l'exception des signes cliniques qui devaient être associés à l'un des autres critères (81).

Les signes cliniques d'évaluation de la réponse bronchique à l'allergène étaient : une dyspnée évaluée par l'échelle analogique de Borg et une symptomatologie respiratoire évaluée par la dyspnée sur une échelle de 0 à 3, la toux évaluée sur une échelle de 0 à 3, l'apparition de sibilances ou la modification de l'intensité du murmure vésiculaire à l'auscultation pulmonaire. Indépendamment du diagnostic d'AP, nous avons également évalué l'apparition ou l'aggravation de symptômes de rhinite (majoration du score de Lebel de 5 points dans les 3h suivant l'exposition) et de conjonctivite (modification du score de TOSS dans les 3h suivant l'exposition).

Le VEMS et la courbe débit-volume étaient évalués en fonction du temps. Une réponse bronchique immédiate était obtenue si l'on constatait une chute du VEMS $\geq 20\%$ par rapport à la valeur de base pendant et dans les 30 minutes suivant l'exposition. Son apparition nous faisait arrêter la procédure. La réponse bronchique retardée était définie comme une chute du VEMS $> 15\%$ entre 3 et 12 heures après la fin de l'exposition.

En cas d'absence de réponse immédiate ou retardée lors du test d'exposition à l'allergène professionnel ou au placebo, un *TPBNS à la métacholine* était réalisé 24h après la fin de l'exposition. Une modification d'au moins deux doses doublantes de métacholine 24h après le TPB, en comparaison à la valeur avant le TPB, constituait un critère de positivité.

Une élévation ≥ 17 ppb du NO exhalé 24h après le TPB spécifique à l'allergène professionnel ou au placebo était un critère de positivité du TPB (101).

L'augmentation > 3 % de la quantité de PNE au niveau de l'expectoration induite 24h après le TPB à l'allergène ou au placebo, en comparaison avec la valeur avant le TPB, constituait un critère de positivité.

Étude des voies inflammatoires de l'AP

Cytométrie en flux (102)

La caractérisation des cytokines de différentes voies inflammatoires était réalisée par cytométrie en flux sur billes magnétiques (BD™ Cytometric Bead Array) sur FACS Aria II®. Cette méthode permettait une mesure quantitative simultanée de plusieurs cytokines dans nos échantillons. Les valeurs de fluorescence étaient comparées aux valeurs de la gamme étalon. Les données étaient ensuite analysées à l'aide du logiciel FCAP BD Biosciences®. Les différentes voies inflammatoires testées étaient : l'inflammation globale (IL-6), la voie Th1 (IL-8, IL-12, IFN- γ), la voie Th2 (IL-4, IL-5, IL-13), la voie Th17 (IL-17) et la voie Treg (IL-10).

Cf. Annexe 8 : Principes de la cytométrie en flux.

Méthode ELISA simplex et multiplex (103)

Les chémokines et alarmines étaient analysées par technique ELISA simplex pour RANTES et ELISA biplex pour l'IL-33 et TSLP à l'aide de billes magnétiques (Invitrogen ProcartaPlex Multiplex Immunoassay Thermofisher®).

Cf. Annexe 9 : Principes de l'ELISA et de l'ELISA Multiplex.

Analyse des transcrits au niveau des culots cellulaires sanguins et d'expectoration (104,105)

L'analyse des transcrits dans les culots cellulaires sanguins et d'expectoration était réalisée par méthode « QuantiGene Plex Assay » (QuantiGene Plex Multiplex Gene Expression Assay, Thermofisher®). Cette méthode combinait le signal d'amplification de l'ADN branché (bDNA) et la technique des billes magnétiques (xMAP®), ce qui permettait la détection et la quantification de multiples ARN de façon simultanée. Les transcrits des différentes voies inflammatoires testées étaient : l'inflammation globale (IL-6), les chémokines et alarmines (RANTES, TSLP, IL-33), la voie Th1 (IL-8, IL-12, IFN- γ , Tbet), la voie Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, GATA-3), la voie Th17 (IL-17, ROR γ T), la voie Treg (IL-10, Foxp3), l'ECP (eosinophil cationic protein).

Cf. Annexe 10 : Principes de l'analyse des transcrits par « QuantiGene Plex Assay ».

Critères de jugement principal et secondaires

Le critère d'évaluation principal de notre étude était la caractérisation des mécanismes physiopathologiques et des phénotypes de l'inflammation bronchique et sanguine chez les patients boulangers et coiffeurs au décours d'un TPB spécifique. Les paramètres étudiés étaient le NO exhalé, la numération des PNE et des PNN (sang et expectorations induites), le profil cytokinique au niveau du sérum et la quantification des transcrits cellulaires au niveau des PBMC.

Les critères de jugement secondaires étaient des critères cliniques et spirométriques :

- Évaluation de la réponse bronchique immédiate,
- Évaluation de la réponse bronchique retardée,
- Mesure de la réponse clinique respiratoire, rhinologique et ophtalmologique par des scores cliniques.

Analyse statistique

Les analyses statistiques étaient réalisées à l'aide du logiciel R (R Software[®], The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Les variables continues et catégorielles étaient présentées respectivement en moyennes \pm écart-type (« Standard Deviation ») et en pourcentages. Les comparaisons des variables continues étaient effectuées à l'aide d'un « test t » de Student et les comparaisons des variables catégorielles étaient réalisées à l'aide d'un « test de Chi² ». Les différences cliniques et paracliniques entre les groupes étaient estimées à l'aide d'une variation de moyenne de pente entre T0 et T3h et/ou T0 et T24h appelées contraste et présentées respectivement sous la forme d'intervalles T0-T3 et T0-T24. La comparaison des données expérimentales dans les deux groupes était réalisée par un modèle de régression linéaire pour T3h et T24h en comparaison à la valeur à T0. La significativité statistique était exprimée sous forme * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$), *** ($p < 0,001$). Le risque α était de 5%.

RÉSULTATS

Population

17 patients boulangers et 9 patients coiffeurs avec un diagnostic d'AP, âgés de 18 à 55 ans (âge moyen $32,47 \pm 9,34$ et $31,00 \pm 11,90$ ans respectivement), étaient inclus dans notre étude. Il s'agissait d'une étude mono-centrique prospective contrôlée, comparative et randomisée en double aveugle. Il n'y avait pas d'effet ordre des TPB sur nos résultats.

Nos deux groupes étaient comparables. Il existait une différence statistiquement significative sur les valeurs de FeNO initiales ($p = 0,006^{**}$). Les patients boulangers avaient des valeurs de FeNO basales plus élevées que les patients coiffeurs (en moyenne $39,19 \pm 28,29$ et $13,80 \pm 7,53$ ppb respectivement). Les boulangers présentaient une hyperréactivité bronchique non spécifique plus importante que les coiffeurs. En effet, la dose cumulée de métacholine était également significativement plus faible chez les patients boulangers que chez les patients coiffeurs (en moyenne $284,56 \pm 391,65$ et $1744,44 \pm 1112,55$ μg respectivement) ($p = 0,004^{**}$).

Cf. Annexe 11 : Diagramme des flux.

Cf. Annexe 12 : Tableau II : Caractéristiques de la population étudiée à T0.

Cf. Annexe 13 : Différences entre les groupes.

Positivité du TPB à l'allergène professionnel

47% des patients boulangers, soit 8 patients sur 17, et 44% des patients coiffeurs, soit 4 patients sur 9, avaient un test d'exposition spécifique à l'allergène professionnel positif.

Les critères de positivité sont détaillés ci-après.

Critères cliniques

Tous les patients boulangers avec un TPB actif positif avaient une aggravation du score des symptômes respiratoires et du score de dyspnée de Borg 3h après le TPB actif. Chez les patients coiffeurs avec un TPB actif aux persulfates positif seuls 50% avaient une aggravation du score des symptômes respiratoires et du score de dyspnée de Borg 3h après le TPB actif. Aucun patient exposé au placebo ou avec un TPB actif négatif n'avait de majoration significative de ces scores.

75% des patients exposés à la farine avec un TPB à l'allergène positif, soit 6 patients sur 8, avaient une augmentation significative du score de Lebel 3h après le TPB actif. L'analyse de tous les boulangers montrait que 52% des patients exposés à la farine, soit 9 patients sur 17, avaient une positivité du score de Lebel, que leur TPB actif soit positif ou non.

Chez les patients coiffeurs un seul patient avec un TPB à l'allergène positif avait une augmentation significative du score de Lebel 3h après le TPB actif. On notait également un score de rhinite positif chez un autre patient 3h après un TPB à l'allergène négatif.

Critères paracliniques

La positivité du test d'exposition spécifique s'est traduite par une *réaction immédiate* chez tous les patients boulangers et chez 25% des patients coiffeurs.

Une *modification de deux doses doublantes de métacholine 24h après le TPB actif* était observée chez 75% des patients coiffeurs. Ce test n'était pas réalisé chez les patients boulangers exposés à la farine car tous les patients avec un TPB actif positif avaient une réponse bronchique immédiate.

Une élévation significative de la valeur du FeNO 24h après le test d'exposition spécifique était constatée chez 38% des patients boulangers et seulement chez un patient coiffeur. 24h après le TPB actif, une augmentation des PNE >3% au niveau des expectorations induites était retrouvée chez 25% des patients boulangers et chez aucun patient coiffeur.

Aucun patient exposé au placebo n'avait de variation significative de ces paramètres.

Cf. Annexe 14 : Positivité du test d'exposition spécifique à l'allergène professionnel.

Comparaisons des données cliniques chez les patients avec un TPB actif positif

Ici nous exposons les variations des données cliniques chez les patients avec un TPB actif positif, car chez les patients avec un TPB actif négatif toutes ces données restaient stables.

Chez les patients boulangers on notait une tendance à l'augmentation du score de Borg et du score des symptômes respiratoires 3h après le TPB actif, retrouvée dans une moindre mesure chez les coiffeurs. Ces variations du score de Borg étaient statistiquement non significatives dans l'intervalle T0-T3 par comparaison au TPB placebo ($p=0,65$ et $p=0,99$ respectivement chez les boulangers et les coiffeurs). Dans les deux groupes l'élévation du score des symptômes respiratoires était statistiquement non significative dans les intervalles T0-T3 et T0-T24.

En ce qui concerne la rhinite, aucune modification significative n'a été notée dans l'intervalle T0-T3 ($p=0,97$ et $p=1,00$ respectivement chez les boulangers et les coiffeurs) ou T0-T24 ($p=0,71$ et $p=0,92$ respectivement chez les boulangers et les coiffeurs). Cependant, dans les deux groupes on observait une tendance à l'augmentation du score de Lebel 3h après le test d'exposition spécifique.

Le score de TOSS ne permettait pas la réalisation d'une modélisation statistique. En effet, aucun patient n'avait de score de TOSS positif (≥ 5) avant ou après le TPB actif.

Cf. Annexe 15 : Variation du score de Borg et du score de Lebel.

Comparaisons des données paracliniques chez les patients avec un TPB actif positif

Ici nous détaillons les variations paracliniques chez les patients avec un TPB actif positif. Ces données restaient stables chez les patients avec un TPB actif négatif.

Variation du NO exhalé

Chez les patients boulangers et coiffeurs il n'y avait pas de différence significative au niveau de la pente de variation du FeNO dans les intervalles T0-T3 et T0-T24 en comparaison avec les données du TPB placebo ($p=1,00$ pour T0-T3 et T0-T24 chez les boulangers, $p=1,00$ pour T0-T3 et T0-T24 chez les coiffeurs).

Variation du nombre de PNE et PNN dans l'expectoration induite

Nous n'avons pas observé de variation significative de la pente de majoration des PNE dans l'intervalle T0-T24 en comparant le TPB actif et le TPB placebo chez les patients boulangers et coiffeurs ($p=0,99$ dans les deux groupes). De la même façon aucune variation significative n'a été mise en évidence pour les PNN ($p=0,87$ et $p=1,00$ respectivement chez les boulangers et les coiffeurs).

Cf. Annexe 16 : Variation des PNE et des PNN au niveau des expectorations.

Variation du nombre de PNE et PNN sanguins

Chez les patients boulangers il n'y avait pas de différence statistiquement significative au niveau de la pente d'augmentation des PNE sanguins dans les intervalles T0-T3 et T0-T24 en comparaison avec le TPB placebo ($p=1,00$ et $p=0,99$ respectivement pour T0-T3 et T0-T24). De la même façon, il n'y avait pas de différence au niveau de la pente d'augmentation des PNN sanguins dans les intervalles T0-T3 et T0-T24 en comparaison au TPB placebo ($p=1,00$ pour T0-T3 et T0-T24).

Chez les patients coiffeurs nous n'avons pas observé de différence significative au niveau de la pente d'augmentation des PNE sanguins dans les intervalles T0-T3 et T0-T24 en comparaison avec le placebo ($p=1,00$ et $p=0,96$ respectivement pour T0-T3 et T0-T24). De la même façon, chez les patients coiffeurs il n'y avait pas de différence au niveau de la pente d'augmentation des PNN sanguins dans les intervalles T0-T3 et T0-T24 en comparaison avec le TPB placebo ($p=1,00$ et $p=0,98$ respectivement pour T0-T3 et T0-T24). On notait cependant une tendance à l'augmentation des PNN dans l'intervalle T0-T3 qui n'était statistiquement pas significative (en moyenne en Giga/L $3,82 \pm 0,72$ à T0, $5,30 \pm 1,26$ à T3 et $3,58 \pm 0,69$ à T24).

Cf. Annexe 17 : Variation des PNE et des PNN sanguins.

Résultats expérimentaux

Seuls les échantillons des TPB positifs à l'allergène professionnel étaient analysés.

Étude du profil cytokinique du sérum par cytométrie en flux et méthode ELISA

L'étude du profil cytokinique dans le sérum par cytométrie en flux ou méthode ELISA était réalisée chez les 8 patients boulangers et les 4 patients coiffeurs ayant un TPB actif positif. La majorité des cytokines étudiées n'étaient pas présentes en quantité suffisante dans le sérum à T0, T3 ou T24 pour permettre une modélisation statistique. Seule la chémokine RANTES était présente en quantité suffisante pour permettre une analyse statistique.

Chez les patients boulangers ayant un TPB actif positif il existait une augmentation significative des concentrations sanguines de la chémokine RANTES à T3 par comparaison avec T0 ($p=0,008^{**}$). Cette concentration diminuait à T24 sans variation significative en comparaison avec T0 ($p=0,43$).

Chez les patients coiffeurs on ne retrouvait pas d'augmentation significative des concentrations sanguines de RANTES à T3 ou à T24 pour le TPB actif en comparaison avec la concentration à T0 ($p=0,15$ et $p=0,08$ pour T3 et T24 respectivement). Nous avons cependant noté une tendance à l'augmentation progressive de RANTES à T3 puis à T24.

Cf. Annexe 18 : Variation des concentrations de chémokine RANTES au niveau du sérum.

Analyse des transcrits dans les culots cellulaires sanguins et d'expectoration

Nous détaillerons ici uniquement les résultats des transcrits dans les culots cellulaires de PBMC. Les culots cellulaires d'expectations contenaient des taux de transcrits trop proches du seuil de détection pour permettre une interprétation fiable de leurs variations.

Inflammation non spécifique (IL-6) et alarmines (TSLP, IL-33)

Nous n'observons pas de variation statistiquement significative au niveau des taux de transcrits cellulaires d'IL-6 et d'alarmines de type TSLP ou IL-33 chez les patients boulangers et coiffeurs après le test d'exposition spécifique à l'allergène professionnel.

La chémokine RANTES

L'analyse des transcrits cellulaires de la chémokine RANTES chez les patients boulangers et coiffeurs ne permettait pas la mise en évidence de variations significatives de la quantité de transcrits à T3 ou T24 en comparaison avec T0 ($p=0,89$ et $p=0,38$ respectivement pour T3 et T24 chez les boulangers, $p=0,72$ et $p=0,81$ respectivement pour T3 et T24 chez les coiffeurs). Chez les boulangers on notait une tendance à l'augmentation de la quantité de transcrits à T24 et des taux de base plus élevés que chez les coiffeurs mais sans significativité statistique.

Cf. Annexe 19 : Variation de la quantité de transcrits de la chémokine RANTES au niveau des PBMC.

