



HAL
open science

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

Hermine Mével

► **To cite this version:**

Hermine Mével. Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail. Sciences du Vivant [q-bio]. Université de Lorraine, 2019. Français. NNT : 2019LORR0119 . tel-02460677

HAL Id: tel-02460677

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-02460677v1>

Submitted on 30 Jan 2020

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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



Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE

Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

par **Hermine Mével**

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

Le 16 janvier 2019

Membres du jury :

Rapporteurs :	Mme Maria GONZALEZ	PUPH, Université de Strasbourg
	Mme Nicole LE MOUAL	Directrice de Recherche, Inserm UMR1168, Villejuif
Examineurs :	M. Pascal WILD	Chercheur, INRS, Vandoeuvre-les-Nancy
	M. François CHABOT	PUPH Université de Lorraine, Vandoeuvre-les-Nancy
	Mme Virginie WESTEEL	PUPH, Université de Franche-Comté, Besançon
	M. Christophe PARIS	PUPH, Université de Lorraine
		directeur de thèse
Membres invités :	Mme Valérie DEMANGE	Responsable d'études, INRS, Vandoeuvre-les-Nancy
	Mme Isabelle THAON	MCUPH, Université de Lorraine, Vandoeuvre-les-Nancy

Table des matières

I.	REMERCIEMENTS.....	9
II.	LISTE DES ABRÉVIATIONS	11
III.	LES ASTHMES EN RELATION AVEC LE TRAVAIL : ETUDE DE LA LITTÉRATURE	14
A.	DÉFINITIONS ET CLASSIFICATIONS.....	16
1.	<i>Définition de l'asthme</i>	16
2.	<i>Définition de l'asthme en relation avec le travail</i>	17
3.	<i>Définition et classification de l'Asthme Professionnel (AP)</i>	17
4.	<i>Définition de l'asthme aggravé par le travail (AAT)</i>	18
B.	DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES	20
1.	<i>Etudes de prévalence</i>	20
2.	<i>Etudes d'incidence</i>	22
3.	<i>Poids des facteurs professionnels dans l'asthme</i>	29
4.	<i>Agents en cause et métiers à risque</i>	29
5.	<i>Facteurs de risques</i>	31
C.	DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE DES ASTHMES EN RELATION AVEC LE TRAVAIL.....	37
1.	<i>Difficultés diagnostiques des ART</i>	37
2.	<i>Démarche diagnostique</i>	38
3.	<i>Schéma général de la procédure simplifiée</i>	46
4.	<i>Diagnostic de l'AAT</i>	47
D.	CONSÉQUENCES CLINIQUES, SOCIALES ET ÉCONOMIQUES DES ASTHMES EN RELATION AVEC LE TRAVAIL	49
1.	<i>Phénotypes cliniques (contrôle et sévérité)</i>	49
E.	CONSÉQUENCES SOCIO-ÉCONOMIQUES ET QUALITÉ DE VIE	54
1.	<i>Conséquences socio-économiques</i>	54
2.	<i>Conséquences psychologiques et sur la qualité de vie</i>	55
IV.	OBJECTIFS ET PLAN DE LA THÈSE	57
V.	ANALYSE DE DONNÉES LONGITUDINALES : COHORTE MIBAP	60
A.	PRÉSENTATION DES OBJECTIFS ET DES PRINCIPAUX RÉSULTATS DU PROJET MIBAP	62
B.	OBJECTIFS DES ANALYSES RÉALISÉES DANS LE CADRE DE MA THÈSE	64
C.	DONNÉES RECUEILLIES UTILISÉES POUR CES ANALYSES	66
1.	<i>Tests cutanés</i>	66
2.	<i>Spirométrie et hyperréactivité bronchique (HRB)</i>	67
3.	<i>NO expiré (FENO)</i>	68
4.	<i>Eosinophiles</i>	68
D.	MÉTHODOLOGIE D'ANALYSE	70
1.	<i>Quantification de la sensibilisation aux allergènes communs</i>	70
2.	<i>Paramètres (outcomes) étudiés</i>	70
3.	<i>Analyses statistiques</i>	71
E.	RÉSULTATS	73

1.	<i>Analyses descriptives</i>	73
2.	<i>Résultats des modèles de régression</i>	79
F.	AUTRES RÉFLEXIONS CONCERNANT LA CONSTRUCTION DU SCORE DE SENSIBILISATION AUX ALLERGÈNES COMMUNS (TESTS DE SENSIBILITÉ)	86
1.	<i>Regroupement des allergènes par famille</i>	86
2.	<i>Décalage de la valeur seuil entre les sujets faiblement sensibilisés et les sujets fortement sensibilisés</i>	88
3.	<i>Addition des diamètres des réponses cutanées</i>	90
4.	<i>Utilisation des données de la première visite uniquement</i>	90
5.	<i>Utilisation des allergènes communs encore recommandés dans la batterie actuelle</i>	90
G.	DISCUSSION	93
1.	<i>Degré de sensibilisation et marqueurs de l'inflammation bronchique éosinophilique</i>	93
2.	<i>Aspect prédictif du degré de sensibilisation aux allergènes communs (dimension longitudinale)</i>	94
3.	<i>Différence d'effet selon la filière</i>	94
4.	<i>Forces et faiblesses de l'étude</i>	94
H.	CONCLUSION.....	97
VI.	DÉVELOPPEMENT ET MISE EN PLACE D'UN PROTOCOLE	
	D'ÉTUDE MULTIDISCIPLINAIRE : LE PROJET ARPEIGE	99
A.	ACTEURS DU PROJET	101
B.	SCHÉMA GLOBAL DE L'ÉTUDE	102
C.	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	103
1.	<i>Objectif principal commun aux deux volets de l'étude</i>	103
2.	<i>Objectifs secondaires</i>	103
D.	DESIGN DE L'ÉTUDE.....	105
1.	<i>Type d'étude</i>	105
2.	<i>Population et critères d'inclusion</i>	105
3.	<i>Nombre de sujets nécessaires</i>	105
E.	MÉTHODOLOGIE GLOBALE DU RECUEIL DE DONNÉES ARPEIGE	108
1.	<i>Le volet épidémiologique</i>	109
2.	<i>Le volet clinique</i>	117
3.	<i>Evaluation des conséquences médico-économiques</i>	120
F.	TRAITEMENT DES DONNÉES.....	124
1.	<i>Repérage</i>	124
2.	<i>Cahier de recueil</i>	124
G.	RÉSULTATS.....	129
1.	<i>Repérage</i>	129
2.	<i>Cahier de recueil</i>	131
H.	DISCUSSION	134
I.	CONCLUSION.....	139
VII.	DISCUSSION ET PERSPECTIVES	141
VIII.	RÉFÉRENCES	151

IX.	ANNEXES.....	162
1.	<i>Annexe 1 : Article FeNO</i>	<i>164</i>
2.	<i>Annexe 2 : 1^{er} Avis CCTIRS.....</i>	<i>173</i>
3.	<i>Annexe 3 : 2^e Avis CCTIRS.....</i>	<i>175</i>
4.	<i>Annexe 4 : Autorisation de la CNIL.....</i>	<i>177</i>
5.	<i>Annexe 5 : Article Arpeige.....</i>	<i>179</i>
6.	<i>Annexe 6 : Mail de contact pour les CCPP</i>	<i>189</i>
7.	<i>Annexe 7 : Présentation de l'étude aux médecins du travail.....</i>	<i>190</i>
8.	<i>Annexe 8 : Note parue dans RST.....</i>	<i>192</i>
9.	<i>Annexe 9 : Mode opératoire détaillé</i>	<i>194</i>
10.	<i>Annexe 10 : Mode opératoire schématisé</i>	<i>197</i>
11.	<i>Annexe 11 : Checklist</i>	<i>198</i>
12.	<i>Annexe 12 : Repérage</i>	<i>199</i>
13.	<i>Annexe 13 : Lettre d'information pour le repérage</i>	<i>201</i>
14.	<i>Annexe 14 : Lettre information accompagnant le cahier de recueil.....</i>	<i>203</i>
15.	<i>Annexe 15 : Cahier de recueil.....</i>	<i>205</i>
16.	<i>Annexe 16 : Questionnaire médico-économique</i>	<i>237</i>
17.	<i>Annexe 17 : Lettre d'information accompagnant le questionnaire médico-économique</i> <i>240</i>	
18.	<i>Annexe 18 : Carnet de suivi médico-économique</i>	<i>241</i>
19.	<i>Annexe 19 : Algorithme décisionnel classement a priori</i>	<i>252</i>
20.	<i>Annexe 20 : Traitement automatique des courriers.....</i>	<i>254</i>

Liste des tableaux

Tableau 1 Estimations de l'incidence de l'AP d'après les systèmes de surveillance	26
Tableau 2 Niveau de sévérité thérapeutique selon GINA	52
Tableau 3 Classement de la sévérité fonctionnelle	52
Tableau 4 Caractéristiques de la population étudiée	73
Tableau 5 Sensibilisation aux allergènes communs à V1 et à V4 pour les sujets ayant participé aux deux sessions de SPT.....	74
Tableau 6 Sensibilisation aux allergènes spécifiques à la profession à V1 et V4 en fonction du degré de sensibilisation aux allergènes communs.....	76
Tableau 7 Concentrations de NO exhalé (FENO), test à la métacholine et nombre d'éosinophiles pour chaque filière d'apprentissage, chaque degré de sensibilisation aux allergène communs et chaque visite	78
Tableau 8 Résultats des modèles de régression à effets mixtes pour FeNO, NDRS du test à la métacholine et la présence d'éosinophiles en fonction du degré de sensibilisation aux allergènes communs	79
Tableau 9 Résultats du modèle de régression linéaire à effets mixtes pour FeNO et NDRS du test à la métacholine en fonction de la filière et du degré de sensibilisation aux allergènes communs	84
Tableau 10 Matrice d'Odds Ratios des allergènes communs.....	87
Tableau 11 Répartition de la fréquence de la sévérité et du contrôle des asthmes	106
Tableau 12 Examens de la partie clinique, en fonction de leur disponibilité dans les centres participants.	120
Tableau 13 Classement de la sévérité selon le consensus GINA	125
Tableau 14 Symptômes respiratoires chez les salariés avec des symptômes évoquant un asthme actif d'après le questionnaire de repérage.	130
Tableau 15 Scores de contrôle de l'asthme et de qualité de vie selon l'existence d'un asthme diagnostiqué parmi les 153 sujets ayant retourné le questionnaire approfondi.	131

Liste des figures

Figure 1 Interaction entre l'inflammation bronchique et les symptômes cliniques et la physiopathologie de l'asthme	16
Figure 2 Les différents types d'asthme en relation avec le travail [1,8].....	19
Figure 3 Schéma simplifié de la démarche diagnostique des ART (adapté de Vandepas et al., 2017)	46
Figure 4 : Valeurs prédites de FENO en parties par milliard à chaque visite et en fonction du degré de sensibilisation	81
Figure 5 Valeurs prédites de DRS (en % / μ mol de métacholine) par visite et par degré de sensibilisation	82
Figure 6 Modèle pour le statut éosinophilique en fonction des visites et du degré de sensibilisation aux allergènes communs	83
Figure 7 Modèle de régression linéaire pour le FeNO en fonction du degré de sensibilisation aux allergènes communs et des visites.....	88
Figure 8 Modèle de régression linéaire pour le FeNO en fonction des visites et du degré de sensibilisation aux allergènes communs avec un cut-off à deux allergènes.....	89
Figure 9 Modèle de régression linéaire pour le FeNO en fonction des visites et du degré de sensibilisation aux allergènes communs avec un cut-off à trois allergènes.....	89
Figure 10 Valeurs prédites de FENO en parties par milliard à chaque visite et en fonction du degré de sensibilisation en utilisant les 12 allergènes communs	91
Figure 11 Valeurs prédites de FENO en parties par milliard à chaque visite et en fonction du degré de sensibilisation en utilisant les 6 allergènes communs de la batterie actuelle	92
Figure 12 Schéma général du projet ARPEIGE.....	102
Figure 13 Méthodologie de recueil des données ARPEIGE	108
Figure 14 Recrutement des médecins du travail	111
Figure 15 Algorithme proposé pour les bilans en CCPP	128

I. Remerciements

Ce manuscrit de thèse a bien failli ne jamais voir le jour, et il me sera difficile de remercier suffisamment les personnes qui m'ont permis de l'achever.