Inflammation de type Th2

L'étude des cytokines de l'inflammation de type Th2 n'a pas montré de variation significative de la quantité de transcrits à T3 ou à T24 chez les patients boulangers et coiffeurs pour l'IL-4 et l'ECP (IL-4 chez les boulangers $p=0,73$ et $p=0,23$ respectivement pour T3 et T24, chez les coiffeurs $p=0,76$ et $p=0,99$ respectivement pour T3 et T24) (ECP chez les boulangers $p=0,67$ et $p=0,91$ respectivement pour T3 et T24, chez les coiffeurs $p=0,60$ et $p=0,58$ respectivement pour T3 et T24). On observait une tendance à l'augmentation progressive jusqu'à T24 des taux d'IL-4 chez les boulangers alors que celle-ci tendait à rester stable chez les coiffeurs. L'ECP diminuait à T3 pour augmenter à nouveau à T24 dans les deux groupes. Les taux d'IL-

5 étaient trop proches du seuil de détection et ne permettaient pas une analyse fiable des résultats pour cette cytokine.

Dans les deux groupes nous avons observé une tendance à l'augmentation de la quantité de transcrits du facteur de transcription GATA-3 à T3 avec une diminution à T24 mais sans variation statistiquement significative en comparaison à T0 (chez les boulangers $p=0,31$ et $p=0,94$ respectivement pour T3 et T24, chez les coiffeurs $p=0,59$ et $p=0,97$ respectivement pour T3 et T24).

Cf. Annexe 20 : Variation de la quantité de transcrits de la voie Th2 au niveau des PBMC.

Inflammation de type Th1

Nous n'avons pas observé de variation significative de la quantité de transcrits à T3 et à T24 chez les patients boulangers et coiffeurs pour l'IL-8, l'IFN- γ et le facteur de transcription Tbet. Cependant, nous notions une tendance à l'augmentation progressive d'IL-8 à T3 puis à T24 chez les coiffeurs qui n'était pas retrouvée chez les boulangers (chez les coiffeurs $p=0,79$ et $p=0,19$ respectivement pour T3 et T24). L'IFN- γ et le facteur de transcription Tbet restaient stables au cours du temps dans les deux groupes.

Cf. Annexe 21 : Variation de la quantité de transcrits de la voie Th1 au niveau des PBMC.

Inflammation de type Th17

Pour l'IL-17 il y avait une diminution significative des quantités de transcrits cellulaires à T3 et à T24 chez les patients coiffeurs en comparaison à T0, diminution également retrouvée chez les patients boulangers mais statistiquement non significative ($p=0,033^*$ et $p=0,031^*$ respectivement pour T3 et T24 chez les patients coiffeurs, $p=0,59$ et $p=0,15$ respectivement pour T3 et T24 chez les patients boulangers).

Nous n'avons pas observé de variation significative de la quantité de transcrits pour le facteur de transcription ROR γ T à T3 et à T24 chez les patients boulangers et coiffeurs (chez les patients boulangers p=0,52 et p=0,87 respectivement pour T3 et T24, chez les patients coiffeurs p=0,65 et p=0,87 respectivement pour T0 et T24).

Cf. Annexe 22 : Variation de la quantité de transcrits de la voie Th17 au niveau des PBMC.

Voie de la régulation immunitaire (voie Treg)

Concernant l'IL-10, cytokine principale de la voie de la tolérance immunitaire, nous avons observé une tendance à l'augmentation à T3 puis une diminution à T24 chez les patients boulangers et une tendance à l'augmentation à T3 restant stable à T24 chez les patients coiffeurs mais sans significativité statistique (chez les patients boulangers p=0,77 et p=0,36 respectivement pour T3 et T24, chez les patients coiffeurs p=0,45 et p=0,45 pour T3 et T24).

Pour le facteur de transcription Foxp3 nous avons observé une augmentation à T3 avec une diminution à T24 chez les patients boulangers et coiffeurs mais les taux de transcrits de Foxp3 étaient présents en quantité plus importante chez les coiffeurs que chez les boulangers. L'augmentation était statistiquement significative à T3 chez les patients coiffeurs (chez les boulangers p=0,72 et p=0,40 respectivement pour T3 et T24, chez les coiffeurs p=0,006** et p=0,16 respectivement pour T3 et T24).

Cf. Annexe 23 : Variation de la quantité de transcrits de la voie Treg au niveau des PBMC.

DISCUSSION

L'asthme est une pathologie fréquente affectant une grande partie de la population mondiale dont des enfants et de jeunes adultes, entraînant d'importants coûts de santé (106). L'impact socio-économique de l'asthme et plus particulièrement de l'AP en fait un problème de santé publique. De nombreuses études se sont intéressées à la physiopathologie de l'asthme de type Th2 et non Th2, mais il y a aujourd'hui encore peu de données concernant la physiopathologie de l'AP (2,107–109). Notre travail se proposait d'étudier les mécanismes physiopathologiques de deux types d'AP : l'AP lié à la farine (molécules de HPM) et l'AP lié aux persulfates (molécules de BPM). Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude

s'intéressant aux variations du taux de cytokines appartenant à des voies inflammatoires différentes après exposition spécifique.

Population étudiée

Les effectifs de notre étude étaient faibles avec 17 patients boulangers dont 8 avec un TPB à la farine positif et 9 patients coiffeurs dont 4 avec un TPB aux persulfates positif.

Nos deux groupes étaient comparables en tous points hormis pour les données de FeNO et de métacholine initiales. Les 17 patients boulangers avaient une FeNO plus élevée et des doses cumulées de métacholine de base plus basses que les 9 patients coiffeurs. Il semblait donc y avoir une inflammation bronchique initiale significativement plus élevée chez les patients boulangers que chez les patients coiffeurs. Ces résultats concordent avec les données de la littérature. Lummus et al. (23) rapportaient que les patients exposés aux molécules de HPM avaient communément une hyperréactivité bronchique plus importante probablement liée à un mécanisme de type Th2 et IgE-médié. Les patients exposés aux molécules de BPM telles que les persulfates auraient probablement un mécanisme inflammatoire non IgE-médié (23). Il y avait plus de femmes chez les patients coiffeurs que chez patients boulangers, mais de façon statistiquement non significative.

Il n'y avait pas de différence concernant les scores cliniques initiaux. Notamment, aucun patient n'avait de symptomatologie respiratoire, rhinologique ou conjonctivale cliniquement significative avant le début des tests. Il n'y avait pas non plus de différence au niveau des granulocytes sanguins ou au niveau des expectorations induites entre nos deux groupes.

Interprétation des résultats

Résultats expérimentaux

Notre étude était une étude princeps dans le Laboratoire d'Allergologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg concernant les techniques de cytométrie en flux sur billes magnétiques et l'étude des transcrits par méthode « QuantiGene Plex Assay ». Toutes les premières manipulations expérimentales réalisées lors de nos travaux étaient mises en place en présence d'un ingénieur ou d'un docteur en sciences expert de la technique. La mise à

disposition du personnel qualifié pour l'apprentissage des méthodes était permise par les laboratoires Thermofisher[®] et BD[™].

Notre travail n'a pas permis la mise en évidence d'une majoration des cytokines sériques pro-inflammatoires chez les patients avec un TPB spécifique à l'allergène positif, hormis pour la chémokine RANTES qui était augmenté de façon statistiquement significative chez les patients boulangers dans l'intervalle T0-T3, et de façon non significative dans l'intervalle T0-T24 chez les patients coiffeurs. L'absence de significativité chez les coiffeurs était probablement liée à une puissance statistique insuffisante due au faible nombre de patients dans ce groupe. Au niveau du sérum, la majorité des cytokines étudiées étaient trop proches du seuil de détection pour être analysées de façon fiable. Il serait intéressant, dans une prochaine étude, d'utiliser des outils plus sensibles pour leur détection.

L'analyse des transcrits au niveau des PBMC nous a permis d'étudier plusieurs voies inflammatoires.

Au niveau de la voie Th2, chez les patients boulangers nous avons observé une tendance à l'augmentation progressive de l'expression des transcrits d'IL-4 jusqu'à T24 qui n'a pas été retrouvée chez les patients coiffeurs, donnée qui pourrait être compatible avec une inflammation de type Th2 chez les boulangers. L'ECP, marqueur de l'activation des PNE, restait stable dans les deux groupes, probablement parce qu'elle est exprimée de façon préférentielle au niveau des PNE. On notait également dans les deux groupes une majoration statistiquement non significative de l'expression du facteur de transcription GATA-3 à T3. La quantité de transcrits de la chémokine RANTES semblait augmenter de façon progressive à T3 puis à T24 surtout chez les boulangers, tandis que les transcrits d'alarmines (IL-33 et TSLP) restaient stables au niveau des PBMC dans les deux groupes. L'une des hypothèses à la majoration de RANTES dans le sérum et au niveau des transcrits cellulaires est que cette cytokine pourrait permettre le « homing » des cellules inflammatoires, notamment les PNE, par une activité de chémoattraction et de modification de la matrice extracellulaire (110). TSLP et l'IL-33 sont probablement exprimés majoritairement dans d'autres types cellulaires tels que les cellules épithéliales (1).

L'expression des transcrits de cytokines de la voie Th1 restait stable chez les boulangers, tandis qu'on observait une tendance à l'élévation progressive des quantités de transcrits d'IL-8 à T3 puis à T24 chez les coiffeurs.

Ces données pourraient aller dans le sens d'une inflammation plutôt de type Th2 chez les patients boulangers et d'une inflammation plus complexe, impliquant possiblement la voie inflammatoire de type Th1 chez les coiffeurs (1).

Pour la voie Th17, dans les deux groupes il y avait une diminution significative de l'expression des transcrits d'IL-17 après le TPB actif à T3 et à T24. Cela pourrait traduire une diminution d'expression de cette voie afin de favoriser la voie T régulatrice (34,36). En parallèle, la quantité de transcrits d'IL-10 et de Foxp3 semble majorée à T3, plaidant pour la mise en place d'une réaction immunitaire régulatrice et protectrice.

Positivité du TPB actif et données cliniques

Les études de Muñoz et Vandenplas (4,72) mettaient en évidence le fait que le TPB spécifique à l'allergène professionnel ne pouvait pas être obligatoire au diagnostic d'AP du fait de la nécessité d'un centre spécialisé pour sa mise en place et de la présence de possibles faux positifs et faux négatifs. Dans ces études on notait une sensibilité de 60% et une spécificité de 82% du test d'exposition spécifique à l'allergène professionnel (4) ainsi qu'un taux de faux négatifs de 20% (72). Dans notre étude 47% des patients boulangers et 44% des patients coiffeurs avaient un TPB actif positif. Ces chiffres étaient légèrement inférieurs aux données de la littérature actuelle (4,81). La réalisation d'un TPB actif contre placebo en double aveugle avait pour but de diminuer le risque de faux positifs.

Chez les patients boulangers tous les sujets ayant un TPB actif positif présentaient une réaction immédiate avec une chute $\geq 20\%$ du VEMS dans les 30 minutes suivant le TPB. On objectivait chez tous ces patients une aggravation de la symptomatologie respiratoire, notamment de la dyspnée, ce qui est compatible avec les données précédentes suggérant une hyperréactivité bronchique accrue. L'aggravation systématique des symptômes de rhinite 3h après le TPB actif est également compatible avec une atteinte conjuguée de la muqueuse des voies aériennes supérieures comme on l'observe souvent dans les maladies allergiques.

Chez les patients coiffeurs avec un TPB actif positif seuls 25% des sujets présentaient une réaction immédiate et 75% avaient une réaction retardée avec une chute de deux doses doublantes de métacholine au TPBNS 24h après le test d'exposition spécifique. Seuls 50% et 25% des coiffeurs présentaient respectivement une aggravation des symptômes respiratoires, notamment une dyspnée, et de la rhinite 3h après l'exposition à l'allergène professionnel.

Aucun patient n'avait de réaction conjonctivale avant ou après le TPB actif et placebo. Chez les boulangers pour qui la réaction nasale est concomitante de la réaction bronchique, cela pourrait s'expliquer par le fait que les réactions conjonctivales auraient pu nécessiter un temps d'exposition plus long car elles sont en général tardives (111).

Données paracliniques

Les données paracliniques de notre étude ont montré une tendance à l'augmentation des PNN sanguins à T3 chez les coiffeurs. Il n'y avait pas de variation significative des valeurs de FeNO et des doses cumulées de métacholine après la réalisation du TPB actif chez les patients boulangers et coiffeurs en comparaison au placebo. Cependant, les patients boulangers avec un TPB actif positif semblaient avoir une hyperréactivité bronchique initiale importante avec des doses cumulées de métacholine basses et un FeNO élevé, ce qui est en accord avec la littérature actuelle (84).

Limites et forces de l'étude

Limites de l'étude

Notre étude présentait certaines limites qui doivent être prises en compte lors de son interprétation, la principale étant liée au faible effectif. Du fait du nombre limité de sujets inclus, la puissance statistique de notre étude était faible, expliquant probablement le faible nombre de différences statistiquement significatives retrouvées. Il est possible que des différences apparaissent dans une étude de plus grande envergure.

De plus, malgré des critères d'inclusion stricts la durée d'arrêt de travail avant les TPB était très variable entre les sujets, allant de 10 jours à 420 jours. Cette différence n'avait pas d'influence statistiquement significative sur nos résultats. Il n'y avait pas non plus de variation de nos résultats en fonction du VEMS de base.

Du fait du milieu de conservation des expectorations contenant du Dithiothreitol, il nous était impossible d'y mesurer l'inflammation bronchique par cytométrie en flux sur billes magnétiques.

En effet, le Dithiothreitol empêchait la dénaturation de l'ARN afin d'en permettre l'analyse mais rendait impossible la réaction enzymatique nécessaire à la détection des autres molécules d'intérêt. La quantité de cellules y était également trop faible pour permettre une mesure fiable de la quantité de transcrits.

Forces de l'étude

Les tests d'exposition spécifiques étaient réalisés au sein du CHU de Strasbourg, centre de référence en AP, de façon reproductible par le même personnel hospitalier à chaque fois (médecins, techniciens et infirmières diplômées d'état). Il s'agissait d'une étude prospective, randomisée et en double aveugle. Le double aveugle était permis par la préparation de l'allergène et du placebo au laboratoire d'allergologie par un personnel dédié.

Tous les patients de notre étude avaient un double contrôle négatif, un TPB placebo et un T0 qui comportait les données cliniques, paracliniques et les échantillons sanguins et d'expectoration avant la réalisation du TPB actif.

Comme nous l'avons détaillé plus haut, la mise en place des expérimentations en laboratoire de recherche était réalisée sous la supervision d'un ingénieur ou d'un docteur en sciences expert de la technique. Un médecin et une technicienne réalisaient toutes les manipulations de façon reproductible. Cela permettait de prévenir les biais liés à la réalisation technique de la partie expérimentale de notre travail. Il y avait un faible nombre de données manquantes et nous disposions pour tous nos patients de la totalité des données cliniques, paracliniques et des échantillons prévus pour les analyses expérimentales en laboratoire.

TROISIÈME PARTIE :
CONCLUSION ET PERSPECTIVES

En conclusion, notre étude n'a pas permis de mettre en évidence des mécanismes physiopathologiques différents dans les deux types d'AP étudiés. Nous avons observé une augmentation de la chémokine RANTES à T3 et à T24 surtout chez les boulangers, possiblement en lien avec une chémoattraction des cellules immunes, en particulier les PNE, vers le site inflammatoire. Chez les patients boulangers plusieurs autres marqueurs étaient compatibles avec une inflammation de type Th2, notamment l'atteinte des muqueuses respiratoire et nasale 3h après le TPB spécifique à l'allergène professionnel, des valeurs de FeNO plus élevées 24h après le TPB et une tendance à l'élévation des taux de transcrits lymphocytaires d'IL-4 3h et 24h après le TPB. Nous observions également dans les deux groupes une diminution du nombre de transcrits des cytokines de la voie inflammatoire Th17 pouvant s'expliquer par la favorisation de la voie T régulatrice.

Même si à ce jour l'on distingue des profils phénotypiques différents entre les AP liés aux HPM et aux BPM (112), notamment la farine et les persulfates, les mécanismes physiopathologiques sous-jacents sont encore largement méconnus et nécessitent de plus vastes investigations afin de développer par la suite des biomarqueurs spécifiques et des traitements adaptés (7).

Notre étude est, à notre connaissance, la première à investiguer après test d'exposition spécifique les différentes voies inflammatoires pouvant être mises en jeu dans l'AP lié à la farine et aux persulfates. Ce travail était une étude pilote permettant également la mise en place des différentes techniques expérimentales dans notre laboratoire. Il serait intéressant par la suite de mener les mêmes investigations de recherche sur une population plus large, en incluant également dans l'analyse des voies inflammatoires le TPB placebo et les patients avec un TPB actif négatif. Nous souhaitons également étudier les différentes alarmines, chémokines, cytokines, et facteurs de transcription au sein de la population cellulaire des granulocytes qui est plus difficile à investiguer du fait d'une fragilité cellulaire importante.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol*. 2015 Jan;16(1):45–56.
2. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *N Engl J Med*. 2014 Feb 13;370(7):640–9.
3. Malo J-L, Vandenplas O. Definitions and classification of work-related asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011 Nov;31(4):645–62, v.
4. Muñoz X, Cruz MJ, Bustamante V, Lopez-Campos JL, Barreiro E. Work-related asthma: diagnosis and prognosis of immunological occupational asthma and work-exacerbated asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(6):396–405.
5. Szram J, Cullinan P. Occupational asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012 Dec;33(6):653–65.
6. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest*. 1985 Sep;88(3):376–84.
7. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemièrè C, Martin J, et al. An official american thoracic society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Aug 1;184(3):368–78.
8. Friedman-Jimenez G, Harrison D, Luo H. Occupational asthma and work-exacerbated asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Jun;36(3):388–407.
9. Mazurek JM, Knoeller GE, Moorman JE, Storey E. Occupational asthma incidence: findings from the behavioral risk factor surveillance system asthma call-back survey--United States, 2006-2009. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. 2013 May;50(4):390–4.
10. Fishwick D, Harris-Roberts J, Robinson E, Evans G, Barraclough R, Sen D, et al. Impact of worker education on respiratory symptoms and sensitization in bakeries. *Occup Med Oxf Engl*. 2011 Aug;61(5):321–7.
11. Maestrelli P, Boschetto P, Fabbri LM, Mapp CE. Mechanisms of occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Mar;123(3):531–42; quiz 543–4.
12. Kogevinas M, Zock J-P, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet Lond Engl*. 2007 Jul 28;370(9584):336–41.
13. Siracusa A, De Blay F, Folletti I, Moscato G, Olivieri M, Quirce S, et al. Asthma and exposure to cleaning products - a European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force consensus statement. *Allergy*. 2013 Dec;68(12):1532–45.
14. Cartier A. New causes of immunologic occupational asthma, 2012-2014. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015 Apr;15(2):117–23.
15. Rémen T, Acouetey D-S, Paris C, Hannhart B, Poussel M, Chenuel B, et al. Early incidence of occupational asthma is not accelerated by atopy in the bakery/pastry and hairdressing sectors. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2013 Jul;17(7):973–81.

16. Gautrin D, Ghezze H, Infante-Rivard C, Malo JL. Incidence and determinants of IgE-mediated sensitization in apprentices. A prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Oct;162(4 Pt 1):1222–8.
17. Bernstein DI, Kashon M, Lummus ZL, Johnson VJ, Fluharty K, Gautrin D, et al. CTNNA3 (α -catenin) gene variants are associated with diisocyanate asthma: a replication study in a Caucasian worker population. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 2013 Jan;131(1):242–6.
18. Yucesoy B, Johnson VJ, Lummus ZL, Kissling GE, Fluharty K, Gautrin D, et al. Genetic variants in antioxidant genes are associated with diisocyanate-induced asthma. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 2012 Sep;129(1):166–73.
19. Adishes A, Gruszka L, Robinson E, Evans G. Smoking status and immunoglobulin E seropositivity to workplace allergens. *Occup Med Oxf Engl*. 2011 Jan;61(1):62–4.
20. Antó JM, Sunyer J, Basagaña X, Garcia-Esteban R, Cerveri I, de Marco R, et al. Risk factors of new-onset asthma in adults: a population-based international cohort study. *Allergy*. 2010 Aug;65(8):1021–30.
21. Wilken D, Baur X, Barbinova L, Preisser A, Meijer E, Rooyackers J, et al. What are the benefits of medical screening and surveillance? *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2012 Jun 1;21(124):105–11.
22. Le Moual N, Zock J-P, Dumas O, Lytras T, Andersson E, Lillienberg L, et al. Update of an occupational asthma-specific job exposure matrix to assess exposure to 30 specific agents. *Occup Environ Med*. 2018 Jul;75(7):507–14.
23. Lummus ZL, Wisnewski AV, Bernstein DI. Pathogenesis and disease mechanisms of occupational asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011 Nov;31(4):699–716, vi.
24. Malo J-L, Tarlo SM, Sastre J, Martin J, Jeebhay MF, Le Moual N, et al. An official American Thoracic Society Workshop Report: presentations and discussion of the fifth Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace. Comparisons between asthma in the workplace and non-work-related asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Jul;12(7):S99–110.
25. Le Moual N, Varraso R, Siroux V, Dumas O, Nadif R, Pin I, et al. Domestic use of cleaning sprays and asthma activity in females. *Eur Respir J*. 2012 Dec;40(6):1381–9.
26. De Vooght V, Cruz M-J, Haenen S, Wijnhoven K, Muñoz X, Hoet PHM, et al. Ammonium persulfate can initiate an asthmatic response in mice. *Thorax*. 2010 Mar;65(3):252–7.
27. Dufour M-H, Lemièrre C, Prince P, Boulet L-P. Comparative airway response to high- versus low-molecular weight agents in occupational asthma. *Eur Respir J*. 2009 Apr;33(4):734–9.
28. Messi M, Giacchetto I, Nagata K, Lanzavecchia A, Natoli G, Sallusto F. Memory and flexibility of cytokine gene expression as separable properties of human T(H)1 and T(H)2 lymphocytes. *Nat Immunol*. 2003 Jan;4(1):78–86.
29. Bacharier LB, Geha RS. Molecular mechanisms of IgE regulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Feb;105(2 Pt 2):S547-558.
30. Rosenberg HF, Phipps S, Foster PS. Eosinophil trafficking in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Jun;119(6):1303–10; quiz 1311–2.
31. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Immunol Rev*. 2004 Dec;202:175–90.

32. Egwuagu CE, Yu C-R, Zhang M, Mahdi RM, Kim SJ, Gery I. Suppressors of cytokine signaling proteins are differentially expressed in Th1 and Th2 cells: implications for Th cell lineage commitment and maintenance. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2002 Apr 1;168(7):3181–7.
33. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*. 2009 Aug 27;361(9):888–98.
34. Noack M, Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev*. 2014 Jun;13(6):668–77.
35. Mamessier E, Nieves A, Lorec A-M, Dupuy P, Pinot D, Pinet C, et al. T-cell activation during exacerbations: a longitudinal study in refractory asthma. *Allergy*. 2008 Sep;63(9):1202–10.
36. Joller N, Lozano E, Burkett PR, Patel B, Xiao S, Zhu C, et al. Treg Cells Expressing the Coinhibitory Molecule TIGIT Selectively Inhibit Proinflammatory Th1 and Th17 Cell Responses. *Immunity*. 2014 Apr;40(4):569–81.
37. Zhu J, Paul WE. Peripheral CD4+ T-cell differentiation regulated by networks of cytokines and transcription factors. *Immunol Rev*. 2010 Nov;238(1):247–62.
38. O’Shea JJ, Paul WE. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science*. 2010 Feb 26;327(5969):1098–102.
39. Lummus ZL, Alam R, Bernstein JA, Bernstein DI. Diisocyanate antigen-enhanced production of monocyte chemoattractant protein-1, IL-8, and tumor necrosis factor-alpha by peripheral mononuclear cells of workers with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 Aug;102(2):265–74.
40. Verstraelen S, Wens B, Hooyberghs J, Nelissen I, Witters H, Schoeters G, et al. Gene expression profiling of in vitro cultured macrophages after exposure to the respiratory sensitizer hexamethylene diisocyanate. *Toxicol Vitro Int J Publ Assoc BIBRA*. 2008 Jun;22(4):1107–14.
41. Walker JA, Barlow JL, McKenzie ANJ. Innate lymphoid cells--how did we miss them? *Nat Rev Immunol*. 2013 Feb;13(2):75–87.
42. Tarlo SM. Update on work-exacerbated asthma. *Int J Occup Med Environ Health*. 2016;29(3):369–74.
43. Antus B. Oxidative Stress Markers in Sputum. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:2930434.
44. Sahiner UM, Birben E, Erzurum S, Sackesen C, Kalayci O. Oxidative stress in asthma. *World Allergy Organ J*. 2011 Oct;4(10):151–8.
45. Pignatti P, Frossi B, Pala G, Negri S, Oman H, Perfetti L, et al. Oxidative activity of ammonium persulfate salt on mast cells and basophils: implication in hairdressers’ asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160(4):409–19.
46. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Sep 2;20(7):1126–67.
47. Dumas O, Matran R, Zerimech F, Decoster B, Huyvaert H, Ahmed I, et al. Occupational exposures and fluorescent oxidation products in 723 adults of the EGEA study. *Eur Respir J*. 2015 Jul;46(1):258–61.
48. Kabata H, Artis D. Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation. *J Clin Invest*. 2019 Mar 4;130:1475–82.

49. van der Velden VH, Hulsmann AR. Autonomic innervation of human airways: structure, function, and pathophysiology in asthma. *Neuroimmunomodulation*. 1999 Jun;6(3):145–59.
50. Maria GD, Bellofiore S, Geppetti P. Regulation of airway neurogenic inflammation by neutral endopeptidase. *Eur Respir J*. 1998 Dec 1;12(6):1454–62.
51. Gagnaire F, Ban M, Cour C, Micillino JC, Bonnet P, Hettich D. Role of tachykinins and neutral endopeptidase in toluene diisocyanate-induced bronchial hyperresponsiveness in guinea pigs. *Toxicology*. 1997 Jan 15;116(1):17–26.
52. Sheppard D, Thompson JE, Scypinski L, Dusser D, Nadel JA, Borson DB. Toluene diisocyanate increases airway responsiveness to substance P and decreases airway neutral endopeptidase. *J Clin Invest*. 1988 Apr 1;81(4):1111–5.
53. Rava M, Ahmed I, Kogevinas M, Le Moual N, Bouzigon E, Curjuric I, et al. Genes Interacting with Occupational Exposures to Low Molecular Weight Agents and Irritants on Adult-Onset Asthma in Three European Studies. *Environ Health Perspect*. 2017;125(2):207–14.
54. Acouetey DS, Zmirou-Navier D, Avogbe PH, Avogbe P, Tossa P, Rémen T, et al. Genetic predictors of inflammation in the risk of occupational asthma in young apprentices. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2013 Jun;110(6):423-428.e5.
55. Bernstein DI, Wang N, Campo P, Chakraborty R, Smith A, Cartier A, et al. Diisocyanate asthma and gene-environment interactions with IL4RA, CD-14, and IL-13 genes. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2006 Dec;97(6):800–6.
56. Depuydt PO, Lambrecht BN, Joos GF, Pauwels RA. Effect of ozone exposure on allergic sensitization and airway inflammation induced by dendritic cells. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2002 Mar;32(3):391–6.
57. Hashimoto K, Ishii Y, Uchida Y, Kimura T, Masuyama K, Morishima Y, et al. Exposure to diesel exhaust exacerbates allergen-induced airway responses in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Nov 15;164(10 Pt 1):1957–63.
58. Hao M, Comier S, Wang M, Lee JJ, Nel A. Diesel exhaust particles exert acute effects on airway inflammation and function in murine allergen provocation models. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Nov;112(5):905–14.
59. Olivieri M, Biscardo CA, Palazzo P, Pahr S, Malerba G, Ferrara R, et al. Wheat IgE profiling and wheat IgE levels in bakers with allergic occupational phenotypes. *Occup Environ Med*. 2013 Sep;70(9):617–22.
60. Sander I, Rihs H-P, Doekes G, Quirce S, Krop E, Rozynek P, et al. Component-resolved diagnosis of baker's allergy based on specific IgE to recombinant wheat flour proteins. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jun;135(6):1529–37.
61. Baatjies R, Meijster T, Heederik D, Jeebhay MF. Exposure-response relationships for inhaled wheat allergen exposure and asthma. *Occup Environ Med*. 2015 Mar;72(3):200–7.
62. Lemièrre C, D'Alpaos V, Chaboillez S, César M, Wattiez M, Chiry S, et al. Investigation of occupational asthma: sputum cell counts or exhaled nitric oxide? *Chest*. 2010 Mar;137(3):617–22.
63. Quirce S, Sastre J. Occupational asthma: clinical phenotypes, biomarkers, and management. *Curr Opin Pulm Med*. 2019 Jan;25(1):59–63.

64. Meca O, Cruz M-J, Sánchez-Ortiz M, González-Barcala F-J, Ojanguren I, Muñoz X. Do Low Molecular Weight Agents Cause More Severe Asthma than High Molecular Weight Agents? *PloS One*. 2016;11(6):e0156141.
65. Hougaard MG, Menné T, Sjøsted H. Occupational eczema and asthma in a hairdresser caused by hair-bleaching products. *Dermat Contact Atopic Occup Drug*. 2012 Dec;23(6):284–7.
66. Muñoz X, Cruz M-J, Orriols R, Bravo C, Espuga M, Morell F. Occupational asthma due to persulfate salts: diagnosis and follow-up. *Chest*. 2003 Jun;123(6):2124–9.
67. Gala GO, Gancedo SQ, Ordóñez RF, Camo IP, Mancebo EG, Agustín MC, et al. Diagnostic approach and management of occupational asthma by persulfate salts in a hairdresser. *Allergy Asthma Proc*. 2001;22(4):235–8.
68. Cruz MJ, Olle-Monge M, Vanoirbeek JA, Assialioui A, Gomez-Olles S, Muñoz X. Persistence of respiratory and inflammatory responses after dermal sensitization to persulfate salts in a mouse model of non-atopic asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 2016;12:26.
69. Ollé-Monge M, Muñoz X, Vanoirbeek JAJ, Gómez-Ollés S, Morell F, Cruz M-J. Persistence of asthmatic response after ammonium persulfate-induced occupational asthma in mice. *PloS One*. 2014;9(10):e109000.
70. Mensing T, Marek W, Raulf-Heimsoth M, Baur X. [Components of hair bleaches as triggers of bronchial hypersensitivity--studies using a model for occupationally-induced lung damage]. *Pneumol Stuttg Ger*. 1995 Jul;49(7):418–27.
71. Vizcaya D, Mirabelli MC, Antó J-M, Orriols R, Burgos F, Arjona L, et al. A workforce-based study of occupational exposures and asthma symptoms in cleaning workers. *Occup Environ Med*. 2011 Dec;68(12):914–9.
72. Vandeplass O, Suojalehto H, Cullinan P. Diagnosing occupational asthma. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2017;47(1):6–18.
73. Medina-Ramón M, Zock JP, Kogevinas M, Sunyer J, Basagaña X, Schwartz J, et al. Short-term respiratory effects of cleaning exposures in female domestic cleaners. *Eur Respir J*. 2006 Jun;27(6):1196–203.
74. Global Initiative for Asthma [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. [cited 2019 May 31]. Available from: <https://ginasthma.org/>
75. Fishwick D, Barber CM, Bradshaw LM, Ayres JG, Barraclough R, Burge S, et al. Standards of care for occupational asthma: an update. *Thorax*. 2012 Mar;67(3):278–80.
76. Baur X, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger PK, Maestrelli P, et al. The management of work-related asthma guidelines: a broader perspective. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2012 Jun 1;21(124):125–39.
77. Ederle C, Donnay C, Khayath N, Mielcarek M, de Blay F. Asthma and Cleaning: What's New? *Curr Treat Options Allergy*. 2018 Mar 1;5(1):29–40.
78. Lau A, Tarlo SM. Update on the Management of Occupational Asthma and Work-Exacerbated Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019 Mar;11(2):188–200.
79. Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. *J Asthma Allergy*. 2016;9:13–25.