Je tiens tout d'abord à remercier Christophe Paris, mon directeur de thèse, pour toute son aide, son appui scientifique et ses conseils au cours de mon doctorat.

J'en profite également pour remercier Denis Zmirou-Navier, qui m'a permis de connaître l'opportunité de réaliser ce projet.

Je remercie tout particulièrement Pascal Wild et Valérie Demange, pour leur soutien quotidien, leur aide si précieuse et leur expertise. Vraiment, sans eux, ce document n'existerait pas. Je les remercie aussi de m'avoir fait confiance et de m'avoir poussée à terminer cette thèse.

Merci également à toutes les personnes que j'ai côtoyées au laboratoire Épidémiologie en Entreprise de l'INRS. Leur soutien, leur aide, leurs conseils, leur gentillesse, leur bienveillance et surtout leur humilité sont une réelle inspiration pour moi.

Merci à Emmanuelle Penven pour ses conseils et son expertise.

Merci beaucoup à Isabelle Thaon pour son soutien inconditionnel ces derniers mois, sa vision intéressante et neuve sur ma thèse et ses nombreux conseils.

Merci également à Francis Guillemin et Patrick Menu de m'avoir soutenue et poussée à reprendre mon manuscrit pour enfin l'achever. Merci pour leur indulgence et leur patience.

Je remercie également Maria Gonzalez, Nicole Le Moual, François Chabot et Virginie Weesteel de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

Merci à toutes les personnes qui ont partagé mes études et notamment ces dernières années, et qui ont pu m'apporter leurs lumières ; merci à l'ancienne unité d'accueil Ingres.

Les prochains remerciements sont plus personnels et vont à des personnes très chères, qui m'ont soutenue même dans les plus mauvais moments : Tom, merci mille fois de m'avoir aidée, relue, et supportée même pendant mes angoisses et mes envies d'abandon.

Merci à mon père, qui était si fier de me voir démarrer cette thèse, mais qui ne me verra malheureusement pas la finir. Merci à ma mère Christine, à Éric et aux autres personnes de ma famille qui m'ont soutenue.

Merci à Charlotte et Quentin pour leurs encouragements. Et enfin, j'envoie ces remerciements du fond du cœur à Didou, Gurren, Julien, Krapo, Lyrad, Louariell, Adri, Lorelei et enfin Tasha. Je pense qu'ils n'ont aucune idée du rôle précieux et salvateur qu'ils ont joué, et pourtant sans eux je n'y serais jamais arrivée.

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

II. Liste des abréviations

AAT : Asthme Aggravé par le Travail

ACCP : American College of Chest Physicians

ACT : Asthma control test

l'AHRQ : Agency for Healthcare Research and Quality

AP : Asthme Professionnel

AQLQ : Asthma Quality of Life Questionnaire

ART : Asthme en Relation avec le Travail

ASRT : Asthme Sans Relation avec le Travail

ATS : American Thoracic Society

BPM : Bas Poids Moléculaire

CCPP : Centre de consultation de pathologies professionnelles

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CVF : Capacité vitale forcée

DEP : Débit Expiratoire de Pointe

ECRHS : European Community Respiratory Health Survey

EFR : Exploitation fonctionnelle respiratoire

ERS : European respiratory society

F_ENO : Fractional Exhaled Nitric Oxide (Fraction exhalée du monoxyde d'azote)

FMP : Fonds des Maladies Professionnelles (Belgique)

GINA : Global Initiative for Asthma (Consensus international sur l'asthme)

HPM : Haut Poids Moléculaire

HRB : Hyperréactivité bronchique

HRBNS : Hyperréactivité Bronchique Non Spécifique

IgE : Immunoglobulines E

LOEL : Low-observed effect level

MIBAP : Marqueurs d'Inflammation Bronchique dans l'Asthme Professionnel

ONAP : Observatoire National de l'Asthme Professionnel

NO: Nitric Oxide (monoxyde d'azote)

NOEL : No observed effect level

RBNS : Réactivité bronchique non spécifique

RNV3P : Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles

RST : Références en santé travail

SIAB : Syndrome d'Irritation Aiguë des Bronches

SENSOR : Sentinel Event Notification System for Occupational Risk

SPT : Skin Prick Test (Test de sensibilisation cutané)

SST : Service de Santé au Travail

SWORD : Surveillance of Work-Related and Respiratory Diseases

TPB : Test de Provocation Bronchique

TPBS : Test de Provocation Bronchique Spécifique

VEMS : Volume Expiratoire Maximal en une seconde

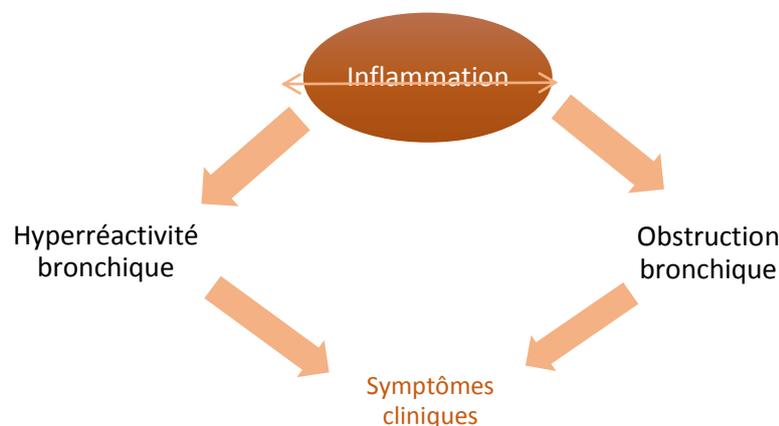
III. Les asthmes en relation avec le travail : Etude de la littérature

A. Définitions et classifications

1. Définition de l'asthme

Le terme « asthme » vient du grec ásthma, signifiant « respiration difficile ». C'est une maladie complexe, caractérisée par des symptômes variables et récurrents, une obstruction bronchique et une inflammation sous-jacente (figure 1) [1].

Figure 1 Interaction entre l'inflammation bronchique et les symptômes cliniques et la physiopathologie de l'asthme



Les définitions de l'asthme sont nombreuses et ont beaucoup évolué, mais la plupart tiennent compte des caractéristiques des fluctuations au cours du temps de la bronchoconstriction et de la nature réversible de la maladie. Au fur et à mesure des nouvelles connaissances, les définitions ont progressivement intégré les caractéristiques pathologiques [2]. En 2007, aux États-Unis, le *National Asthma Education and Prevention Program* produit la 3^e version d'un rapport d'experts (EPR-3 : *Expert Panel Report – 3*) [1] dans laquelle la définition suivante, très complète, est retenue :

« L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires dans laquelle de nombreuses cellules et éléments cellulaires jouent un rôle : en particulier les mastocytes, éosinophiles, neutrophiles (en particulier dans le cas d'une apparition soudaine, d'exacerbations fatales, d'asthme professionnel, et chez les patients

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

fumeurs), lymphocytes T, macrophages et cellules épithéliales. Chez les personnes sensibles, cette inflammation est à l'origine d'épisodes récurrents de toux (principalement la nuit et tôt le matin), de sifflements, de dyspnée, et de sensation d'oppression dans la poitrine. Ces épisodes sont habituellement associés à une obstruction bronchique variable qui est souvent réversible, soit de manière spontanée, soit à l'aide d'un traitement ».

La définition la plus récente retenue par le consensus GINA (Global INitiative for Asthma) de 2018 [3] a été fortement simplifiée, tout en insistant sur le caractère hétérogène de la maladie asthmatique :

« L'asthme est une maladie hétérogène, habituellement caractérisée par une inflammation bronchique chronique. L'asthme est défini par l'historique des symptômes respiratoires tels que des sifflements, une dyspnée, une oppression dans la poitrine, et une toux qui varie en fonction du temps et de l'intensité, et une obstruction bronchique variable. »

2. Définition de l'asthme en relation avec le travail

L'American College of Chest Physicians (ACCP) définit l'asthme en relation avec le travail comme suit [4] :

« L'ART est le terme général qui fait référence à un asthme qui est aggravé ou induit par une exposition sur le lieu de travail. »

L'ART inclut donc l'asthme professionnel (AP) et l'asthme aggravé par le travail (AAT), définis ci-après.

3. Définition et classification de l'Asthme Professionnel (AP)

L'asthme professionnel est une pathologie caractérisée par une inflammation des bronches et/ou une obstruction bronchique et/ou une hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS), due à des causes et conditions attribuables à un environnement

professionnel particulier et non à des stimuli rencontrés en dehors de l'environnement professionnel [5, 6].

Deux types d'AP peuvent être distingués en fonction de l'existence ou non d'un temps de latence avant l'apparition des symptômes :

- Si l'AP apparaît après une période de latence (asthme allergique) : cette catégorie comprend :
 - AP causé principalement par des agents de haut poids moléculaire (>10 kDa) et certains agents de bas poids moléculaire (<10kDa) pour lesquels un mécanisme allergique (IgE-médié) est démontré,
 - AP causé par des agents professionnels spécifiques mais dont les mécanismes allergiques n'ont pas encore été précisément caractérisés ;
- Si l'AP apparaît sans période de latence (asthme non-allergique), il s'agit de l'AP irritatif, comprenant les formes suivantes :
 - Le syndrome d'irritation aiguë des bronches (SIAB) ou RADS (Reactive Airway Dysfunction Syndrome), qui peut être défini comme un AP causé par l'inhalation d'une substance (gaz, vapeurs, fumées) aux propriétés irritantes générées à hautes concentrations sur le lieu de travail.
 - Un AP qui peut apparaître suite à l'exposition répétée à des doses faibles à modérées de substances irritantes sur le lieu de travail.

4. Définition de l'asthme aggravé par le travail (AAT)

La définition de l'AAT d'après l'American Thoracic Society (ATS) est la suivante [7] :

« L'asthme aggravé par le travail est une forme pré-existante ou coïncidente d'asthme, aggravée par les conditions de l'environnement professionnel. »

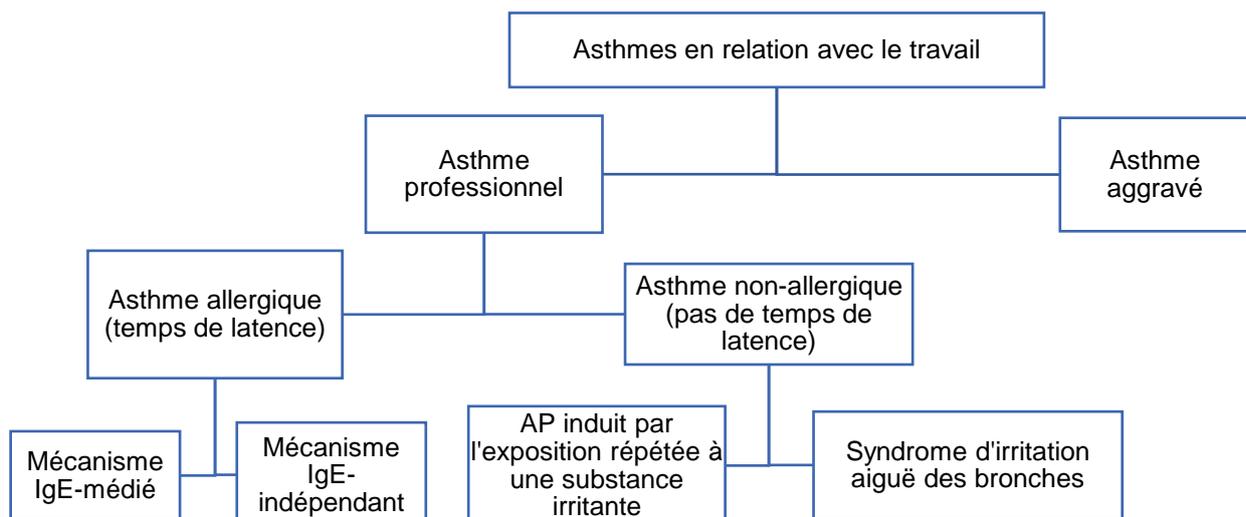
L'AAT apparaît donc :

- chez des sujets pour lesquels le diagnostic d'asthme précède le début de l'exposition professionnelle (forme d'asthme pré-existante),
- ou
- a posteriori, le développement de l'asthme n'étant alors pas attribuable à des conditions de travail (forme coïncidente d'asthme).

L'aggravation de l'asthme au travail peut se manifester par une augmentation dans la fréquence ou la sévérité des symptômes d'asthme et/ou l'augmentation du traitement requis pour contrôler les symptômes pendant les jours travaillés.

La différenciation entre AP et AAT n'est pas évidente, car un AP peut être diagnostiqué chez des patients ayant un asthme déjà existant avant l'exposition professionnelle, et un AAT peut être diagnostiqué chez des patients dont l'asthme n'est pas causé par l'exposition professionnelle mais a commencé à l'âge adulte, après que le patient a commencé à travailler [8].

Figure 2 Les différents types d'asthme en relation avec le travail [1,8]



B. Données épidémiologiques

L'asthme est une maladie fréquente en France avec une prévalence en population générale estimée entre 5 et 10%. À titre d'exemple, l'European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), qui est la principale source de données de prévalence de l'asthme chez les adultes en Europe, situe la prévalence cumulée de l'asthme en France entre 7,4 et 9,3%, et entre 2,7% et 4% pour l'asthme actif [9], défini par l'existence d'au moins une crise d'asthme au cours des 12 derniers mois.

L'asthme professionnel est quant à lui devenu l'une des pathologies respiratoires professionnelles les plus fréquentes dans les pays développés [5].

De nombreuses études et programmes aux approches méthodologiques différentes (études transversales de prévalence, études cas-témoins, études de cohortes en population générale ou sélectionnée, programmes de surveillance, statistiques médico-légales, études de cas cliniques) ont été réalisés au cours des dernières décennies.

1. Etudes de prévalence

Les études de prévalence sont particulièrement utiles pour évaluer les risques liés à une exposition à des allergènes nouvellement identifiés.

a) En population sélectionnée

La prévalence des symptômes évocateurs d'asthme liés au travail a été étudiée dans de différents groupes professionnels. Il est cependant difficile de généraliser car, pour une population donnée, la fréquence des cas d'AP dépend de différents facteurs, comme le nombre de personnes exposées, le type d'industrie, le niveau d'exposition, mais aussi la définition adoptée.

En effet, dans une majorité d'études, les critères utilisés pour définir l'asthme se basent sur des questions comme « Avez-vous déjà eu de l'asthme ? » ou « Le diagnostic a-t-il été fait par un médecin ? » ainsi que des questions concernant les symptômes et

leur moment d'apparition par rapport au travail : « vos symptômes se sont-ils améliorés ou ont-ils disparu pendant le weekend ou les vacances ? ».

Peu d'études utilisent des moyens objectifs comme la documentation d'obstruction, la mesure de l'hyperréactivité bronchique non spécifique ou, a fortiori, celle de l'hyperréactivité spécifique. L'avantage de ces études est néanmoins leur rapidité et leur coût modéré. Cependant, elles présentent des biais de sélection liés notamment à l'effet « travailleur sain », celui-ci étant responsable d'une sous-estimation de la fréquence de la maladie.

La prévalence des ART varie considérablement d'un agent étiologique à l'autre et d'une profession à l'autre [5]. En France, le projet SentASM (surveillance de l'asthme d'origine professionnelle par un réseau de médecins du travail), conduit par l'InVS (Institut de veille sanitaire), en partenariat avec l'Université Bordeaux II et l'Université Toulouse III, est un programme de surveillance épidémiologique de l'asthme dans une population de salariés surveillés par un réseau Sentinelles de médecins du travail volontaires. Les résultats de l'étude de faisabilité [10] ont montré une prévalence de l'asthme de 5,4%, qui variait en fonction des secteurs d'activités et des professions, avec en particulier un risque d'asthme actuel élevé dans le secteur « santé et action sociale » (prévalence de 6,5 %) et dans la catégorie professionnelle « employés civils et agents de service de la fonction publique » (prévalence de 6,8 %).

b) En population générale

Les études de prévalence en population générale sont particulièrement puissantes pour mettre en évidence les associations entre les expositions professionnelles et la présence de symptômes tels que des sifflements, et ce malgré le risque important d'erreurs de classement pour les expositions et les outcomes (qui sont nécessairement auto-déclarés).

La force des études en population ciblée est de pouvoir atteindre tous les individus qui ont déjà été exposés à des environnements professionnels à risque, quel que soit le moment, à la différence des travailleurs qui sont exposés actuellement ou qui sont

exposés suffisamment longtemps pour être inscrits dans le registre d'une profession [5].

La prévalence de l'AAT, moins étudiée, n'est pas connue bien qu'étant probablement une circonstance clinique fréquente et qui peut s'avérer difficile à prendre en charge. L'ATS a également estimé que 21,5% des salariés qui ont de l'asthme présentent des exacerbations de leur asthme liées au travail [7]. Depuis la publication de l'ATS, Fishwick *et al.* [11] ont également trouvé une prévalence médiane de 21,5% d'AAT parmi les salariés avec de l'asthme, et Kim *et al.* une prévalence de 26% à partir d'une cohorte dérivée de quatre cohortes suédoises [12].

2. Etudes d'incidence

Les estimations d'incidence d'ART sont essentiellement basées sur la déclaration volontaire ou obligatoire des médecins, les statistiques médico-légales et les registres nationaux. Certaines populations ciblées ont également fait l'objet d'études de cohortes.

a) *Etudes longitudinales*

(1) Dans les populations d'apprentis des filières à haut risque d'AP

Peu d'études longitudinales ont été menées dans les programmes d'apprentissage de métiers à très haut risque de développement d'AP, comprenant la boulangerie, la pâtisserie, la coiffure, la santé animale, l'hygiène dentaire, la soudure, la peinture industrielle avec des apprentis exposés à divers agents de haut poids moléculaire et de bas poids moléculaire.

Ce modèle est pourtant particulièrement intéressant car il permet d'étudier une population de sujets relativement jeunes qui n'ont précédemment pas été exposés aux allergènes spécifiques d'intérêt, permettant ainsi de mieux évaluer l'histoire naturelle de la sensibilisation, des symptômes, et de la maladie, même après le début de l'exposition et parfois après avoir cessé d'être exposé. Même si la période disponible de suivi est relativement courte (2-3 ans), elle est suffisante pour identifier les marqueurs précoces de la maladie.

Ainsi, Gautrin *et al.* [13, 14] ont mené une étude prospective chez une cohorte de 769 apprentis en santé animale, en pâtisserie et en hygiène dentaire. L'équipe a observé un taux de sensibilisation aux allergènes spécifiques de 7,9 pour 100 personne.années chez les apprentis exposés aux animaux de laboratoire, et une incidence cumulée de la sensibilisation et de l'AP au latex au cours de la période d'apprentissage de 6,4% et 4,5% respectivement.

Une étude prospective italienne a suivi une cohorte de 125 apprentis boulangers en leur demandant de remplir un questionnaire et de réaliser des prick-tests à 3 reprises au cours de leur période d'apprentissage, soit à 6, 18 et 30 mois après le début de l'apprentissage. Les résultats à 30 mois montrent que l'incidence cumulée des symptômes respiratoires au travail et de la sensibilisation à la farine ou à l'alpha-amylase était de 9% et 10,1% respectivement [15].

De manière similaire, en France, l'étude MIBAP (Marqueurs d'Inflammation Bronchique dans l'Asthme Professionnel) a suivi une cohorte de 441 apprentis boulangers, pâtisseries et coiffeurs, en les soumettant à 4 visites médicales, réparties sur la durée de l'apprentissage : à l'inclusion, puis à 6, 12 et 15 mois, au cours desquels les apprentis ont répondu à des questionnaires sur les symptômes, et d'autres données ont été recueillies, telles que l'hyperréactivité bronchique (HRB), le NO exhalé (FeNO) ou encore la sensibilisation (tests cutanés) aux pneumoallergènes et spécifiques aux différentes filières [16]. Dans cette cohorte, l'augmentation du FeNO est associée à l'HRB, de même que la sensibilisation au persulfate alcalin chez les coiffeurs et la sensibilisation aux allergènes communs (atopie) chez les boulangers et pâtisseries [16, 17].

(2) Dans des populations de salariés

Certaines études longitudinales ont également porté sur les sujets déjà employés. Au Royaume-Uni par exemple, Cullinan *et al.* [18] ont suivi une cohorte de 300 travailleurs récemment employés en boulangerie et en meunerie. L'équipe a évalué à 1 cas pour 100personne.années l'incidence des symptômes respiratoires, et ont trouvé ceux-ci associés à la sensibilisation cutanée à la farine.

Elliott *et al.* [19] ont quant à eux suivi sur une période de 12 ans (entre 1991 et 2003) une cohorte dynamique de 603 sujets travaillant avec des animaux de laboratoires. Leurs résultats montrent que le taux d'incidence de l'asthme est plus important chez les travailleurs qui présentaient des symptômes allergiques au début du suivi (4,04 cas pour 100 personne.années) que chez les travailleurs ne présentant aucun symptôme allergique au début du suivi (0,43 cas pour 100 personne.années). Ils observent également une augmentation du risque de développer un asthme chez les femmes : OR=3,39 [IC 95% = 1,43–8,07].

b) Statistiques médico-légales

Il s'agit des statistiques des asthmes déclarés et/ou reconnus en maladie professionnelle. Bien que ces sources soient utiles, elles sont très imparfaites concernant le nombre de cas incidents d'ART, et d'autant plus lorsqu'il s'agit de cas d'AAT. Les estimations d'incidence de l'asthme en milieu professionnel par les structures recueillant ces données peuvent donc être très différentes d'un pays à l'autre.

En France, selon les données publiées par la CNAMTS (Centre National d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés), qui regroupe les données d'environ 15 millions de personnes, 232 asthmes ont été reconnus en maladie professionnelle, par présomption d'origine, ce qui représente une estimation de l'incidence de l'ordre de 15 nouveaux cas par million de travailleurs pour l'année 2003 [20].

En Belgique, le FMP (Fonds des Maladies Professionnelles) regroupe des statistiques permettant une estimation de l'incidence d'AP à 11,9 cas par million de travailleurs par an entre les années 2000 et 2002 [21].