80. Beretta C, Riffart C, Evrard G, Jamart J, Thimpont J, Vandenplas O. Assessment of eosinophilic airway inflammation as a contribution to the diagnosis of occupational asthma. *Allergy*. 2018 Jan;73(1):206–13.
81. Vandenplas O, Suojalehto H, Aasen TB, Baur X, Burge PS, de Blay F, et al. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur Respir J*. 2014 Jun;43(6):1573–87.
82. Choudat D, Fabriès JF, Martin JC, Villette C, Tabka F, Dessanges JF, et al. Quantification of the dose of inhaled flour: relation with nonspecific bronchial and immunological reactivities. *Eur Respir J*. 1999 Aug;14(2):328–34.
83. Muñoz X, Cruz MJ, Orriols R, Torres F, Espuga M, Morell F. Validation of specific inhalation challenge for the diagnosis of occupational asthma due to persulphate salts. *Occup Environ Med*. 2004 Oct;61(10):861–6.
84. Vandenplas O, D'Alpaos V, Evrard G, Jamart J. Incidence of severe asthmatic reactions after challenge exposure to occupational agents. *Chest*. 2013 May;143(5):1261–8.
85. Lavaud F, Bonniaud P, Dalphin JC, Leroyer C, Muller D, Tannous R, et al. Usefulness of omalizumab in ten patients with severe occupational asthma. *Allergy*. 2013 Jun;68(6):813–5.
86. Ollé-Monge M, Cruz MJ, Gomez-Ollés S, Ojanguren I, Vanoirbeek J, Muñoz X. Effect of anti-IgE in occupational asthma caused by exposure to low molecular weight agents. *Allergy*. 2017 Nov;72(11):1720–7.
87. Olivieri M, Biscardo CA, Turri S, Perbellini L. Omalizumab in persistent severe bakers' asthma. *Allergy*. 2008 Jun;63(6):790–1.
88. Pérez Pimiento A, Bueso Fernández A, García Loria J, Rodríguez Cabreros MI, Mosquera MR, García Cubero A. Effect of omalizumab treatment in a baker with occupational asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(6):490–1.
89. Jonaid BS, Rooyackers J, Stigter E, Portengen L, Krop E, Heederik D. Predicting occupational asthma and rhinitis in bakery workers referred for clinical evaluation. *Occup Environ Med*. 2017;74(8):564–72.
90. Meijster T, Warren N, Heederik D, Tielemans E. What is the best strategy to reduce the burden of occupational asthma and allergy in bakers? *Occup Environ Med*. 2011 Mar;68(3):176–82.
91. Bittner C, Garrido MV, Harth V, Preisser AM. IgE Reactivity, Work Related Allergic Symptoms, Asthma Severity, and Quality of Life in Bakers with Occupational Asthma. *Adv Exp Med Biol*. 2016;921:51–60.
92. Melchior Gerster F, Brenna Hopf N, Pierre Wild P, Vernez D. Airborne exposures to monoethanolamine, glycol ethers, and benzyl alcohol during professional cleaning: a pilot study. *Ann Occup Hyg*. 2014 Aug;58(7):846–59.
93. Bello A, Quinn MM, Perry MJ, Milton DK. Characterization of occupational exposures to cleaning products used for common cleaning tasks--a pilot study of hospital cleaners. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 2009 Mar 27;8:11.
94. Tan J, Bernstein JA. Occupational asthma: an overview. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014 May;14(5):431.

95. Munoz X, Viladrich M, Manso L, del Pozo V, Quirce S, Cruz MJ, et al. Evolution of occupational asthma: does cessation of exposure really improve prognosis? *Respir Med*. 2014 Sep;108(9):1363–70.
96. Vandenplas O, D'Alpaos V. Social consequences and quality of life in work-related asthma. In: Sigsgaard T, Heederik D, editors. *Occupational Asthma* [Internet]. Basel: Birkhäuser Basel; 2010 [cited 2019 Mar 13]. p. 271–9. (Progress in Inflammation Research). Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8556-9_15
97. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Sep 1;184(5):602–15.
98. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH, Bronchoprovocation Testing Task Force: Kai-Håkon Carlsen, Diamant Z, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J*. 2017;49(5).
99. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Leigh R, Djukanović R, Sterk PJ. Safety of sputum induction. *Eur Respir J Suppl*. 2002 Sep;37:9s–18s.
100. Gibson PG. Inflammatory phenotypes in adult asthma: clinical applications. *Clin Respir J*. 2009 Oct;3(4):198–206.
101. Lemiere C, NGuyen S, Sava F, D'Alpaos V, Huaux F, Vandenplas O. Occupational asthma phenotypes identified by increased fractional exhaled nitric oxide after exposure to causal agents. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Nov;134(5):1063–7.
102. Reynolds S, Rabenstein J, Sepulveda H, Mittar D, McIntyre C. Quantification of Cytokines UsingBD™ Cytometric Bead Array on theBD™ FACSVerse System and Analysis in FCAP Array™ Software. 2012;12.
103. Elshal M, Mccoy J. Multiplex bead array assays: Performance evaluation and comparison of sensitivity to ELISA. *Methods*. 2006 Apr;38(4):317–23.
104. Hall JS, Usher S, Byers RJ, Higgins RC, Memon D, Radford JA, et al. QuantiGene Plex Represents a Promising Diagnostic Tool for Cell-of-Origin Subtyping of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Mol Diagn*. 2015 Jul;17(4):402–11.
105. McMaster GK, Maqsoodi B, Lew W, Ma Y, Khan R, Yaoi T, et al. Determination of gene signatures to subgroup melanoma patients using novel branched DNA hybridization assays. :8.
106. Chouaid C, Vergnenègre A, Vandewalle V, Liebaert F, Khelifa A. Coûts de l'asthme en France: modélisation médico-économique par un modèle de Markov. *Rev Mal Respir*. 2004 Jun;21(3):493–9.
107. Kuo C-HS, Pavlidis S, Zhu J, Loza M, Baribaud F, Rowe A, et al. Contribution of airway eosinophils in airway wall remodeling in asthma: Role of MMP-10 and MET. *Allergy*. 2019 Jan 22;
108. King GG, Farrow CE, Chapman DG. Dismantling the pathophysiology of asthma using imaging. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2019 Jun 30;28(152).
109. Papińska-Goryca M, Nejman-Gryz P, Proboszcz M, Kwiecień I, Hermanowicz-Salamon J, Grabczak EM, et al. Expression of TSLP and IL-33 receptors on sputum macrophages of asthma patients and healthy subjects. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. 2018 Dec 27;1–10.

110. Iyer D, Mishra N, Agrawal A. Mitochondrial Function in Allergic Disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017 May;17(5):29.
111. de Blay F, Doyen V, Lutz C, Godet J, Barnig C, Qi S, et al. A new, faster, and safe nasal provocation test method for diagnosing mite allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2015 Nov;115(5):385-390.e1.
112. Vandenplas O, Godet J, Hurdubaea L, Rifflart C, Suojalehto H, Wiszniewska M, et al. Are high- and low-molecular-weight sensitizing agents associated with different clinical phenotypes of occupational asthma? *Allergy.* 2019 Feb;74(2):261–72.

ANNEXE

Annexe 1 : Classification de l'AP (3).

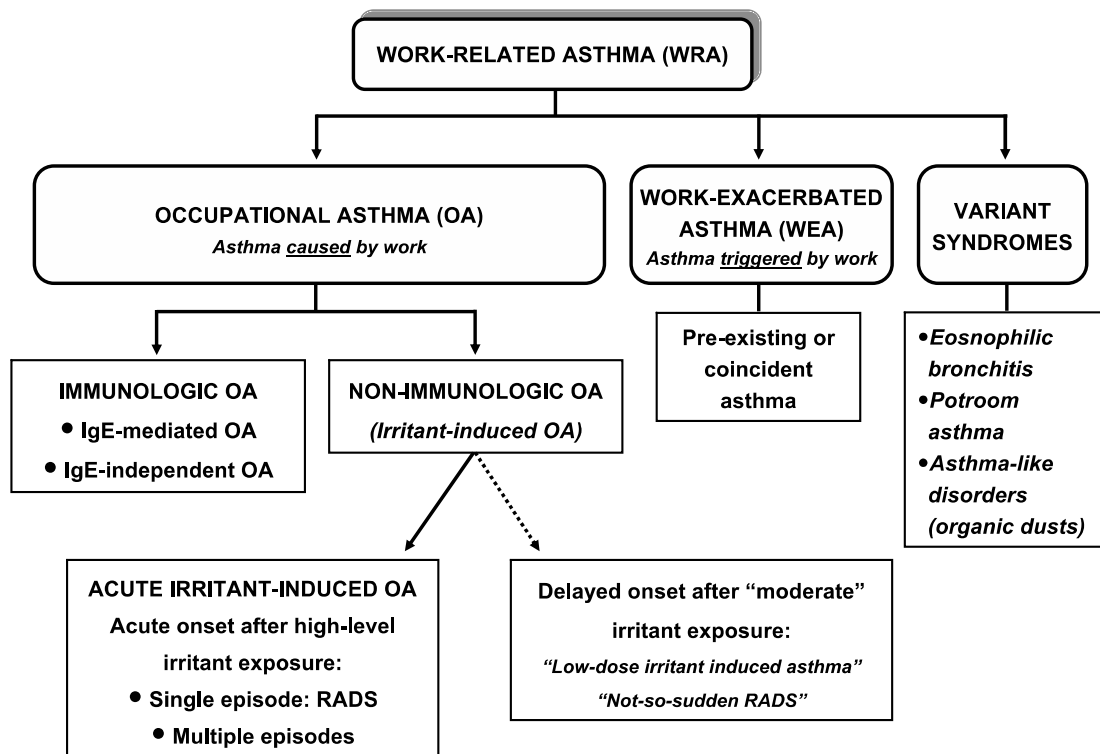


Figure 1 : Classification de l'AP.

Annexe 2 : Physiopathologie de l'inflammation de type Th2 dans l'asthme (1).

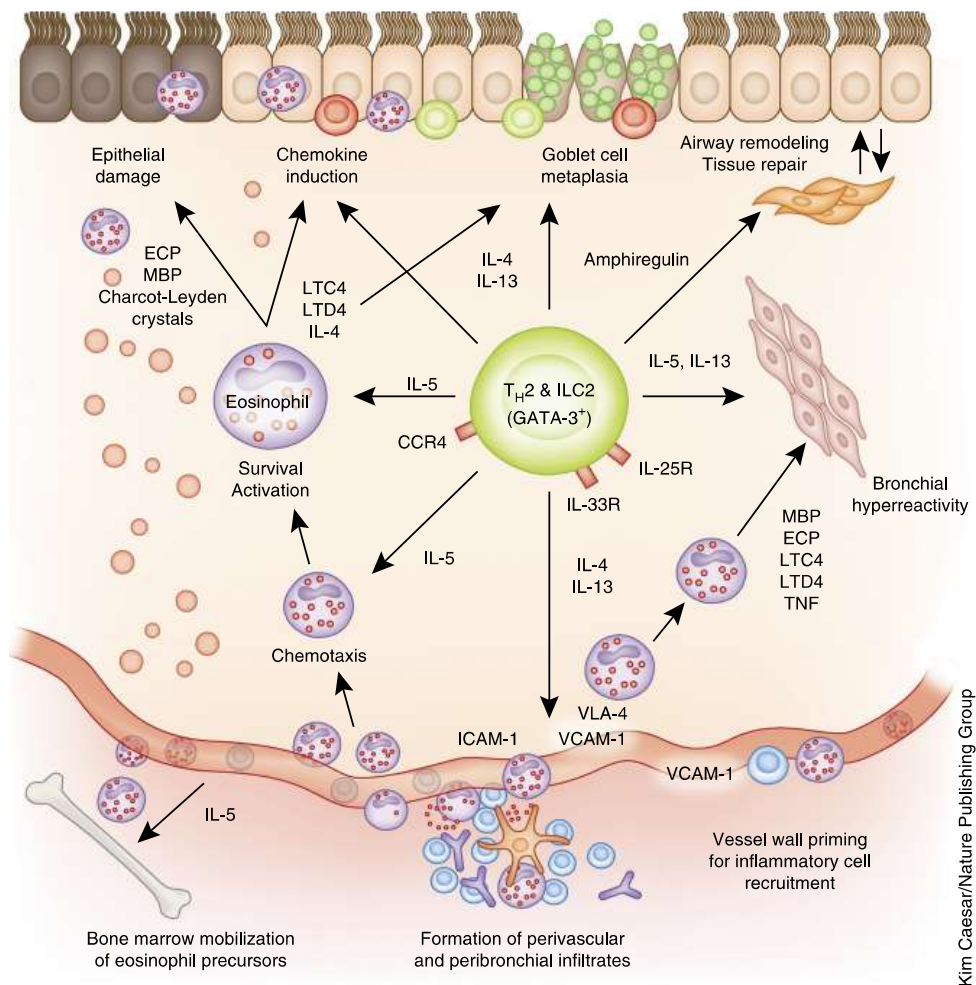
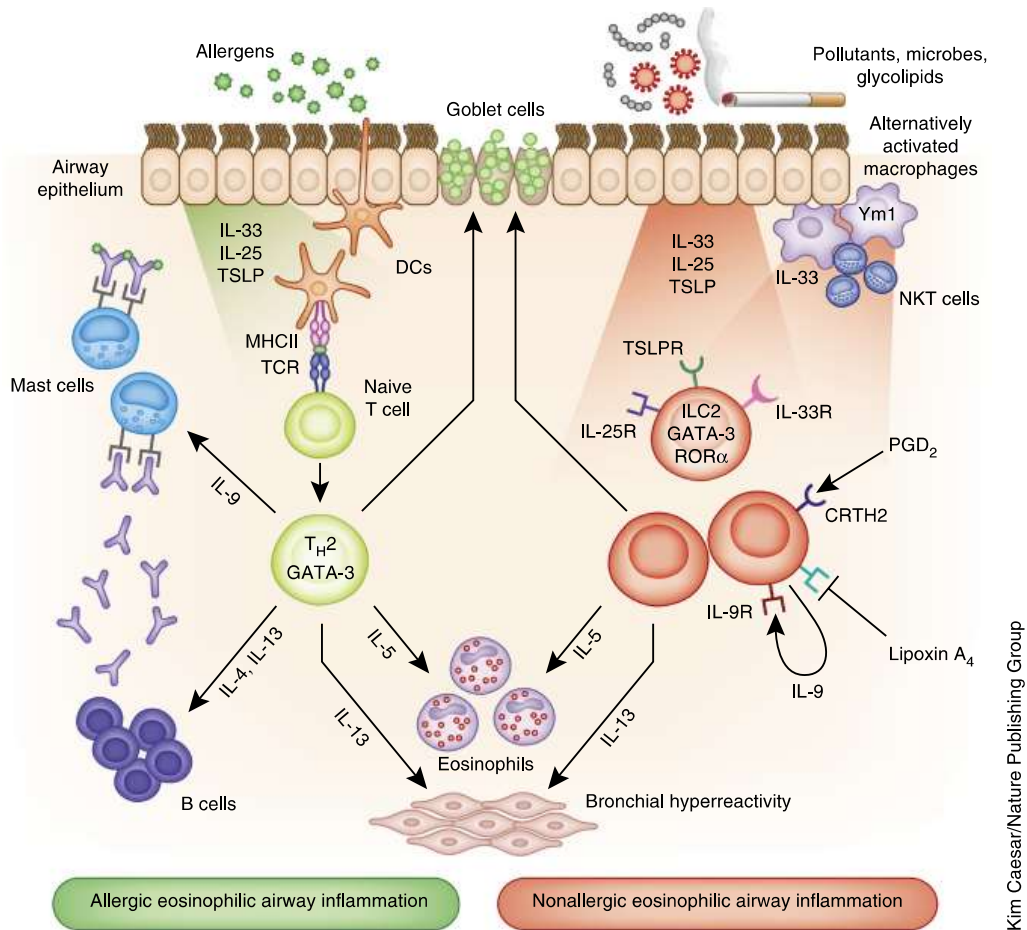


Figure 2 : Physiopathologie de l'inflammation de type Th2 dans l'asthme.

Annexe 3 : Synthèse de la physiopathologie de l'asthme Th2 et non Th2 (1).



Kim Caesar/Nature Publishing Group

Figure 3 : Synthèse de la physiopathologie de l'asthme Th2 et non Th2.

Annexe 4 : Examens diagnostiques de l'AP (72).