Au Québec (Canada), les données soumises au Ministère du Travail de la Province de Québec entre 1986 et 1988 ont permis d'estimer une incidence d'AP de l'ordre de 25 nouveaux cas par million de travailleurs et par an, avec pour principale cause l'exposition aux isocyanates, suivie de l'exposition à la farine [22].

En Allemagne, Baur *et al.* [23] ont étudié les données de *Berufsgenossenschaften* en 1998 et estimaient un taux d'incidence à 51 cas par million de travailleurs et par année, soit bien plus élevé que dans les autres pays. Parmi les cas déclarés et acceptés d'asthme et de rhinite au travail, environ 40% semblaient résulter de l'exposition à la farine.

En Suède, les statistiques basées sur une auto-estimation des malades présentent une estimation du taux d'incidence de l'ordre de 80 nouveaux cas par million de travailleurs et par an [24].

Enfin, c'est en Finlande que l'incidence estimée est de loin la plus élevée, avec 174 nouveaux cas par million de travailleurs et par an entre 1989 et 1995, dont une large proportion de boulangers et de peintres [25].

Les statistiques françaises et belges semblent sous-estimer de manière importante l'incidence réelle de l'AP. On peut notamment supposer que certains salariés changent spontanément d'emploi, probablement à cause de leurs symptômes, sans entreprendre des démarches administratives relativement complexes. Il est également probable que la crainte de perdre son emploi joue un rôle important dans la sous-estimation des ART, certains salariés n'osant pas entreprendre les démarches de peur des conséquences professionnelles et économiques [26, 27], qui sont par ailleurs très mal prise en compte par la réparation après déclaration. Ce n'est notamment pas le cas au Québec, où la réparation pour AP est plus importante qu'en France ou en Belgique [28]. On peut supposer que cette différence en réparation peut expliquer que l'incidence estimée, et donc la déclaration des asthmes au travail, soit plus importante, malgré des critères diagnostiques imposés plus stricts [22].

c) Programmes de surveillance

J'ai évoqué plus haut le programme de surveillance SentAsm et son étude de faisabilité, mais il existe aussi des programmes de surveillance à l'échelle nationale ou régionale, qui reposent aussi sur des programmes de déclaration volontaire [21, 25, 29-47], mais qui donnent cette fois-ci des indications sur l'incidence des ART dans la population générale. Quelques chiffres sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 Estimations de l'incidence de l'AP d'après les systèmes de surveillance

Pays	Programme	Années	Estimation annuelle	
			(cas/million/an [IC95%])	Références
Grande-Bretagne	SWORD	1989-1992	22	[30]
		1992-1993	37	[33]
		1992-1997	38 [34-41]	[38]
	SHIELD	1990-1997	41	
		1991-2011	35 [23-42]	[48]
États-Unis	SENSOR (Michigan)	1988-1994	29	[35]
		1995	27 [58-204]	[39]
	SENSOR (Californie)	1993-1996	25 [23-27]	[40]
Canada	Colombie britannique	1991	92	[32]
	PROPULSE (Québec)	1992-1993	42 (femmes) 79 (hommes)	[36]
France	ONAP	1997	26	[47]
		1996-1999	24 [22-25]	[46]
		2008-2011	36	[49]
Belgique		2000-2002	31 [27-38]	[21]
Italie	PRIOR	1996-1997	24 [18-30]	[37]
Afrique du Sud	SORDSA	1997-1999	17,5	[41]
Australie	SABRE	1997-2001	31 [27-38]	[42]

Le système implanté en Finlande est le plus ancien (créé en 1923) et vraisemblablement le plus complet [45]. Les déclarations sont gérées par le FIOH (Finnish Institute of Occupational Health), les déclarations provenant de trois sources : médecins de province, demandes de compensation faites auprès de compagnies d'assurance et cas diagnostiqués au FIOH. Compte tenu du fait que les compagnies d'assurance exigent des preuves irréfutables, le diagnostic d'AP et les liens causaux sont généralement bien établis.

En 1988, les États-Unis mettent en place le programme SENSOR (*Sentinel Event Notification System for Occupational Risks*) dans 10 états [50], dont 6 identifient l'asthme comme une maladie cible [29, 51]. Le programme SENSOR regroupe des données intéressantes, même si sa priorité n'est pas l'obtention d'indices épidémiologiques, mais plutôt l'identification de cas sentinelles potentiellement dangereux, en vue d'une intervention investigatrice et préventive sur le lieu de travail.

Les critères diagnostiques y sont stricts : l'asthme doit être diagnostiqué par un médecin et l'association asthme/travail doit être démontrée [29].

En Grande-Bretagne, deux programmes volontaires ont vu le jour en 1989 : le programme SHIELD (dans la région des West Midlands) [48, 52] [31] et le programme SWORD (*Surveillance of Work-Related and Occupational Respiratory Diseases*), qui regroupent un réseau sentinelle de pneumologues et de médecins du travail, permettant le recueil d'informations sur les nouveaux cas de pathologies respiratoires professionnelles. Des données de la base SHIELD sur 21 ans (de 1991 à 2011) sont également parues, montrant l'incidence la plus haute en 1995 (58 cas par million de travailleurs) puis une diminution de l'incidence à 14 cas par million de travailleurs en 2011. Cette diminution disparaît une fois l'ajustement fait sur l'asthme des boulangers et s'observe pour la plupart des expositions. Seule une augmentation des asthmes liées aux produits de nettoyage est observée [48].

En France, L'ONAP (Observatoire National des Asthmes Professionnels) [46, 47] a été créé en 1996 sur une initiative commune de la Société Française de médecine du travail et de la Société de Pneumologie de Langue Française. Il repose sur un réseau de médecins volontaires (médecins du travail, médecins des consultations de pathologies professionnelles, pneumologues, médecins conseil de la Sécurité Sociale). Dans son rapport de 2003, l'ONAP estime l'incidence d'AP pour la période 1996-1999 à 24 cas par million de travailleurs et par an, une majorité étant observée chez les hommes (27 cas par million et par ans chez les hommes ; 19 cas par million et par an chez les femmes), et l'âge moyen de survenue d'AP étant de 37 ans [46]. Dans son rapport de 2013 [49], l'incidence estimée de l'AP dans les 6 départements pilotes pour la période 2008-2011 est plus élevée : 36 cas par million. L'incidence est cette fois-ci plus élevée chez les femmes et chez les plus jeunes (15-29 ans) et les plus âgés (50-65 ans). Iwatsubo et al. [49] observent cependant des différences selon les régions. En particulier, en Alsace, le taux d'incidence d'AP était de 126/million en Alsace en 2001-2002, le réseau de médecin du travail volontaire ayant mis en place un système de relances très actif. Iwatsubo et al. [49] notent également des variations dans les taux d'incidence ainsi que leur évolution entre les départements, observant par exemple une baisse importante dans le Bas-Rhin et un taux relativement stable

dans le Val-de-Marne. Les auteurs se posent donc la question d'un éventuel manque de mobilisation du réseau de médecins du travail en fonction des départements.

Également en France, le RNV3P (Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles) est un réseau de cliniciens qui regroupe l'ensemble des CCPP du territoire français et plusieurs services de santé au travail (SST). Son rôle est d'enregistrer, de manière standardisée :

- l'ensemble des consultations réalisées dans les CCPP,
- l'ensemble des problèmes de santé au travail diagnostiqués par les SST participants

Les données collectées par le RNV3P peuvent donc être utilisées à des fins de vigilance (détection d'évènements nouveaux, inhabituels ou graves) et de prévention des pathologies professionnelles. Bien que n'étant pas ciblé sur les asthmes, il représente une source d'informations intéressantes sur les ART déclarés par les Centres de Consultation de Pathologies Professionnelles (CCPP) et Services de Santé au Travail (SST) participants. Ainsi, les données de ce réseau montrent que l'ART semble en diminution sur la décennie 2001-2009. Cette évolution globale masque cependant des contrastes importants, la diminution étant observée principalement dans certains secteurs industriels (résines plastiques), alors que d'autres secteurs ne connaissent pas d'évolution significative (exemple de la coiffure) ou une augmentation en lien avec certains usages récents (secteurs de soins). Il faut mentionner que cette étude ne distingue pas les AP des AAT. Ces constatations encouragent donc le renforcement de la prévention dans l'ensemble des secteurs où aucune baisse significative n'est observée [53].

En Belgique, les données issues d'un programme à la méthodologie très proche de l'ONAP [21] permettent d'estimer une incidence de l'AP également très proche de celle estimée par l'ONAP en France, soit 23,7 cas par million de travailleurs et par an, dont 63,7% de cas masculins et avec un âge moyen de survenue de 39 ans.

Des programmes analogues ont également été mis en place dans en Afrique du Sud [41], en Australie [42], au Canada dans les provinces de Colombie Britannique [32] et du Québec (PROPULSE)[36], ou encore dans la région du Piémont en Italie [37].

Ces valeurs sont données à titre indicatif car, tout comme pour les statistiques médico-légales, il faut tenir compte des différences entre les programmes concernant les définitions d'AP, les populations impliquées ainsi que les modalités de compensation.

3. Poids des facteurs professionnels dans l'asthme

Plusieurs travaux ont tenté d'évaluer la fraction attribuable aux allergènes professionnels dans l'asthme. Les études les plus anciennes font ainsi état de fractions attribuables allant de 5% à 10% [54] des cas d'asthme en population générale.

Une étude scandinave [55] a quant à elle rapporté une fraction attribuable variant de 9% à 29 % chez les hommes, notamment dans le groupe des patients développant leur asthme à l'âge adulte (plus de 18 ans). L'importance de ces variations est à attribuer principalement aux définitions de l'asthme utilisées.

4. Agents en cause et métiers à risque

À ce jour, environ 360 produits utilisés en milieu professionnel ont été décrits comme pouvant être à l'origine d'un AP [56], avec en moyenne 12 nouveaux agents découverts chaque année. Un grand nombre de ces études sont basées sur des descriptions de cas cliniques, comportant des tests diagnostiques variables, plus ou moins spécifiques, allant de l'étude de la fonction respiratoire au décours de l'exposition à des tests de provocation en milieu hospitalier [5].

En France, les deux principaux allergènes rapportés par l'ONAP [49] sont la farine (avec ses additifs, 20%), et les ammoniums quaternaires (15%). Viennent ensuite les autres substances végétales comme le latex, le bois et les moisissures, qui représentent en tout 10%. On retrouve ensuite les persulfates alcalins (environ 8%), puis les substances chimiques comme les aldéhydes, les colles, les résines, les chloramines ou matières plastiques (environ 8%), les isocyanates (environ 8%),

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

puis les animaux (environ 7%) et les autres produits de nettoyage (environ 7%). Enfin, les métaux et sels métalliques représentent environ 3% des étiologies rapportées, et les médicaments environ 2%.

De manière parallèle, certaines professions apparaissent comme plus souvent à risque en France comme les boulangers (683 cas/million), les coiffeurs (308 cas/million), les travailleurs du bois (218 cas /million) ou les professions de santé [57, 58]. Cette surreprésentation de certaines catégories professionnelles a également été observée dans d'autres études européennes. Ainsi, Karjalainen rapporte en 2002 [59] un excès d'asthme pour les hommes, chez les vendeurs (OR 1,14 [1.05-1.23]), les professions du secteur « soins et beauté » (OR 2,02 [1,12-3,67]) ou de l'alimentation (2,47 [2,17-2,82]), ou encore les peintres (OR 1,92 [1,70-2,17]). Mc Donald, en 2000 [9] à partir des données SWORD du Royaume Uni, fait également état d'incidences élevées exprimées en cas / million.années pour les techniciens de laboratoire (207 [150-297]), les agriculteurs (68 [34-123]), les travailleurs du bois (139 [82-221]), de l'alimentation (280 [171-441]), les boulangers (951 [618-1415]) et les peintres au pistolet (1464 [968-2173]).