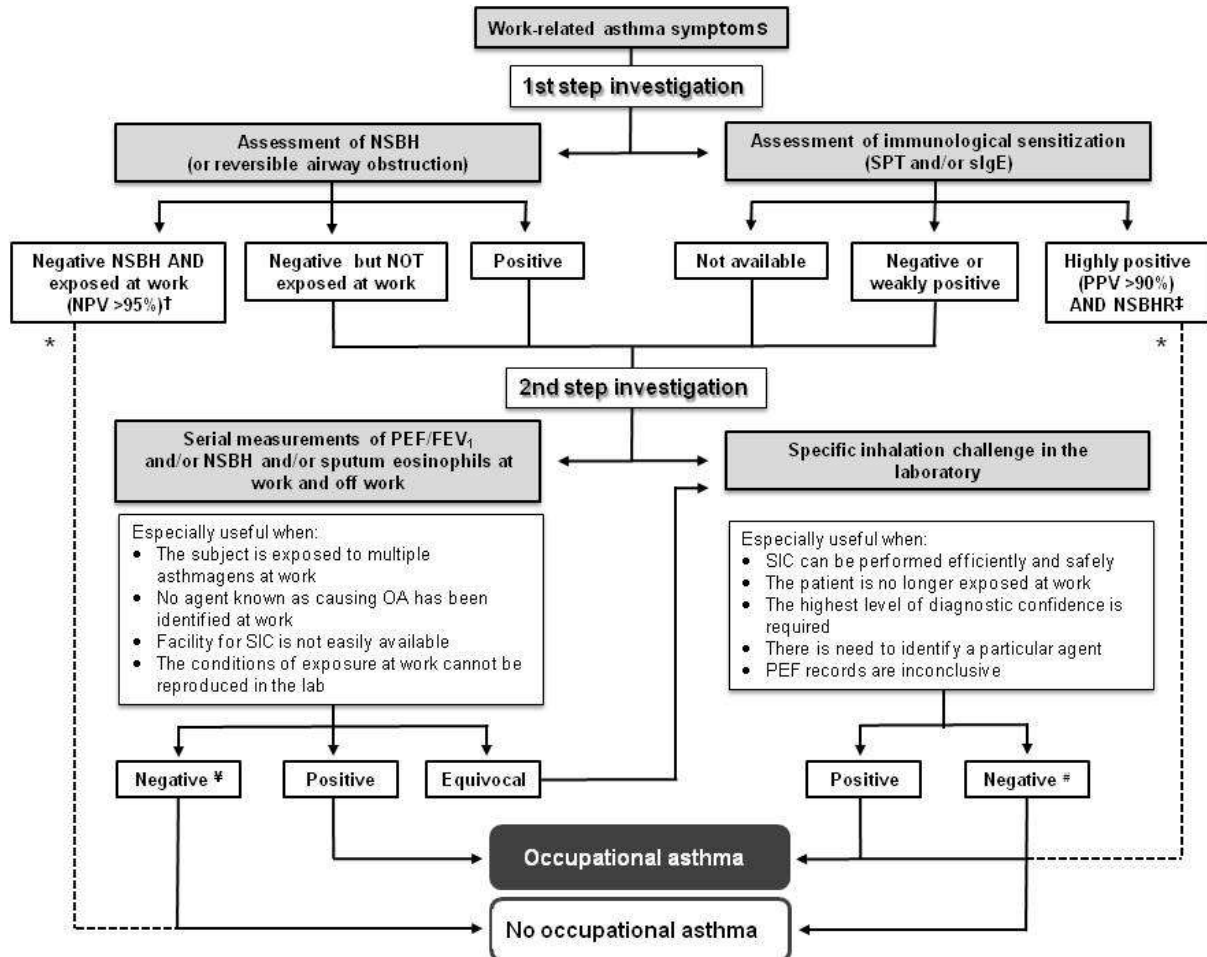


Figure 4 : Examens diagnostiques de l'AP.

Annexe 5 : Recommandations GINA 2019 pour le traitement de l'asthme (74).

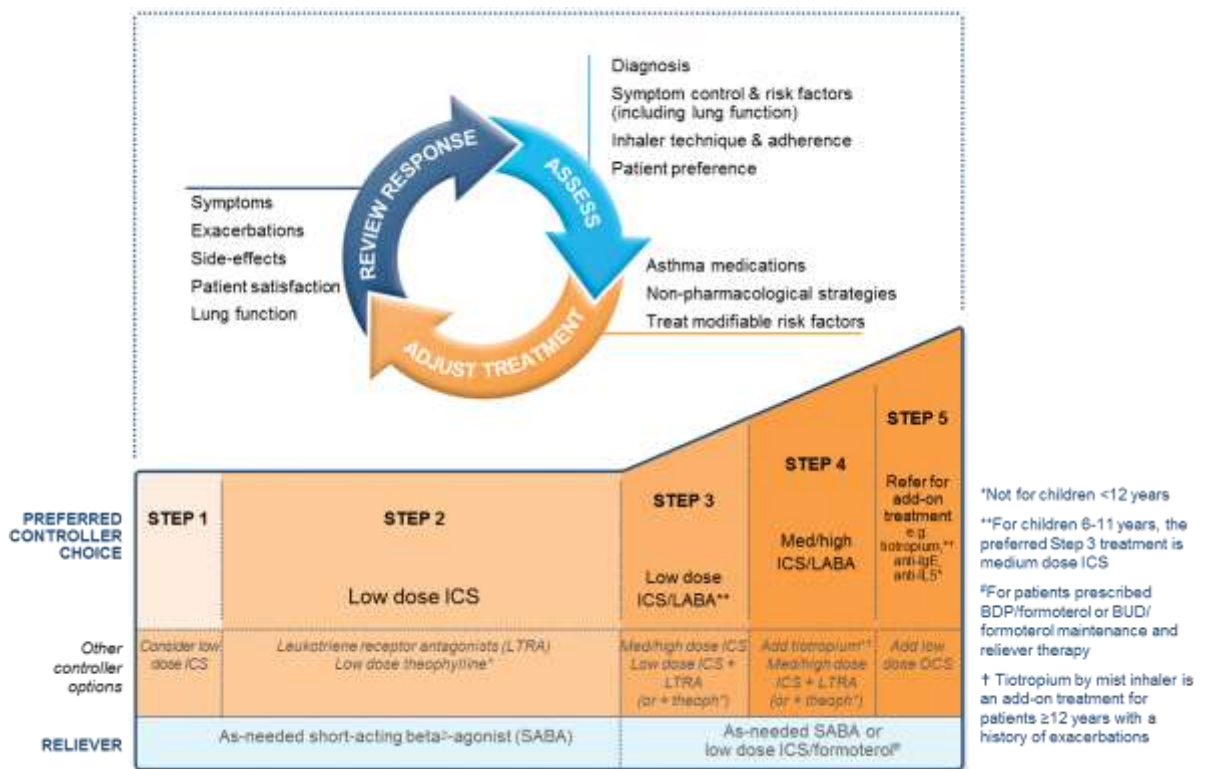


Figure 5 : Recommandations GINA 2019 pour le traitement de l'asthme.

Annexe 6 : Critères d'exclusion.

- Un asthme persistant sévère non contrôlé.
- Un asthme en crise.
- L'existence d'un syndrome obstructif sévère (VEMS < 70% de la valeur théorique).
- Les asthmes non professionnels : atopiques ou non atopiques secondaires à une sensibilisation cliniquement pertinente à un allergène domestique per annuel ou aggravés au travail.
- La prise au cours des 6 derniers mois d'un traitement anti-IgE, au cours des 3 derniers mois de corticoïdes intramusculaires, au cours du dernier mois de corticoïdes oraux, au cours des 14 jours précédents d'antidépresseurs tricycliques, au cours des 7 derniers jours d'anti-leucotriènes.
- Un tabagisme actif ou tabagisme sevré > 10 paquets-année.
- Une incapacité à comprendre les manœuvres nécessaires au test de provocation et les implications de celui-ci.
- Une obstruction bronchique déclenchée par les manœuvres spirométriques.
- Une infection récente des voies aériennes supérieures (< 2 semaines).
- Un infarctus du myocarde récent (< 3 mois).
- Un accident vasculaire cérébral récent (< 3 mois).
- Un anévrisme artériel connu.
- Une hypertension artérielle systémique.
- Une épilepsie sous traitement.
- Les patients ayant participé à une autre étude clinique dans les trois mois précédant l'inclusion.
- La grossesse et l'allaitement.
- L'impossibilité de fournir au sujet une information éclairée (sujet en situation d'urgence ou difficultés de compréhension).
- Un sujet sous sauvegarde de justice, sous tutelle ou sous curatelle.

Annexe 7 : Calendrier des visites

Tableau I : Calendrier des visites.

VISITES	Sélection	1 ^{er} Test métacholine	2 ^{ème} Test métacholine	TPB 1 ^{ère} séance			TPB 2 ^e séance (1 mois minimum après la 1 ^{ère} séance)		
			J0						J+ 3 mois max
	V1	V2	V3a	V4	V5	V3b	V6	V7	
		Après au moins 10 jours d'activité professionnelle	Après au moins 10 jours de repos	24h après V3a	24h après V4	Après au moins 10 jours de repos	Plus de 3 semaines après V4 24h après V3b	24h après V6	
Information du sujet et signature du consentement	Pré-information		x						
Randomisation				x					
Examen clinique	x	x	x	x	x	x	x	x	
Examens biologiques (prise de sang)	x			Avant le TPB	24h après le TPB		Avant le TPB	24h après le TPB	
				3h après le TPB			3h après le TPB		
Mesures spirométriques	x	x	x	x	x	x	x	x	
Tests cutanés	x								
Mesure HRBNS (métacholine)		x	x		x*	x		x*	
Test de grossesse			x			x			
Expectorations induites (solution saline)			x	x	x	x	x	x	

Mesure NO exhalé				Avant le TPB	24h après le TPB		Avant le TPB	24h après le TPB
				3h après le TPB		3h après le TPB		
				6h après le TPB		6h après le TPB		
Exposition (tests de provocations bronchiques spécifiques) - Farine ou persulfates - Placebo				x			x	

Légende :

* Le test à la métacholine n'est effectué que si le patient n'a pas présenté de réponse immédiate ou retardée lors du TPB spécifique.

HRBNS : hyperréactivité bronchique non spécifique

 Avant l'inclusion

Les traitements suivants devaient être arrêtés au moins 72h avant les tests :

- Les corticostéroïdes inhalés, oculaires, ou intranasaux.
- Les décongestionnants par voie intranasale ou systémique.
- Les antihistaminiques à durée d'action brève.
- Les antihistaminiques de type 2.

Annexe 8 : Principes de la cytométrie en flux (102).

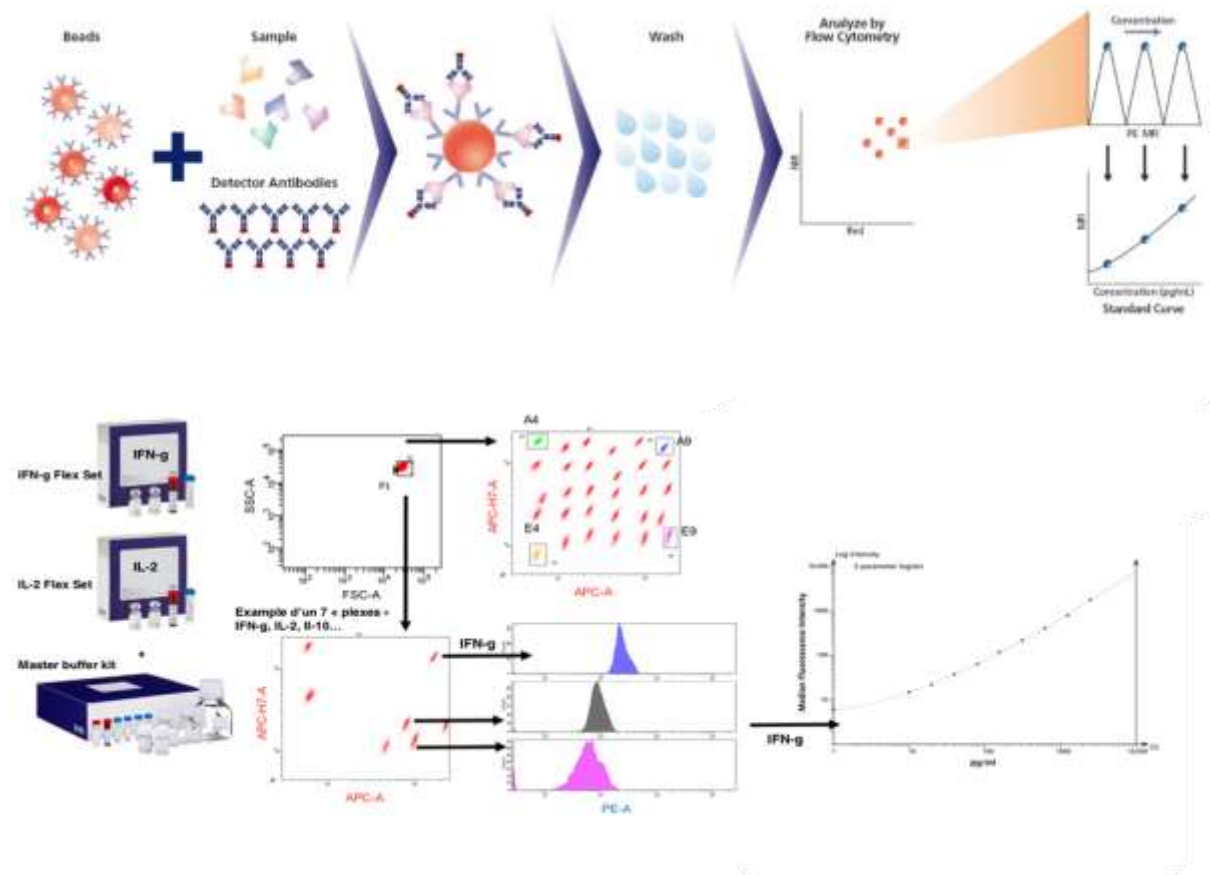


Figure 6 : Principes de la cytométrie en flux.

La caractérisation des cytokines des différentes voies inflammatoires était réalisée par cytométrie en flux sur billes (BD™ Cytometric Bead Array). Cette méthode permettait une mesure quantitative simultanée de plusieurs cytokines dans nos échantillons. Plusieurs anticorps spécifiques d'une seule protéine étaient fixés sur chaque bille. Le réactif permettant la détection était un mélange de phycoerythrine conjuguée à un anticorps spécifique de la protéine à détecter. Ce réactif a une intensité de fluorescence unique ce qui permettait de tester plusieurs cytokines à la fois et, de ce fait, de diminuer le volume d'échantillons nécessaires ainsi que la durée de l'expérimentation. Cette méthode dite de « complexes en sandwich » (bille + analyte + réactif de détection) permettait une meilleure détection de la réaction enzymatique. Ces complexes étaient quantifiés par leur fluorescence en cytométrie en flux sur FACS Aria II®. Les intensités de fluorescence étaient comparées aux valeurs d'une gamme étalon. Les données étaient ensuite analysées via FCAP BDBiosciences®. Un échantillon 30 Plex permettait de réaliser la calibration du cytomètre de flux.

Annexe 9 : Principes de l'ELISA et de l'ELISA Multiplex (103).

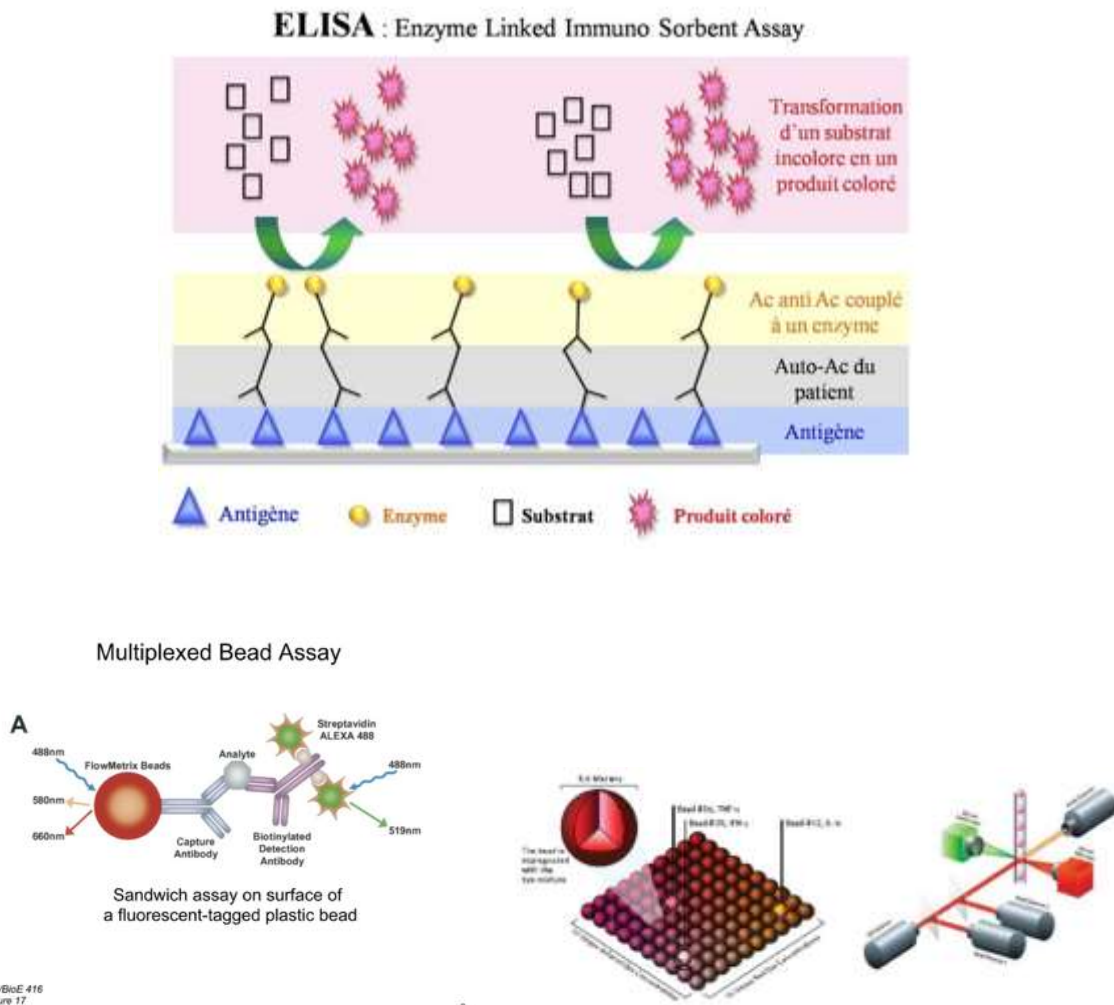


Figure 7 : Principes de l'ELISA et de l'ELISA Multiplex.