Pour évaluer l'exposition des sujets en fonction de leur profession, une matrice emploi-exposition pour les asthmes en relation avec le travail avait été réalisée vers la fin des années 1990 par Kennedy *et al.* [60]. Cependant avec l'augmentation constante du nombre d'agents étiologiques suspectés, Le Moual *et al.* [61] ont récemment publié une mise à jour nécessaire de cette matrice, qui inclut maintenant 30 agents spécifiques (dont 13 à haut poids moléculaire et 10 à bas poids moléculaires) ainsi que 19 irritants. Douze agents sont ainsi nouvellement reconnus.

Concernant l'AAT, Les étiologies et le profil des patients diffèrent de ceux des asthmes professionnels. En effet, il s'agit le plus souvent de patients qui ont un asthme non contrôlé et un accès moindre aux soins. Les métiers en cause sont notamment les policiers, les gardiens, les serveurs [62]. Les facteurs déclenchant les plus fréquents sont certains produits chimiques, les peintures, les solvants et les acariens.

5. Facteurs de risques

a) *Facteurs individuels*

(1) Atopie

(a) Définition et mesures de l'atopie

Selon l' Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique (EAACI) [63] :

« *L'atopie est une prédisposition personnelle et/ou familiale se manifestant le plus souvent durant l'enfance ou l'adolescence à devenir sensibilisé et à produire des anticorps IgE spécifiques en réponse à une exposition naturelle à des allergènes, en général des protéines. »*

Elle est mesurée principalement de deux façons : le dosage d'IgE spécifique(s) ou prick test(s) positif(s) vis-à-vis d'allergène(s) rencontré(s) communément dans l'environnement.

(b) Atopie et inflammation bronchique / allergies respiratoires

L'atopie est documentée comme un facteur de risque majeur de développement d'une sensibilisation IgE-médiée et d'asthme professionnel en réponse à des substances à HPM qui induisent la production d'anticorps IgE spécifiques [64-66]. Des études réalisées chez l'adulte montrent ainsi que l'asthme professionnel est associé à une sensibilisation aux pneumallergènes communs [67, 68]. Cette association est plus incertaine pour les agents à BPM comme les anhydrides acides [69].

(2) Facteurs génétiques

Plusieurs études ont mis en évidence des associations significatives entre l'AP en lien avec des agents professionnels à HPM ou BPM et des molécules HLA de classe 2, impliquées dans la présentation des antigènes aux lymphocytes T. Une étude suggère un rôle possible de gènes associés avec la différenciation des cellules TH2 dans le rôle de l'AP [70]. Une autre étude [71] met en évidence un lien entre une variante

allélique de TLR4 (récepteur cellulaire de surface spécifique aux endotoxines) et le risque de sensibilisation aux animaux de laboratoire.

En 2016, Rava *et al.* [72] ont publié une étude qui a permis d'identifier des interactions entre des variants génétiques proche de ou compris dans cinq gènes, *PLA2G4A*, *PLA2R1*, *RELA*, *PRKD1* et *PRKCA*, et les expositions professionnelles aux agents irritants ou à bas poids moléculaires pour un asthme actif chez l'adulte. Ces résultats ont été obtenus en agrégeant les données de trois grandes études épidémiologiques européennes : l'EGEA (Epidemiological Family-based Study of the Genetics and Environment of Asthma), l'étude SAPALDIA (Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Disease in Adults), et l'ECRHS (European Community Respiratory Survey).

Les informations disponibles actuellement ne permettent cependant pas d'utiliser la génétique dans un but diagnostique ou préventif [73].

Il est aussi possible que de nombreux facteurs environnementaux interagissent avec les déterminants génétiques et donc influencent la sensibilité à la maladie, d'où l'importance de mesurer l'exposition environnementale (infections virales, alimentation, exposition aux endotoxines, fumée de cigarettes, ainsi que les agents sur le lieu de travail) dans les études génétiques sur l'AP [56].

(3) Rhinite

Différentes études dans la population et de cohortes ont mis en évidence que la rhinite allergique comme non-allergique est un facteur de risque pour le développement de l'asthme sans relation avec le travail [74-76].

Dans le cadre professionnel, une relation entre la rhinite en lien avec le travail et l'asthme en relation avec le travail a été démontrée [77]. Vandenplas *et al.* [78] ont montré qu'au moins un symptôme de rhinite en lien avec le travail était reporté par 83% des sujets avec AAT et 90% des sujets avec AP, parmi lesquels 73% avaient un AP causé par des agents à bas poids moléculaire et 99% avec des agents à haut poids moléculaires.

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

Des études ont également montré que la présence d'une rhinite avant l'exposition aux agents professionnels était un facteur de risque indépendant de la sensibilisation IgE aux allergènes professionnels [79, 80].

(4) Hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS)

De nombreuses études de cohortes prospectives incluant le début de l'exposition professionnelle ont montré qu'une HRBNS était associée à un risque accru d'AP (76-99).

(5) Genre

Parmi les adultes souffrant d'ART, les hommes et les femmes diffèrent en termes d'expositions sur le lieu de travail, de professions et d'industries [81]. Ainsi, les disparités dans l'incidence des ART parmi les hommes et les femmes sont habituellement attribuées aux différences liées au genre dans la distribution des emplois [56]. Par exemple, dans les études des travailleurs exposés aux allergènes de crabe, la prévalence d'AP probable était bien plus importante chez les femmes que chez les hommes, mais ça peut être expliqué par la sur-représentation des femmes dans cette industrie [82, 83].

b) Facteurs d'exposition

Les facteurs d'exposition potentiellement impliqués dans le développement de l'asthme professionnel sont le niveau d'exposition aux agents sensibilisants, leur mode d'exposition, et l'exposition concomitante à des polluants sur le lieu de travail [56].

(1) Niveau d'exposition

Des études de cohortes prospectives, ainsi que les mesures de concentrations d'allergènes sur le lieu de travail et l'utilisation de méthode d'échantillonnage individuel soutiennent fortement une relation dose-réponse entre le niveau d'exposition aux

agents sur le lieu de travail et le développement d'une sensibilisation IgE-médiée et des symptômes respiratoires liés au travail pour des substances agissant via un mécanisme IgE-médié (farine, alpha-amylase, protéines d'animaux de laboratoire, enzymes de détergents, allergènes de crabe, etc.) [84].

Par exemple, dans une étude cas-témoin, Meredith *et al.* ont mis en évidence un gradient exposition-réponse entre les concentrations moyennes d'isocyanates pondérées par le temps et le développement d'un asthme professionnel [85].

Une relation log-linéaire a aussi été mise en évidence par Pronk *et al.* [86] entre la présence d'anticorps IgE spécifiques dirigés contre les oligomères d'isocyanates et le niveau d'exposition et de symptômes en lien avec le travail chez des peintres au pistolet.

La détermination d'une relation dose-réponse peut avoir un effet majeur sur l'établissement d'une valeur limite d'exposition dans un cadre de prévention [87], tout en gardant en tête que des incertitudes existent quant à l'importance des variations de niveaux d'expositions (pic d'exposition vs concentrations moyennes), mais aussi le risque de sensibilisation à de faibles concentrations ainsi que la forme de la courbe dose-réponse, comme illustré par Heederik *et al.* [88] pour les agents à HPM en prenant la farine de blé en exemple : selon le modèle utilisé, le seuil d'exposition n'était pas facilement mis en évidence, rendant les valeurs NOEL (no observed effect level) et LOEL (low-observed effect level) difficilement différenciables.

Certaines études [89, 90] ont quant à elles mis en évidence un effet protecteur d'une exposition à de hauts niveaux d'exposition à des allergènes d'animaux de laboratoire sur le développement d'une sensibilisation IgE-médiée et des symptômes d'allergie. Les mécanismes permettant cette tolérance à de hauts niveaux d'exposition ne sont cependant pas connus [56].

L'interprétation des relations doses-réponses peut aussi être compliquée par la discordance entre les symptômes reportés et les sensibilisations IgE médiées aux allergènes professionnels connus. Par exemple, dans une étude chez des boulangers coréens, seulement 25% des sujets symptomatiques ont montré une réponse positive aux anticorps IgE spécifiques au blé [91].

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

Le moment de l'exposition peut aussi jouer un rôle ici, en plus des facteurs individuels (déjà présentés). En effet, l'apparition de symptômes d'asthme en relation avec le travail est plus importante au début de l'exposition à des substances de l'environnement professionnel. Les gradients exposition-réponse sont plus clairement mis en évidence chez les sujets qui développent des symptômes peu après le début de l'exposition [92].

Le niveau d'exposition à certains moments critiques peut donc être un indicateur plus pertinent pour le développement d'AP que les doses cumulées d'exposition ou les niveaux d'exposition au moment de l'étude.

(2) Le mode d'exposition

Les différences de mode d'exposition à la même substance à HPM peuvent résulter en différentes formes de réponses IgE-médiées [56]. Certains sujets peuvent aussi développer une réaction spécifique dirigée contre une seule forme d'une substance à BPM mais pas contre les autres, comme par exemple contre les vapeurs de monomères d'isocyanates mais pas contre les aérosols des polymères d'isocyanates [93].

Les propriétés physico-chimiques des substances à BPM, comme la solubilité ou la volatilité, semblent donc influencer leur effet sur les voies respiratoires.

Des études cliniques et épidémiologiques sur des lieux de travail où les mesures d'expositions aux particules d'isocyanates étaient très faibles ou non-détectables suggèrent que l'exposition cutanées à ces substances réactives peuvent contribuer à une augmentation du risque de sensibilisation et d'asthme [94].

(3) Co-exposition aux polluants

De plus en plus de données suggèrent que les polluants environnementaux, tels que la fumée de cigarette, le NO₂, l'ozone ou les particules de diesel peuvent agir comme adjuvants dans les réponses allergiques aux allergènes communs. Il n'existe

cependant que peu d'informations sur les potentielles interactions entre les polluants et les allergènes professionnels [56].

Les endotoxines semblent influencer la sensibilisation aux allergènes et induire des symptômes de type asthme. Les effets de co-exposition aux endotoxines et aux allergènes sont cependant incertains [56]. Elles peuvent augmenter ou inhiber le mécanisme allergique, en fonction du moment et de la dose d'exposition ainsi que des facteurs génétiques [56].

Le statut tabagique a été mis en évidence comme un facteur de risque significatif pour le développement d'une sensibilisation à un certain nombre d'agents sensibilisants professionnels, comme les allergènes provenant d'animaux (crabes, animal de laboratoire, etc.) et quelques substances à BPM (sels de platine, anhydrides acides, etc.) [95]. En revanche, peu d'études ont mis en évidence un lien entre le statut tabagique et l'augmentation du risque d'allergie clinique ou d'AP [82].

C. Démarche diagnostique des asthmes en relation avec le travail

1. Difficultés diagnostiques des ART

Les ART restent sous-diagnostiqués et mal investigués. Le diagnostic des ART est habituellement posé entre deux et quatre ans après le début des symptômes [4].

Dans les deux cas, AP et AAT, plusieurs facteurs communs concourent à ces difficultés diagnostiques et à cette sous-estimation. D'abord, parce que les patients peuvent ne pas avoir conscience du lien de leur symptôme avec le travail ou peuvent être réticents à l'idée d'aller voir un médecin, de peur des conséquences professionnelles et donc financières [4, 96].

Mais il y a aussi des lacunes dans la pratique médicale généraliste comme spécialisée. Par exemple, les professionnels de santé ne pensent pas systématiquement à investiguer du côté des expositions professionnelles. Ainsi, comme dans d'autres pathologies associées à une exposition professionnelle, la difficulté des médecins à identifier les nuisances potentiellement en cause est une des explications de cette sous-estimation. Le repérage, parfois simple (comme dans le cas des boulangers), s'avère souvent complexe dans le cas d'expositions à des allergènes chimiques. De plus, la rythmicité professionnelle peut faire défaut, en raison d'interactions multiples entre l'exposition et la pathologie (exposition sporadique, de voisinage, variation des niveaux d'exposition, ancienneté d'évolution de la pathologie, etc.). Une rythmicité professionnelle peut même induire un AP, comme le montre une observation de [97]. Même lorsque le diagnostic est évoqué, sa confirmation est loin d'être acquise. Il existe en effet peu de tests allergologiques pour les allergènes professionnels, cutanés (prick-tests) comme sanguins (Immunoglobulines E – IgE - spécifiques). De plus, l'évolution des procédés de fabrication ou de mise en œuvre, ainsi que la commercialisation de nouveaux produits, obligent une vigilance et une adaptation continues des investigations allergologiques.

2. Démarche diagnostique

Le diagnostic n'étant toujours pas évident à établir aujourd'hui, de nouvelles démarches diagnostiques sont régulièrement proposées ou mises à jour en fonction de la littérature disponible [8, 98, 99]. En 2017, deux revues [98, 99] font ainsi le point sur les stratégies diagnostiques dans l'AP.

L'importance d'une démarche étape par étape est de plus en plus soulignée pour avoir un diagnostic valide [98, 99], qui nécessite de confirmer le diagnostic d'asthme, mettre en évidence un lien entre l'asthme et l'activité professionnelle, et identifier l'agent responsable.

La première étape de l'investigation lorsqu'un AP est suspecté chez un salarié est de collecter l'historique clinique et professionnel, puis différents tests comprenant la spirométrie, des tests immunologiques, la mesure d'HRBNS, et la surveillance du DEP au travail et en dehors, couplé avec la surveillance de l'HRBNS et l'inflammation bronchique sont souvent requis, comme le rappellent Pralong et Cartier [98].

La sensibilité et la spécificité de ces tests sont très variables, et seule leur combinaison peut permettre d'aboutir au diagnostic d'ART et à l'identification de l'agent causal [98]. C'est pourquoi le diagnostic d'AP n'est jamais évident et peut être un défi pour les cliniciens. Pralong et Cartier [98] rappellent également que chaque apparition d'asthme chez l'adulte devrait être considérée comme un cas potentiel d'AP.

Ainsi, ces deux revues [98, 99] reprennent l'intérêt et les limites des différents tests disponibles, valeurs de sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeur prédictive négative (VPN) et positive (VPP) rapportées dans la littérature pour ces divers tests et de leurs différentes combinaisons le plus souvent en référence aux résultats des tests de provocation spécifique. L'implication pratique des différents tests est donc parfois très discutée en fonction des nouvelles publications sur les valeurs de Se, Sp, VPN et VPP [100].

a) *Historique clinique et professionnel*

Dans les cas les plus évidents, un historique d'ART inclut l'apparition ou l'empirement des symptômes d'asthme quand le patient est au travail et leur disparition ou amélioration quand le patient n'est pas au travail (après les horaires de travail ou pendant les jours de congés). Mais parfois, les symptômes apparaissent tardivement, et donc après le travail. Parfois aussi, les symptômes sont déclenchés par des stimuli non spécifiques en dehors du lieu de travail. Parfois de plus longues périodes que les soirs et jours de repos sont nécessaires pour voir une amélioration des symptômes [99].

L'historique professionnel doit comprendre :

- La profession (avec description des tâches puis identification des expositions directes et indirectes),
- Les symptômes respiratoires (dyspnée, toux, éternuements, oppression dans la poitrine, sifflements), ainsi que le temps de latence et leur relation temporelle avec l'exposition au travail
- Autres désordres liés au travail (rhinite/conjonctivite, urticaire, dermatite de contact). Comme vu précédemment, des symptômes d'asthme sont souvent précédés ou accompagnés de symptômes de rhinite liés au travail, en particulier avec les agents à HPM.

L'historique clinique a une forte sensibilité mais une faible spécificité pour le diagnostic des ART, comme montré dans plusieurs études [101, 102] [103]. En effet, classiquement, les symptômes respiratoires sont déclenchés par l'exposition sur le lieu de travail, empirent au travail et s'améliorent pendant les jours non travaillés et les congés. Mais, comme l'avaient montré par exemple Tarlo et al. [104], les salariés qui ont un asthme sans lien avec le travail déclarent également une amélioration pendant les jours non travaillés comme le weekend (41%) et en vacances (54%). Malo et al. [103] confirment également cette observation en montrant que la VPP d'un historique suggérant un AP était seulement de 63%.

Pour améliorer cette situation, plusieurs questionnaires spécifiques ont été développés et évalués, comme celui de Pralong *et al.* qui avaient montré qu'un questionnaire Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

composé de 11 questions, en plus de l'âge et de la durée d'exposition permettait de discriminer correctement 80% des salariés chez qui un AP était soupçonné [105].

En plus des symptômes, les cliniciens doivent également prêter attention aux facteurs d'AP connus (facteurs industriels et environnementaux, facteurs personnels, en particulier l'atopie, la présence de rhinite, comme décrits précédemment). Des antécédents d'asthme n'excluent pas le diagnostic d'AP mais ne sont pas non plus un facteur de risque de développement d'AP [98].

L'évaluation des facteurs d'exposition est essentielle dans l'historique professionnel et doit inclure des questions permettant une recherche de sensibilisants potentiels sur le lieu de travail [98]. Cependant, les salariés sont rarement au courant de la nature des agents auxquels ils sont directement ou indirectement exposés. Les fiches de données de sécurité peuvent aider le clinicien mais ne sont pas systématiquement complètes et ignorent les agents trouvés en faibles concentrations [106].

Établir un diagnostic d'ART demande néanmoins de démontrer de manière plus objective la relation de cause à effet entre l'asthme et l'environnement professionnel.

b) Spirométrie et évaluation d'une HRBNS

La spirométrie et la mesure d'une HRBNS sont essentiels dans la démarche diagnostique de l'AP. En effet, la présence d'une obstruction bronchique réversible peut confirmer le diagnostic d'asthme, mais pas forcément d'AP. Cependant, Pralong et Cartier notent que les sujets ayant un AP vus en clinique ont souvent une spirométrie normale [98]. Dans ce cas, le diagnostic d'asthme peut être confirmé par l'augmentation de la réactivité bronchique non spécifique (RBNS) évaluée par un test à la métacholine ou à l'histamine.

Cependant, une RBNS normale n'exclut pas le diagnostic d'asthme chez un salarié non exposé à l'agent en question, puisque le retour au travail peut être associé à une augmentation de la RBNS [107], mais ce test peut être très utile chez un salarié toujours en activité et symptomatique. Ainsi en 2016, Pralong *et al.* [108] ont publié une étude rétrospective de données relatives à 1012 sujets vus en clinique entre 1983

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

et 2011 pour suspicion d'AP et ayant bénéficié d'un test de provocation bronchique spécifique, utilisé comme standard de référence pour diagnostiquer l'AP. La VPN du test à la métacholine était de 86,3% et augmentait à 95,2% en ne considérant que les salariés toujours exposés, et même à 97,7% en ne considérant que les salariés ayant eu un test à la métacholine au moins une fois en étant au travail. Ces résultats soutiennent l'idée qu'un test à la métacholine négatif chez un salarié toujours exposé au travail et symptomatique exclut le diagnostic d'AP (test considéré comme normal pour une PC20 > 16 mg/mL). Cependant, Walters *et al.* [109] ont publié une réponse dans laquelle ils rappellent avoir identifié des cas d'AP (en particulier pour les agents à bas poids moléculaire) lors de tests de provocation bronchiques spécifiques réalisés malgré l'absence d'HRBNS et le fait que le sujet soit toujours exposé. Pour eux, l'absence d'HRBNS ne doit donc pas être un critère pour ne pas poursuivre les investigations.

a) *Tests immunologiques*

Les tests cutanés (Skin Prick Tests) et l'analyse des anticorps IgE serum-spécifiques sont utiles pour mettre en évidence une sensibilisation IgE-médiée à la plupart des agents à HPM et à quelques agents à BPM. Cependant, un test positif n'implique pas forcément que le patient ait un ART [110].

Ainsi, dans leur revue de la littérature, Vandenplas *et al.* [99] rapportent notamment des sensibilités et des spécificités variables selon les études. Ils notent aussi que, d'après des études récentes, l'augmentation du cut-off pour un test IgE positif pour certains agents (comme la farine de blé ou d'avoine) augmentaient les spécificités et les VPP au-delà de 95%. Ils rappellent également que la combinaison de la présence d'HRBNS avec un SPT ou un test IgE positif augmentent la spécificité de l'évaluation de l'HRBNS seule, sans modifier la sensibilité [99].

Malheureusement, la validation et la standardisation font défaut pour la plupart des extraits d'agents professionnels, et le potentiel allergène des extraits pour les tests cutanés peuvent varier de manière significative d'un fabricant à l'autre [111, 112].

Très récemment, une revue de la littérature publiée par Raulf *et al.* [113] fait le point

sur l'étude des allergènes recombinants dans les cas d'AP. Selon eux, ils ont été relativement peu étudiés dans le cadre de l'AP. Ils relèvent néanmoins des études concernant les allergies induites par les céréales ou le latex. Pour ce dernier, le dosage d'IgE spécifique de l'extrait naturel de latex a une sensibilité supérieure à celle du dosage d'IgE de ses recombinants. Cependant en combinant la recherche d'IgE du latex à celle de certains de ses recombinants, on obtenait une meilleure spécificité et une meilleure valeur prédictive positive. Pour la farine de blé par contre, le dosage d'IgE de l'extrait naturel reste recommandé.

b) Mesures répétées de DEP/VEMS

La simple comparaison du débit expiratoire de pointe (DEP) ou du VEMS (Volume Expiratoire Maximal en une Seconde) entre avant et après les horaires de travail n'est pas une procédure fiable pour identifier l'AP [99]. Par contre, faire des mesures répétées du DEP pendant les périodes travaillées et non travaillées est plus utile pour investiguer objectivement le lien entre les expositions sur le lieu de travail et le calibre des voies respiratoires. Il existe des outils (comme le logiciel OASYS [114, 115]) pour visualiser les courbes de DEP et donc voir l'évolution des valeurs de celui-ci.

Vandenplas *et al.* [99] notent qu'une analyse visuelle des courbes OASYS par des experts semble être la méthode la plus sensible pour identifier si le journal de DEP montre un schéma cohérent avec un diagnostic d'AP. Néanmoins les désaccords entre experts sont fréquents, raison pour laquelle une interprétation par algorithme informatique peut être utile. Le suivi autonome de VEMS n'est pas plus fiable que le suivi autonome du DEP.

Vandenplas *et al.* [99] rapportent également les résultats d'une revue systématique ayant agrégé les données de plusieurs études a permis de mettre en avant une sensibilité de 75% et une spécificité de 79%. L'analyse visuelle présentait une sensibilité de 78% et une spécificité de 69% et celle par l'ordinateur avait une sensibilité légèrement plus basse (71%) mais une spécificité de 91%.