Les chémokines et alarmines étaient analysées par technique ELISA simplex pour RANTES et ELISA biplex pour l'IL-33 et TSLP à l'aide de billes magnétiques (Invitrogen ProcartaPlex Multiplex Immunoassay, Thermofisher®). Après préparation de la gamme standard, on diluait les billes magnétiques sur lesquelles étaient fixées les anticorps spécifiques de RANTES, IL-33 et TSLP. Les billes étaient mises en contact avec une solution tampon spécifique (« Universal Assay Buffer ») avant l'ajout d'un antigène de détection. La détection était permise par l'ajout de streptavidine peroxydase. La détection des complexes était réalisée par spectrofluorométrie (Luminex xMAP®).

Annexe 10 : Principes de l'Analyse des transcrits par « QuantiGene Plex Assay » (104).

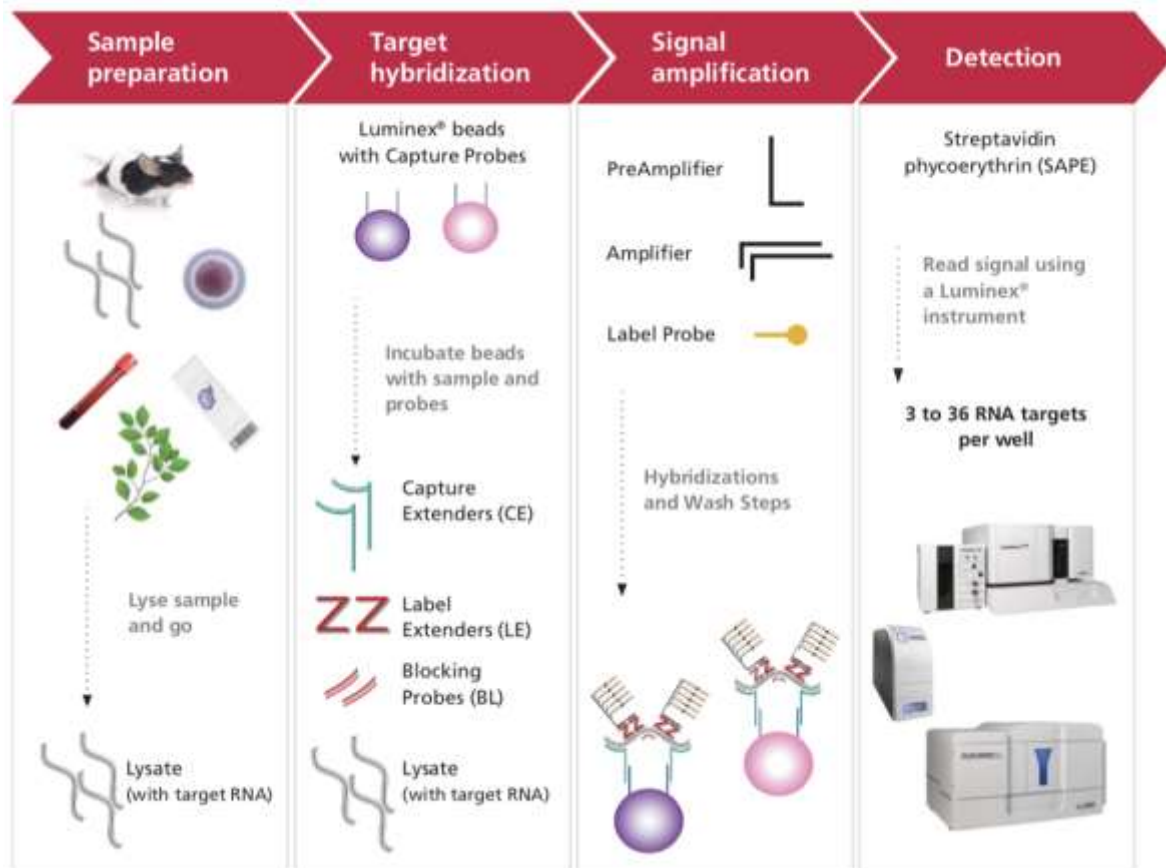


Figure 8 : Principes de l'analyse des transcrits par « QuantiGene Plex Assay ».

La méthode « QuantiGene Plex Assay » combine le signal d'amplification de l'ADN branché (bDNA) et la technique des billes magnétiques (xMAP®), permettant la détection et la quantification de multiples ARN de façon simultanée. L'ADN branché est une technique d'hybridation ciblant spécifiquement l'ARN par le biais de sondes constituées d'ADN, permettant une amplification du signal. La technique « QuantiGene Plex Assay » utilise des microbilles magnétiques (« Capture Beads ») en tant que support afin de capturer l'ARN cible. Cette technique permet la quantification de multiples ARN cibles (un type de bille reconnaissant un type d'ARN cible). Chaque unité d'amplification contient de multiples sites d'hybridation fixant la molécule de détection «Streptavidin-conjugated R-Phycoerythrin ». Chaque type de bille émet un signal de fluorescence propre permettant la discrimination des différents ARN. Ce signal de fluorescence est analysé par cytométrie en flux (Luminex®). Cette technique permet de détecter jusqu'à 36 ARN au cours d'une même manipulation sur un seul échantillon. Le signal est rapporté en intensité médiane de fluorescence, valeur proportionnelle au nombre de molécules d'ARN cible présents dans l'échantillon.

Annexe 11 : Diagramme des flux.

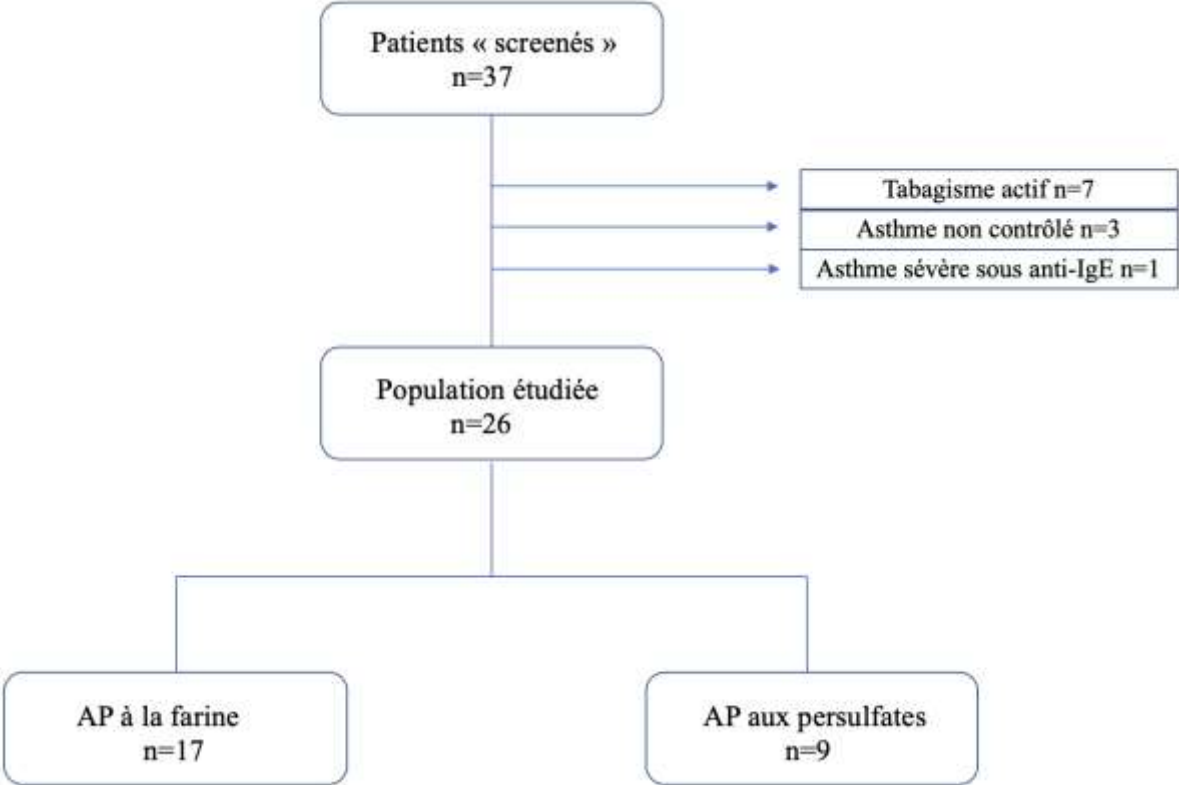


Figure 9 : Diagramme des flux.

Annexe 12 : Caractéristiques de la population étudiée à T0.

Tableau II : Caractéristiques de la population étudiée à T0.

	Farine (n=17)	Persulfates (n=9)	« p-valeur »
Age (années)	32,47 ± 9,34	31,00 ± 11,90	0,7519
Sexe :			0,09
○ Femmes	8 (47%)	8 (89%)	
○ Hommes	9 (53%)	1 (11%)	
IMC (kg/m ²)	26,43 ± 5,22	24,39 ± 4,21	0,29
Atopie	11 (65%)	4 (44%)	0,56
Tabagisme (paquet-année)	3,22 ± 3,67	3,20 ± 4,27	0,50
Prick-tests positifs :			
○ Pneumallergènes	10 (59%)	4 (44%)	0,78
○ Farine	17 (100%)	/	< 0,0001
IgE spécifiques farine de blé :			
○ Positives	8 (47%)	/	
○ Négatives	3 (18%)	/	
VEMS :			
○ Moyenne (L/min)	3,44 ± 0,80	3,27 ± 0,49	0,50
○ Moyenne (%)	96,00 ± 13,71	97,11 ± 10,43	0,82
○ < 80%	2 (11%)	0	
NO exhalé (ppb)	39,19 ± 28,29	13,80 ± 7,53	0,006**
TPBNS à la métacholine :			
○ Test positif	17 (100%)	7 (78%)	0,21
○ Doses cumulées (µg)	284,56 ± 391,65	1744,44 ± 1112,55	0,004**

Score de Lebel	1,00 ± 1,12	0,67 ± 1,00	0,45
Score de TOSS positif	0	0	1,00
Score de Borg	2,471 ± 1,70	1,944 ± 1,98	0,51
Score de symptômes respiratoires	0,882 ± 1,54	0,556 ± 0,88	0,50
PNE dans les expectorations induites :			0,88
○ ≥ 2%	8 (47%)	3 (33%)	
○ < 2%	8 (47%)	5 (56%)	
PNN dans les expectorations induites :			1,00
○ ≥ 76%	3 (18%)	1 (11%)	
○ < 76%	13 (76%)	7 (78%)	
Majoration PNN et PNE dans les expectorations induites	3 (18%)	0	
PNE sanguins :			0,22
○ < 0.3 G/L	10 (59%)	8 (89%)	
○ 0.3-0.5 G/L	4 (24%)	1 (11%)	
○ 0.5-1G/L	3 (17%)	0	
PNN sanguins :			0,77
○ < 2 G/L	2 (11,76%)	0	
○ 2-7.5 G/L	15 (88,24%)	9 (100%)	
○ > 7.5 G/L	0	0	
Test de provocation bronchique à l'allergène professionnel :			1,00
○ Positif	8 (47%)	4 (44%)	
○ Négatif	9 (53%)	5 (56%)	

Annexe 13 : Différences entre les groupes.

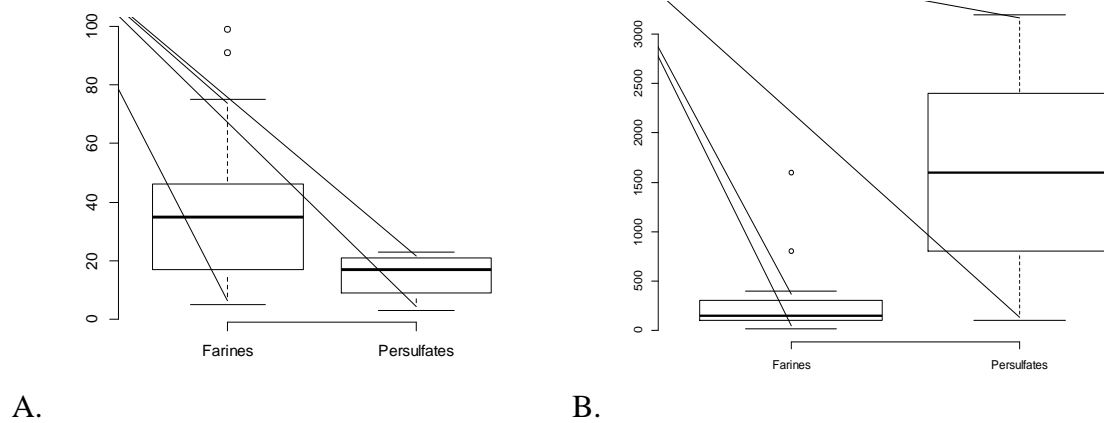


Figure 10 : Différences entre les groupes.

A : FeNO de base chez les patients boulangers (AP lié à la farine) et chez les patients coiffeurs (AP lié aux persulfates).

B : Doses cumulées de métacholine de base chez les patients boulangers (AP lié à la farine) et chez les patients coiffeurs (AP lié aux persulfates).

Annexe 14 : Positivité du test d'exposition spécifique à l'allergène professionnel.

Asthme	TPB actif		Total
	Positif	Négatif	
- Farine	8	9	17
- Persulfates	4	5	9
Total	12	14	26

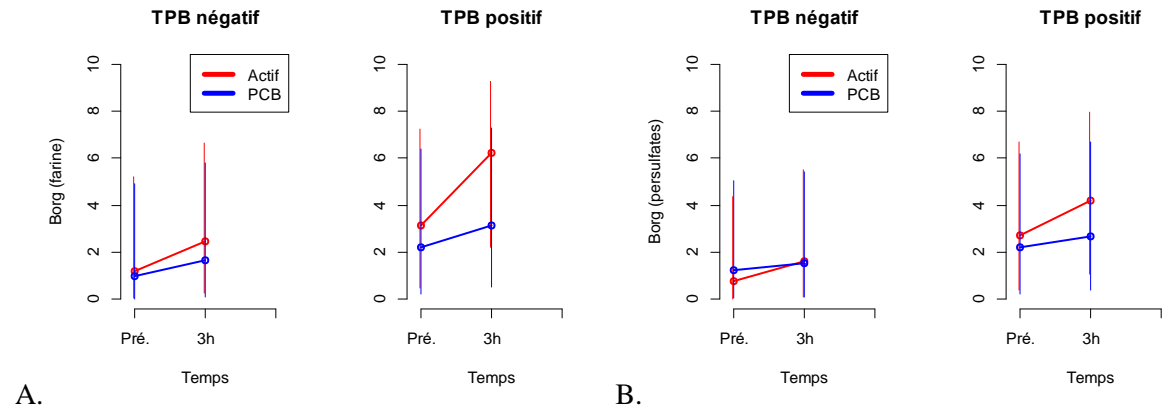
Figure 11 : Positivité du test d'exposition spécifique à l'allergène professionnel.

Tableau III : Critères de positivité du test d'exposition spécifique à l'allergène professionnel.

	Signes cliniques (3h) : - Dyspnée et symptômes respiratoires - Rhinite - Conjonctivite	Réaction immédiate	Réaction retardée	Majoration du FeNO \geq 17ppb (24h)	Majoration des PNE au niveau des expectorations >3% (24h)
Boulangers (n=8)	- 100% - 75% (n=6) - 0	100%	/	38% (n=3)	25% (n=2)
Coiffeurs (n=4)	- 50% (n=2) - 25% (n=1) - 0	25% (n=1)	75% (n=3)	25% (n=1)	0

Annexe 15 : Variation du score de Borg et du score de Lebel.