Cependant, très récemment, Burge *et al.* [116] ont publié un article dans lequel ils disent penser qu'il n'est pas possible de calculer la sensibilité et la spécificité d'une analyse de données de DEP à partir des données actuelles. Selon eux, la spécificité requiert une comparaison avec une population d'asthmatiques d'une sévérité similaire pour lesquels le diagnostic d'AP a été exclu.

c) Mesures répétées d'Hyperréactivité Bronchique Non Spécifique (HRBNS)

Des mesures comparatives d'HRBNS au travail et à la fin d'une période (idéalement au moins deux semaines) loin de l'exposition professionnelle sont recommandées pour explorer les ART. Les changements dans l'HRBNS sont généralement considérés significatifs quand la dose de métacholine (ou histamine) qui cause une chute du VEMS de 15 à 20% augmente ou diminue au-delà de la variabilité quotidienne normale du test (en général des changements supérieurs au double ou au triple) entre deux évaluations.

Vandenplas *et al.* [99] ont rapporté quatre études [117-120], toutes canadiennes, mesurant les changements de l'HRBNS au travail et en dehors en comparaison avec les tests de provocation bronchique. En utilisant différents seuils de changement dans les valeurs de PC20, ces études rapportent des taux de sensibilité et de spécificité très variables (respectivement de 43 à 62% et de 52 à 83%).

En combinant les mesures répétées d'HRBNS au travail et en dehors avec les mesures de DEP, on observe une légère amélioration dans la sensibilité par rapport aux mesures de DEP seules, accompagnée d'une baisse de spécificité [118, 120].

d) Évaluations répétées de l'inflammation bronchique

Différentes méthodes non-invasives ont été proposées pour évaluer l'inflammation bronchique, comme le comptage d'éosinophiles (dans l'expectoration induite ou le fluide nasal) et la mesure du NO expiré (FeNO), ont été proposées pour l'exploration des ART.

Vandenplas *et al.* [99] rappellent que l'utilisation du NO exhalé comme marqueur de l'inflammation bronchique est plus facile et rapide que l'analyse de l'expectoration, mais sa place dans le diagnostic d'AP est souvent discutée, puisque les études montrent des résultats parfois très différents.

Très récemment, Beretta *et al.* [121] ont publié une étude réalisée chez 240 sujets dont 133 avec un test de provocation bronchique spécifique positif. Ils observent notamment que la combinaison HRBNS positive (histamine) ou FeNO \geq 25 ppb augmente la sensibilité à 91 % mais diminue la spécificité à 29 %. De la même manière, en cas de couplage du test à l'histamine avec la recherche d'éosinophiles dans l'expectoration induite (seuil 2 %) la sensibilité augmente à 91 %, mais la spécificité chute à 25 %.

e) *Test de provocation bronchique*

Il s'agit d'exposer le sujet, dans l'environnement contrôlé d'un laboratoire, à la substance suspectée de déclencher les symptômes dans le but d'investiguer empiriquement la réactivité spécifique des voies respiratoires face aux substances en question. Vandenplas *et al.* [99] notent qu'il est difficile de déterminer la validité du test de provocation bronchique, puisqu'il n'existe pas de procédure « gold standard » permettant la comparaison. Cependant, ils rappellent que l'AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) est arrivée à la conclusion qu'il n'existait pas de meilleure alternative que le test de provocation bronchique dans le diagnostic d'AP, mais que le test de provocation bronchique devrait être considéré comme le standard de référence et non le gold standard [122].

Dans leur publication récente, Burge *et al.* [116] comparent le temps et les réponses pendant le test de provocation bronchique à l'hôpital aux analyses OASYS des mesures répétées de DEP pendant les expositions professionnelles habituelles chez 53 salariés ayant eu un test de provocation bronchique positif entre 2006 et 2015. Ils ont observé une corrélation entre les sujets qui réagissent immédiatement au test et une détérioration au cours des deux premières heures de poste avec une récupération rapide d'une part, et entre les sujets qui réagissent tardivement au test de provocation et une détérioration tardive au poste de travail et une récupération tardive d'autre part.

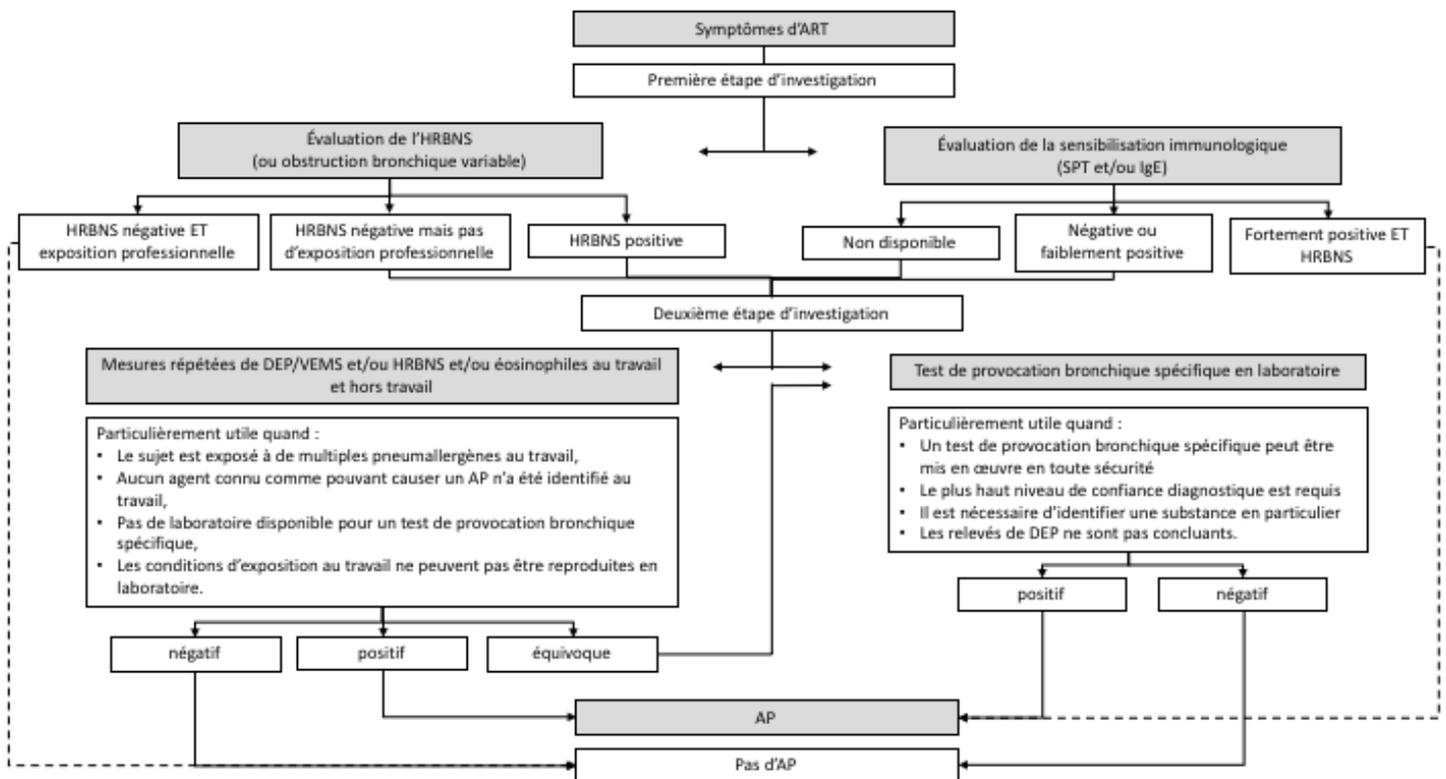
Ils concluent ainsi que la concordance entre les temps de réaction pendant les tests de provocation et au poste de travail apporte une validation supplémentaire à la place clinique de chaque test.

f) Tests sur le lieu de travail

Les tests sur le lieu de travail impliquent la mesure du VEMS supervisée par un technicien spécialisé avant la prise de poste et pendant la période de travail. Ce test doit aussi inclure un jour contrôle sans exposition professionnelle pour évaluer les variations de VEMS. Il existe peu de données permettant de valider ces tests. Ils ne sont donc recommandés que si les mesures de DEP et les tests de provocation bronchiques ne sont pas concluants [99].

3. Schéma général de la procédure simplifiée

Figure 3 Schéma simplifié de la démarche diagnostique des ART (adapté de Vandepas et al., 2017)



ART : Asthme en relation avec le travail, SPT : skin prick test, HRBNS : Hyperréactivité bronchique non spécifique, DEP : Débit expiratoire de pointe, VEMS : Volume maximal expiré en une seconde, AP : asthme professionnel

4. Diagnostic de l'AAT

D'après l'ATS [7], le diagnostic d'AAT repose sur la démonstration d'une relation entre les expositions professionnelles et l'apparition d'exacerbations de l'asthme ou d'un mauvais contrôle de l'asthme pendant les périodes au travail combinée à la faible probabilité qu'il s'agisse d'un AP. Ainsi, d'après Tarlo [123], pour les exacerbations courtes et uniques, le diagnostic d'AAT est souvent réalisé sur la base d'un diagnostic d'asthme et un historique de l'exposition à l'agent suspecté sur le lieu de travail, associée à des symptômes d'asthme rapportés qui empirent. Pour des exacerbations plus fréquentes, des investigations objectives sont nécessaires, avec les tests qui sont les même que ceux décrits pour l'AP.

Des mesures répétées de DEP peuvent montrer une augmentation de la variabilité entre les périodes au travail et les périodes en dehors du travail chez les sujets avec AP comparés aux sujets avec AAT, bien que cette procédure ne parvienne pas à différencier de manière fiable ces deux pathologies en via une analyse visuelle des graphes OASYS [124]. En effet, selon Tarlo [123], il peut être particulièrement difficile de distinguer AP et AAT chez les patients avec l'apparition d'un asthme simultané non dû à l'exposition professionnelle mais en étant au travail et/ou exposé à un sensibilisant connu sur leur lieu de travail. Les résultats des mesures répétées de DEP et des séries de tests à la méthacholine et de mesures d'éosinophiles dans les expectorations induites au travail et en dehors peuvent montrer des résultats similaires à ceux pour un AP. Lemière *et al.* [125] ont cependant noté, en se basant sur l'analyse des expectorations induites, qu'un phénotype non éosinophilique est plus fréquemment documenté chez les sujets avec AAT que chez les sujets avec OA, en utilisant un test de provocation bronchique spécifique pour distinguer les AP des AAT (le diagnostic de l'AAT était basé sur un test de provocation bronchique négatif). Néanmoins, comme le rappelle Tarlo [123], même les tests de provocation bronchique spécifiques ne permettent pas toujours une distinction nette entre AP et AAT à cause des faux positifs au test, par exemple si le bon sensibilisant n'a pas été utilisé pour le test.

Bien que la plupart des investigations cherchent à distinguer l'AP de l'AAT de la manière décrite ci-dessus, Tarlo [123] relève que quelques cas parmi la minorité d'AAT

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

apparents avec une nouvelle apparition d'asthme en étant au travail peut être en réalité dans certaines circonstances causé par une exposition prolongée à des exposition irritantes de niveaux modérés sur le lieu de travail.