○ Score de Borg



○ Score de Lebel

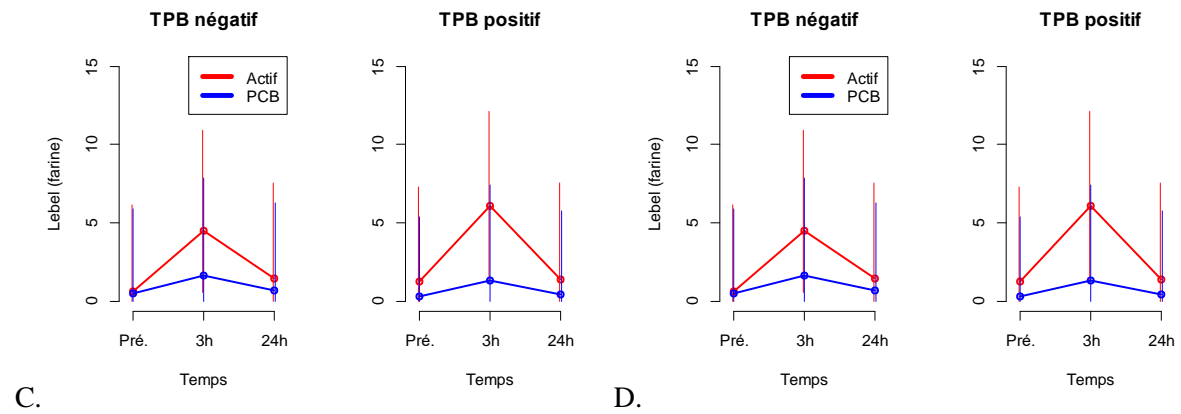
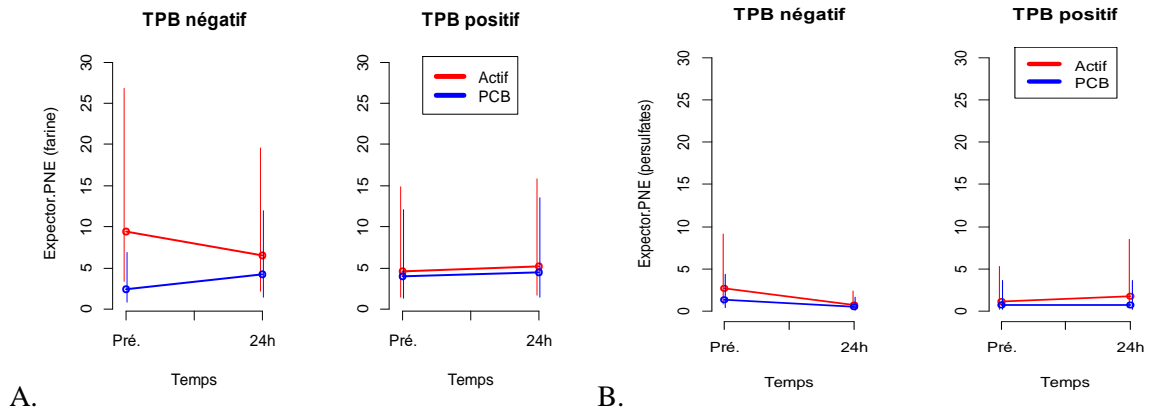


Figure 12 : Variation du score de Borg et du score de Lebel.

- A : Variation du score de Borg chez les patients boulangers avec TPB actif positif et TPB actif négatif en comparaison au placebo.
- B : Variation du score de Borg chez les patients coiffeurs avec TPB actif positif et TPB actif négatif en comparaison au placebo.
- C : Variation du score de Lebel chez les patients boulangers avec TPB actif positif et TPB actif négatif en comparaison au placebo.
- D : Variation du score de Lebel chez les patients coiffeurs avec TPB actif positif et TPB actif négatif en comparaison au placebo.

Annexe 16 : Variation des PNE et des PNN au niveau des expectorations induites.

○ PNE au niveau des expectorations induites



○ PNN au niveau des expectorations induites

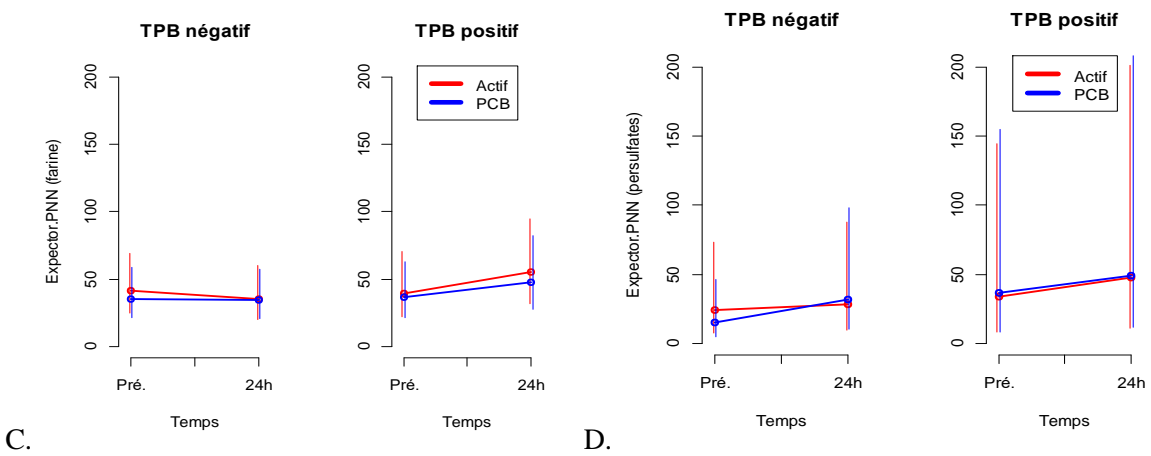
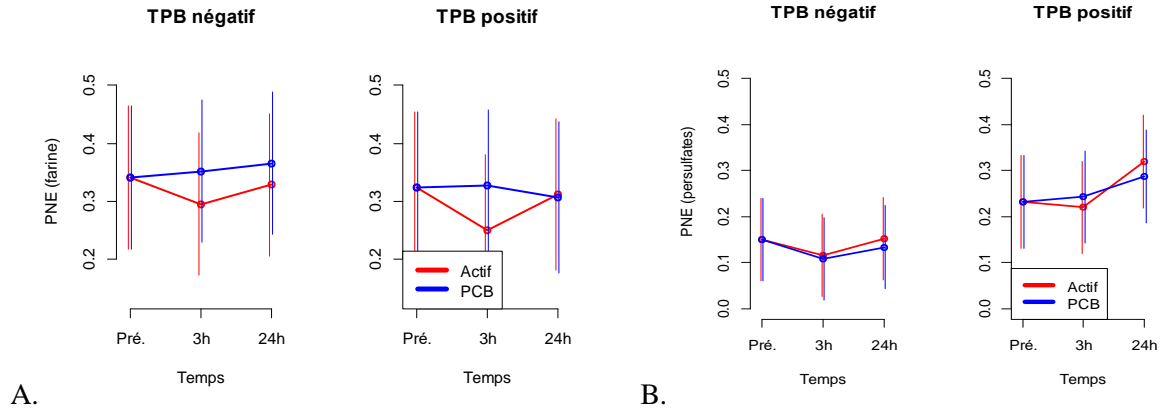


Figure 13 : Variation des PNE et des PNN au niveau des expectorations induites.

A : Variation du pourcentage de PNE au niveau des expectorations induites chez les patients boulangers avec TBP actif positif et TPB actif négatif en comparaison au placebo.
 B : Variation du pourcentage de PNE au niveau des expectorations induites chez les patients coiffeurs avec TBP actif positif et TPB actif négatif en comparaison au placebo.
 C : Variation du pourcentage de PNN au niveau des expectorations induites chez les patients boulangers avec TBP actif positif et TPB actif négatif en comparaison au placebo.
 D : Variation du pourcentage de PNN au niveau des expectorations induites chez les patients coiffeurs avec TBP actif positif et TPB actif négatif en comparaison au placebo.

Annexe 17 : Variation des PNE et des PNN sanguins.

○ PNE sanguins



○ PNN sanguins

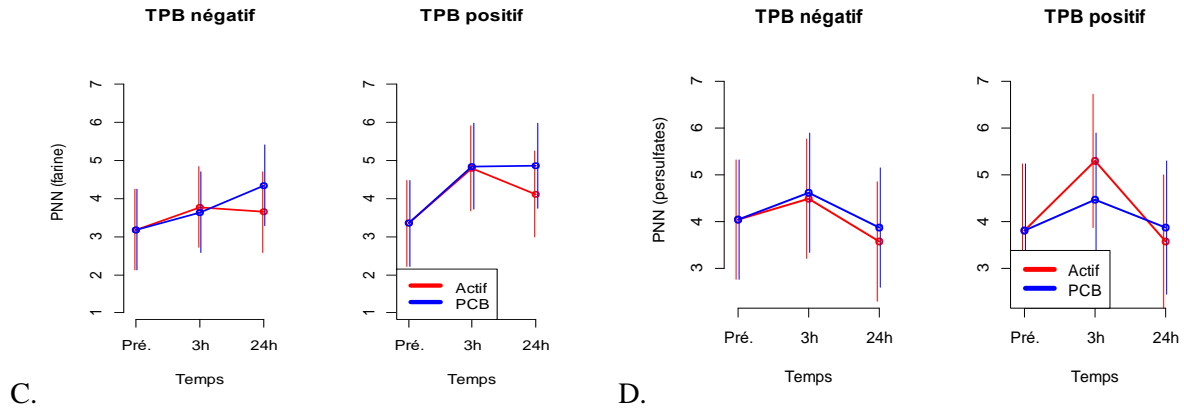


Figure 14 : Variation des PNE et des PNN sanguins.

A : Variation de la quantité de PNE sanguins (G/L) chez les patients boulangers avec TBP actif positif et TPB actif négatif en comparaison au placebo.

B : Variation de la quantité de PNE sanguins (G/L) chez les patients coiffeurs avec TBP actif positif et TPB actif négatif en comparaison au placebo.

C : Variation de la quantité de PNN sanguins (G/L) chez les patients boulangers avec TBP actif positif et TPB actif négatif en comparaison au placebo.

D : Variation de la quantité de PNN sanguins (G/L) chez les patients coiffeurs avec TBP actif positif et TPB actif négatif en comparaison au placebo.

Annexe 18 : Variation des concentrations de chémokine RANTES au niveau du sérum.

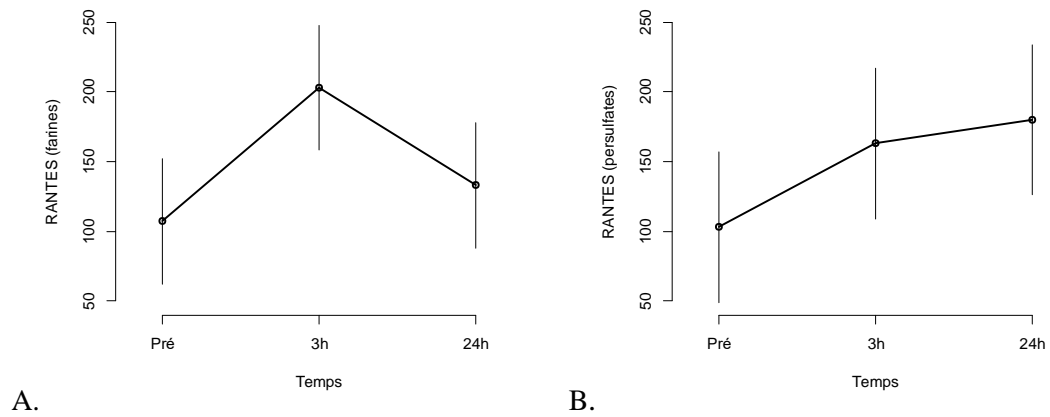


Figure 15 : Variation des concentrations de RANTES au niveau du sérum.

A : Variation de la concentration de RANTES sérique (pg/mL) à T3 et T24 chez les patients boulangers avec TBP actif positif en comparaison à T0.

B : Variation de la concentration de RANTES sérique (pg/mL) à T3 et T24 chez les patients coiffeurs avec TBP actif positif en comparaison à T0.

Annexe 19 : Variation de la quantité de transcrits de chémokine RANTES au niveau des PBMC.

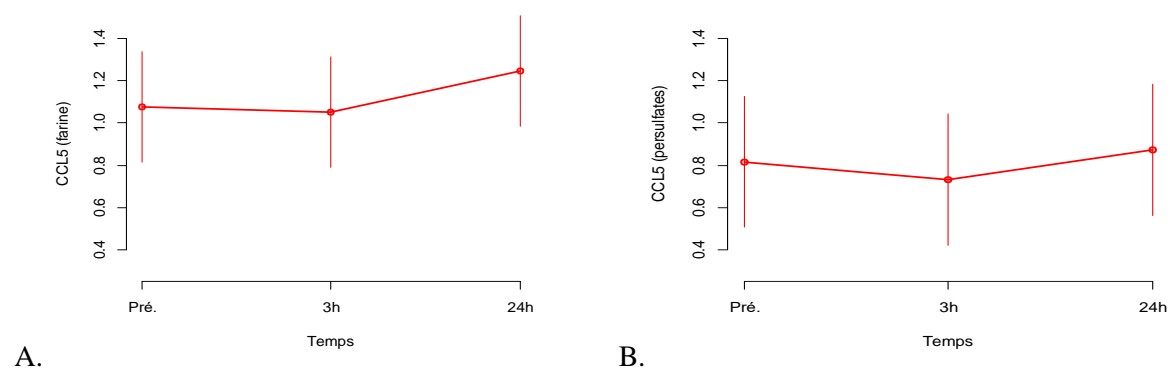


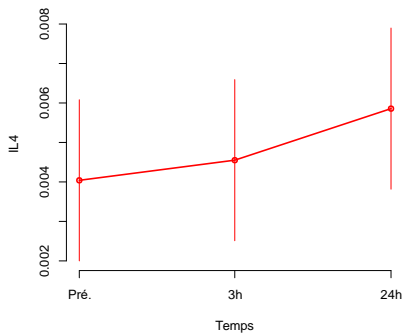
Figure 16 : Variation de la quantité de transcrits de RANTES au niveau des PBMC.

A : Variation du taux de RANTES (UA) à T3 et T24 chez les patients boulangers avec TBP actif positif en comparaison à T0.

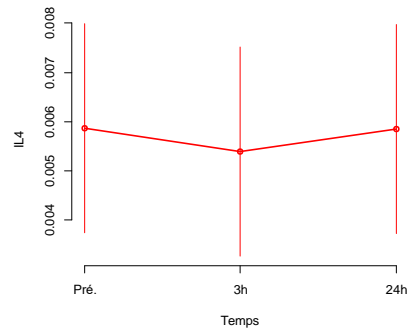
B : Variation du taux de RANTES (UA) à T3 et T24 chez les patients coiffeurs avec TBP actif positif en comparaison à T0.

Annexe 20 : Variation de la quantité de transcrits de la voie Th2 au niveau des PBMC.

○ IL-4

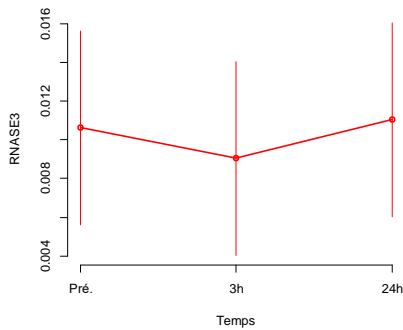


A.

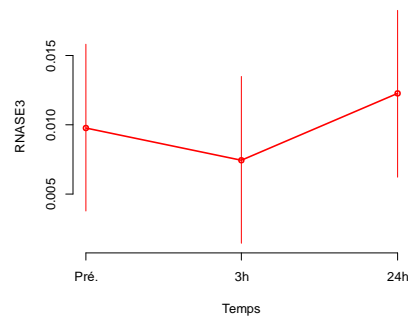


B.

○ ECP (ou RNASE-3)

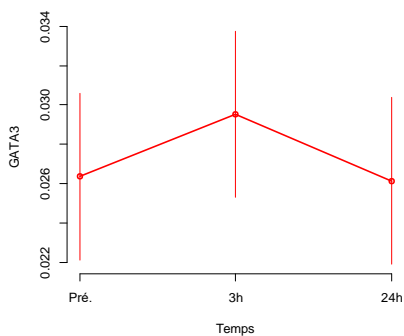


C.

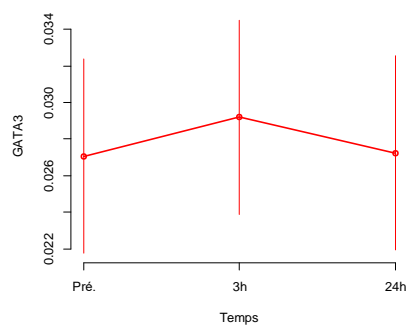


D.

○ Facteur de transcription GATA-3



E.



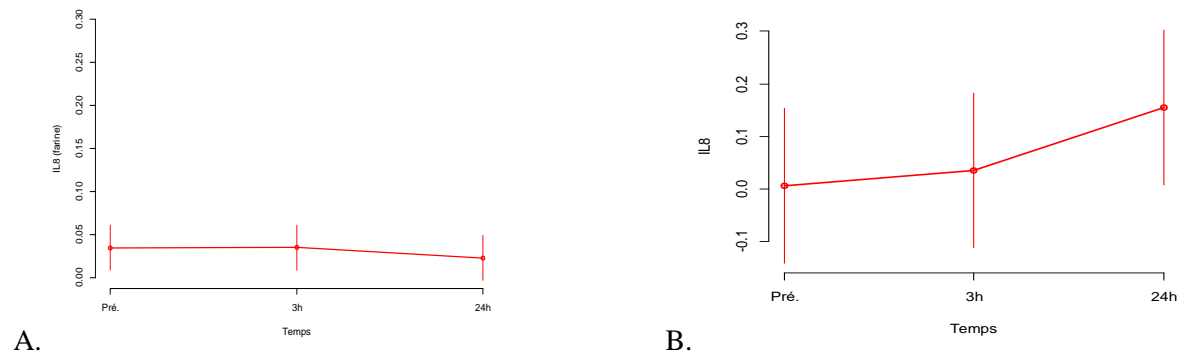
F.

Figure 17 : Variation de la quantité de transcrits de la voie Th2 au niveau des PBMC.

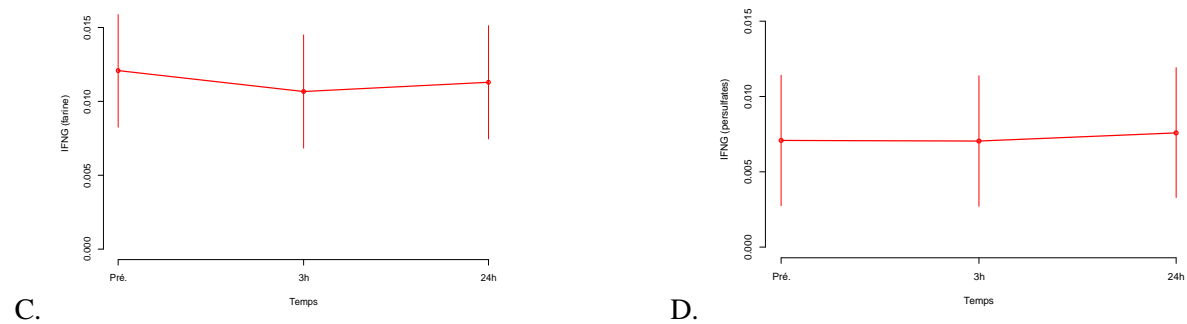
- A : Variation du taux d'IL-4 (UA) à T3 et T24 chez les patients boulangers avec TBP actif positif en comparaison à T0.
- B : Variation du taux d'IL-4 (UA) à T3 et T24 chez les patients coiffeurs avec TBP actif positif en comparaison à T0.
- C : Variation du taux d'ECP (UA) à T3 et T24 chez les patients boulangers avec TBP actif positif en comparaison à T0.
- D : Variation du taux d'ECP (UA) à T3 et T24 chez les patients coiffeurs avec TBP actif positif en comparaison à T0.
- E : Variation du taux de GATA-3 (UA) à T3 et T24 chez les patients boulangers avec TBP actif positif en comparaison à T0.
- F : Variation du taux de GATA-3 (UA) à T3 et T24 chez les patients coiffeurs avec TBP actif positif en comparaison à T0.

Annexe 21 : Variation de la quantité de transcrits de la voie Th1 au niveau des PBMC.

○ IL-8



○ IFN- γ



○ Facteur de transcription Tbet (ou TBX21)

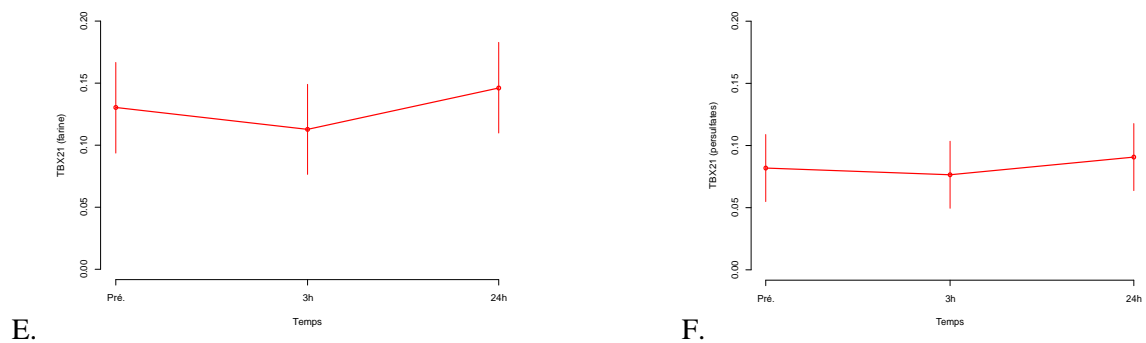
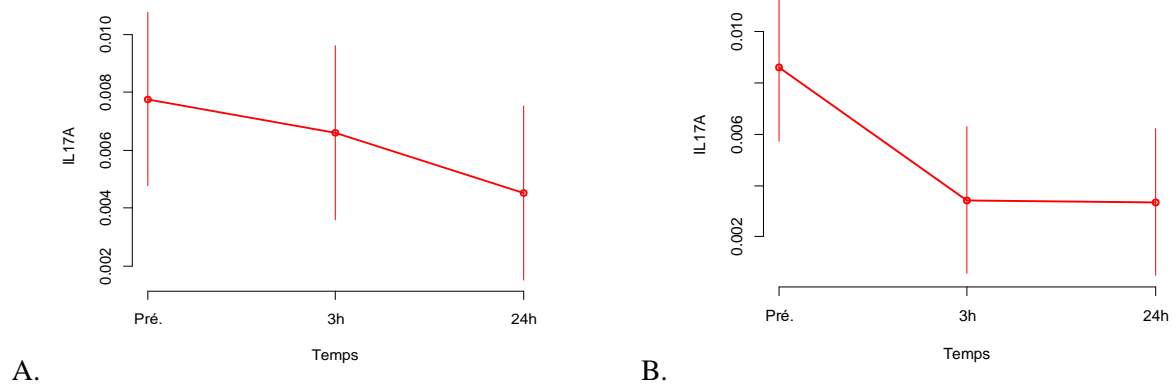


Figure 18 : Variation de la quantité de transcrits de la voie Th1 au niveau des PBMC.

- A : Variation du taux d'IL-8 (UA) à T3 et T24 chez les patients boulangers avec TBP actif positif en comparaison à T0.
 B : Variation du taux d'IL-8 (UA) à T3 et T24 chez les patients coiffeurs avec TBP actif positif en comparaison à T0.
 C : Variation du taux d'IFN- γ (UA) à T3 et T24 chez les patients boulangers avec TBP actif positif en comparaison à T0.
 D : Variation du taux d'IFN- γ (UA) à T3 et T24 chez les patients coiffeurs avec TBP actif positif en comparaison à T0.
 E : Variation du taux de Tbet (UA) à T3 et T24 chez les patients boulangers avec TBP actif positif en comparaison à T0.
 F : Variation du taux de Tbet (UA) à T3 et T24 chez les patients coiffeurs avec TBP actif positif en comparaison à T0.

Annexe 22 : Variation de la quantité de transcrits de la voie Th17 au niveau des PBMC.

○ IL-17



○ Facteur de transcription ROR γ T (ou RORC)

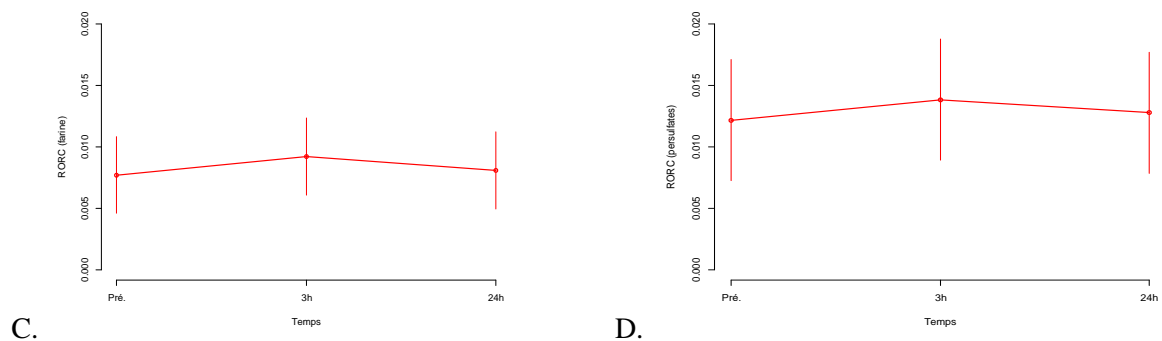
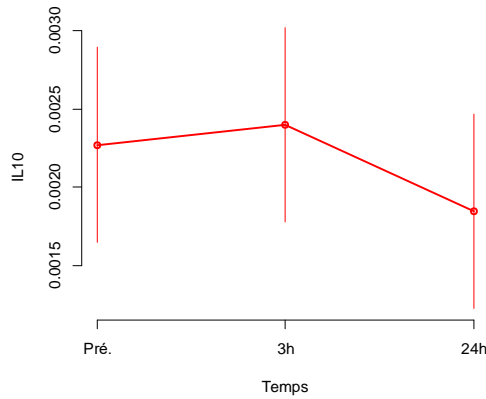


Figure 19 : Variation de la quantité de transcrits de la voie Th17 au niveau des PBMC.

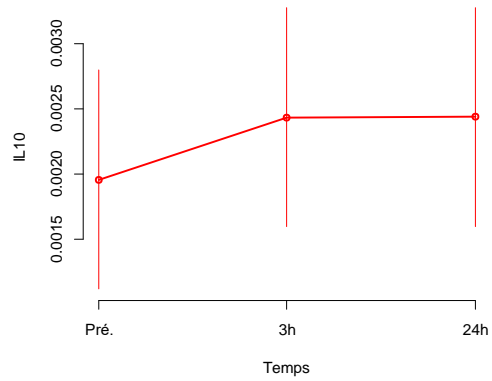
- A : Variation du taux d'IL-17 (UA) à T3 et T24 chez les patients boulangers avec TBP actif positif en comparaison à T0.
- B : Variation du taux d'IL-17 (UA) à T3 et T24 chez les patients coiffeurs avec TBP actif positif en comparaison à T0.
- C : Variation du taux de ROR γ T (UA) à T3 et T24 chez les patients boulangers avec TBP actif positif en comparaison à T0.
- D : Variation du taux de ROR γ T (UA) à T3 et T24 chez les patients coiffeurs avec TBP actif positif en comparaison à T0.

Annexe 23 : Variation de la quantité de transcrits de la voie Treg au niveau des PBMC.

○ IL-10

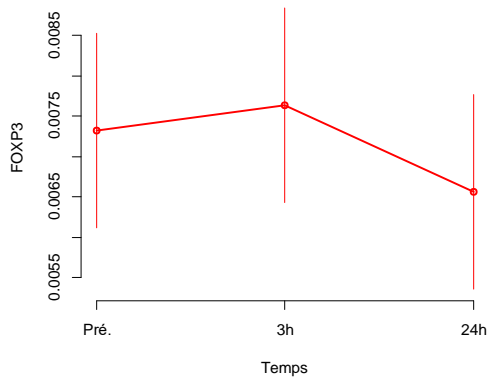


A.

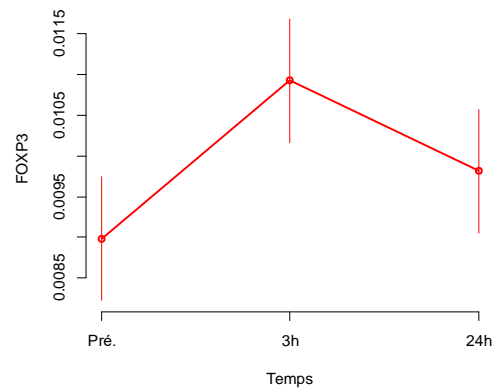


B.

○ Facteur de transcription Foxp3



C.



D.

Figure 20 : Variation de la quantité de transcrits de la voie Treg au niveau des PBMC.

- A : Variation du taux d'IL-10 (UA) à T3 et T24 chez les patients boulangers avec TBP actif positif en comparaison à T0.
B : Variation du taux d'IL-10 (UA) à T3 et T24 chez les patients coiffeurs avec TBP actif positif en comparaison à T0.
C : Variation du taux de Foxp3 (UA) à T3 et T24 chez les patients boulangers avec TBP actif positif en comparaison à T0.
D : Variation du taux de Foxp3 (UA) à T3 et T24 chez les patients coiffeurs avec TBP actif positif en comparaison à T0.

RÉSUMÉ

Introduction : L'asthme professionnel (AP) peut être induit par des agents de haut poids moléculaire (HPM) et par des agents de bas poids moléculaire (BPM). Les mécanismes physiopathologiques de l'AP sont encore incompris. L'objectif de notre étude est de comparer les mécanismes physiopathologiques et la réponse clinique de deux types d'AP : l'AP induit par la farine (HPM) et l'AP induit par les persulfates (BPM).

Méthode : Des patients avec un AP lié à la farine ou aux persulfates, âgés de 18 à 55 ans étaient inclus dans une étude prospective, randomisée, en double aveugle contre placebo au CHU de Strasbourg. Un test de provocation bronchique (TPB) spécifique à l'allergène professionnel était conduit contre placebo. L'examen clinique avec les scores de Lebel (rhinite allergique), de TOSS (conjonctivite allergique) et de Borg (dyspnée), ainsi que des examens complémentaires comprenant spirométrie, NO exhalé, test à la métacholine, expectorations induites et prélèvements sanguins étaient réalisés à T0, T3h et T24h pour les deux TPB. Des cellules issues de prélèvements sanguins (sérum et des cellules sanguines mononuclées (PBMC)) et des expectorations induites du TPB à l'allergène professionnel étaient utilisées pour l'étude des mécanismes physiopathologiques et des voies inflammatoires.

Résultats : 26 patients dont 17 boulangers et 9 coiffeurs étaient inclus dans notre étude. A l'état de base les boulangers présentaient une hyperréactivité bronchique importante avec un NO exhalé plus élevé ($p=0,006^{**}$) et des doses de métacholine plus basses pour un test positif ($p=0,004^{**}$) en comparaison aux coiffeurs. Le TPB à l'allergène professionnel était positif chez 47% des boulangers et 44% des coiffeurs. Tous les boulangers avaient une réaction bronchique immédiate tandis que 75% des coiffeurs présentaient une réaction bronchique de type retardée. On retrouvait une majoration du taux de chémokine sérique de type RANTES et de son transcrite au niveau des PBMC à T3 et à T24 chez les boulangers ($p=0,008^{**}$, $p=0,38$) et à T24 chez les coiffeurs ($p=0,81$). On observait également une diminution significative de la quantité de transcrits de la voie inflammatoire Th17 (pour l'IL-17 à T3 $p=0,033^*$, $p=0,59$) et une augmentation du taux de transcrits de la voie T-régulatrice (pour Foxp3 à T3 $p=0,72$, $p=0,006^{**}$) dans les deux groupes.

Conclusion : Cette étude était princeps dans notre laboratoire en ce qui concerne l'étude des voies inflammatoires. Notre travail mettait en évidence des variations cytokiniques compatibles avec une inflammation de type plutôt Th2 chez les boulangers et plus complexe chez les coiffeurs, impliquant possiblement la voie Th1. La diminution des transcrits d'IL-17, principalement chez les coiffeurs, était compatible avec une activation de la voie T-régulatrice.

TITRE EN ANGLAIS : Comparison of the pathophysiological mechanisms in occupational asthma to wheat flour and persulfates after specific inhalation challenge.

THÈSE : Médecine Spécialisée, Année 2019.

MOTS-CLÉS : Asthme professionnel, physiopathologie, test de provocation bronchique spécifique, farine, persulfates.

INTITULÉ ET ADRESSE

Université De Lorraine
Faculté de Médecine de Nancy
9 avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