Talini *et al.* [126] notent que l'AAT est significativement plus présent chez les femmes et associé à l'âge (plus vieux), ainsi qu'à l'autodéclaration de l'exposition, alors que le risque d'AP est associé aux professions qui sont le plus à risque d'expositions aux pneumoallergènes professionnels. De manière générale, et comme rappelé par Tarlo [123], l'AAT est commun et probablement sous-estimé. Quand l'asthme est sévère et qui a démarré au travail, l'AAT peut se manifester de manière similaire à l'AP et avoir des conséquences socio-économiques similaires. Une détection précoce est importante pour permettre une intervention adaptée.

D. Conséquences cliniques, sociales et économiques des asthmes en relation avec le travail

1. Phénotypes cliniques (contrôle et sévérité)

Pour chaque sujet, l'évaluation de l'asthme doit inclure à la fois l'évaluation du contrôle de l'asthme (contrôle des symptômes et le risque d'apparition de futures réactions), les problèmes éventuels de traitement, ainsi que toutes les comorbidités susceptibles de contribuer à la charge des symptômes et d'affecter négativement la qualité de vie. La fonction pulmonaire, en particulier le volume expiratoire forcé en une seconde (VEMS) est une part importante de l'évaluation du risque futur (contrôle).

a) *Le contrôle de l'asthme*

(1) Définition

Le niveau de contrôle de l'asthme se traduit par les manifestations de l'asthme observées chez le sujet, ou par la diminution voire la disparition de ces manifestations suite au traitement.

Le contrôle de l'asthme est déterminé par l'interaction entre le patrimoine génétique du sujet, le mécanisme sous-jacent de la maladie, le traitement, l'environnement et les facteurs psycho-sociaux.

On peut décrire deux composantes indissociables au contrôle de l'asthme :

- le contrôle des symptômes d'asthme (anciennement appelé « contrôle clinique actuel »),
- l'évaluation du risque d'apparition future des symptômes, dont la fonction pulmonaire constitue une part importante : l'idéal est de la mesurer en début de traitement, après 3 à 6 mois de traitement, puis périodiquement par la suite pour évaluer le risque présent.

(2) Evaluation

Les symptômes de l'asthme (toux, sifflements, oppression dans la poitrine, essoufflement) présentent une fréquence et une intensité variable, contribuant à la

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

charge de la maladie pour le patient. Un mauvais contrôle de l'asthme est aussi fortement associé à une augmentation du risque d'exacerbations [127, 128].

Le contrôle des symptômes d'asthme devrait être évalué dès que l'opportunité se présente, en privilégiant les questions directes. En effet, la fréquence ou la sévérité des symptômes vu par les patients comme inacceptables ou dérangement peuvent varier d'un patient à l'autre, ainsi que des recommandations actuelles concernant le traitement de l'asthme.

Il existe des outils simples pour évaluer le contrôle de l'asthme, comme par exemples des scores obtenus à partir de questionnaires standardisés tels que l'ACQ (Asthma Control Questionnaire) et l'ACT (Asthma Control Test) [129]. Ce dernier sera détaillé dans le chapitre 3, puisqu'inclus dans un protocole. Le principe est toujours le même, il s'agit de demander, sur les quatre dernières semaines :

- la fréquence des symptômes d'asthme,
- si le patient s'est réveillé la nuit à cause de ses symptômes,
- la fréquence d'utilisation de la Ventoline (sans inclure la prise avant une activité sportive).

Comme dit plus haut, la deuxième composante de l'évaluation du contrôle est l'identification d'un risque futur d'exacerbations (mais aussi une ventilation à débit fixe ou les effets indésirables du traitement). Un mauvais contrôle est en lui-même un facteur de risque connu d'exacerbations, mais il existe d'autres facteurs de risque qui sont indépendants des symptômes [3], comme :

- une mauvaise technique d'utilisation de l'inhalateur,
- une mauvaise adhérence,
- une fonction respiratoire faible,
- une sinusite chronique,
- le statut tabagique.

b) La sévérité de l'asthme

(1) Définition

L'ATS [130] définit la sévérité de l'asthme comme la difficulté à contrôler l'asthme avec un traitement. Elle reflète le niveau de traitement requis et l'activité de l'état de la maladie sous-jacente *pendant* le traitement (ce qui n'était pas le cas dans d'anciennes définitions, qui prenaient en compte l'activité du process de la maladie sous-jacente *avant* le début du traitement), qui peut varier en fonction du phénotype sous-jacent, des facteurs environnementaux et des comorbidités.

(2) Evaluation de la sévérité

L'évaluation de la sévérité de l'asthme se fait de manière rétrospective à partir du niveau de traitement requis pour contrôler les symptômes et les exacerbations. Il est donc nécessaire pour l'évaluation que le patient ait un asthme contrôlé avec un traitement régulier depuis plusieurs mois, donc avec un traitement adapté. À partir de là, il peut être indiqué de baisser progressivement le niveau de traitement pour tenter d'atteindre le niveau de traitement minimal efficace [131].

(3) Niveaux de sévérité

Le consensus GINA (Global Initiative for Asthma) [3] distingue la sévérité thérapeutique et la sévérité clinique.

La sévérité thérapeutique est classée en fonction des paliers de traitement :

- l'asthme *léger* est bien contrôlé avec des traitements de paliers 1 et 2, c'est-à-dire avec l'inhalateur seul,
- l'asthme *modéré* est bien contrôlé avec un traitement de palier 3,
- l'asthme *sévère* requiert des traitements de paliers 4 ou 5,

comme illustré dans le tableau 3.

Tableau 2 Niveau de sévérité thérapeutique selon GINA

Palier 1	B2M AR	
Palier 2	B2M AR	CSI faible dose
Palier 3	B2M AR	CSI moyenne/forte dose ou CSI faible dose + B2M IA ou CSI faible dose + AL ou théophylline LA
Palier 4	B2M AR	CSI moyenne/forte dose + B2M LA ou CSI moyenne/forte dose + AL ou théophylline LA
Palier 5	B2M AR	Traitement additionnel palier 4 + Anti-IgE ou Traitement additionnel palier 4 + CSO

B2M AR : Béta 2 mimétiques d'action rapide, CSI : Corticostéroïdes inhalés, LA : longue durée d'action, AL : Anti leucotriènes, CSO : corticostéroïde oral

La sévérité clinique est évaluée en fonction de la fréquence des symptômes respiratoires évocateurs d'asthme au cours des quatre dernières semaines en journée et pendant la nuit, et en fonction d'une limitation ou non de l'activité physique quotidienne. La sévérité fonctionnelle est déterminée d'après la fonction pulmonaire de base. Tout est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 Classement de la sévérité fonctionnelle

Symptômes diurnes	Symptômes nocturnes	Etat fonctionnel de base	Limitation de l'activité physique au quotidien
< 1 fois par semaine	< 2 fois par mois	VEMS \geq 80% et/ou Δ DEP < 20%	non
\geq 1 fois par semaine mais < 1 fois par jour	\geq 2 fois par mois mais < 1 fois par semaine	VEMS \geq 80% et/ou Δ DEP \geq 20% et \leq 30%	oui
\geq 1 fois par jour		VEMS \geq 60% et < 80% et/ou Δ DEP > 30%	
		VEMS < 60% et Δ DEP > 30%	

VEMS : Volume Expiratoire Maximal en 1 seconde, DEP : Débit expiratoire de pointe

a) *Données de sévérité et contrôle des ART*

En 2017, une étude canadienne [132] chez 300 adultes (en population générale) a permis d'observer que les chances d'avoir un asthme contrôlé étaient significativement plus minces chez les sujets ayant un ART. Dans cette même étude le mauvais contrôle est associé à une baisse de productivité, en particulier quand il est dû au présentéisme [132].

Talini *et al.* [126] notent quant à eux une prévalence de marqueurs de sévérité plus élevée et un moins bon contrôle chez les sujets avec ART que chez les sujets ayant un asthme sans relation avec le travail. Encore plus récemment, Dodd et Mazurek [133] ont également observé une proportion plus élevée d'asthmes sévères parmi les adultes ayant un ART comparé aux adultes ayant un asthme sans relation avec le travail.

En suivant 150 salariés asthmatiques pendant deux ans (53 avec AAT, 68 avec AP et 33 sujets contrôles avec asthme sans relation avec le travail), Lemière *et al.* [125] observent une association des AAT avec un niveau de sévérité plus élevé, notamment une prescription plus importante de corticostéroïdes inhalés.

E. Conséquences socio-économiques et qualité de vie

1. Conséquences socio-économiques

Les implications socio-économiques des ART deviennent de plus en plus importantes avec l'augmentation permanente de la population atteinte d'ART. Les personnes souffrant d'ART peuvent rencontrer des problèmes sur le plan socio-économique à cause de leurs implications réduites dans le cadre de leur travail, le changement de tâches (parfois accompagné de réduction de revenus), une perte de jours travaillés attribuée à l'asthme, et plus globalement une productivité [26].

Quelques travaux épidémiologiques ont porté sur les asthmes déclarés en maladie professionnelle en France, permettant notamment de souligner l'importance de la sous-déclaration en maladie professionnelle en France pour ce type de pathologies, en relation entre autres avec les conséquences sociales de ce type de démarche [27]. En effet, si la réduction de l'exposition améliore les symptômes d'asthme, elle n'est pas aussi efficace que le retrait de l'exposition (recommandé en cas de diagnostic d'AP [4, 110]). Cependant, l'AP est associé à un risque accru de chômage et à une baisse de revenus, en particulier lors du retrait de l'exposition [134-136].

Il est donc nécessaire de poser correctement le diagnostic, puisque non seulement l'AP a des conséquences sur le plan de la santé pour les sujets touchés, mais aussi des impacts socio-économiques importants pour les sujets, les employeurs et la société au sens large. Ainsi, ne pas diagnostiquer l'AP entraîne un maintien de l'exposition et un empirement progressif de l'asthme. Mais inversement, diagnostiquer un AP quand il n'y en a pas peut entraîner un retrait inutile de l'exposition et éventuellement des conséquences économiques et sociales [99].

Les conséquences thérapeutiques et professionnelles de l'AAT sont considérées différentes de celles de l'asthme professionnel. Ainsi, le patient ayant un AAT devra optimiser son traitement et n'aura pas à être soustrait de l'exposition professionnelle le plus rapidement possible [4]. De plus, une modification des niveaux d'exposition aux

substances responsables est également susceptible d'améliorer la clinique plus significativement que dans l'AP.

2. Conséquences psychologiques et sur la qualité de vie

Les ART ont des implications en santé mentale, sur la Qualité de vie et sur les limitations sur le plan professionnel, mais les données concernant les sous-groupes d'AP et d'AAT sont très éparses. Les résultats d'une étude canadienne sur 77 sujets [137] suggèrent par exemple que les patients avec AAT présentent des niveaux d'anxiété plus élevés que les patients avec AP, les scores de dépression des sujets avec AAT chutant dans la fourchette d'intérêt clinique. Il n'y a par contre pas de différence entre les deux groupes en termes de qualité de vie et de limitations au travail.

IV. Objectifs et plan de la thèse

L'objectif de cette thèse est d'apporter de nouvelles connaissances concernant les asthmes en relation avec le travail, en utilisant de types de protocoles pour apporter deux angles différents : une étude longitudinale et un protocole d'étude multidisciplinaire. Ce manuscrit se divise donc en plusieurs chapitres.

Tout d'abord, nous nous intéresserons à une base de données existante, la cohorte MIBAP, menée chez des apprentis a priori asymptomatiques, dans des filières à risques de développer un asthme professionnel.

Nous aborderons ensuite ce qui a été le cœur de ma thèse : l'élaboration, le développement et la mise en place d'un protocole d'étude multidisciplinaire : le projet ARPEIGE.

Chacune des parties ci-dessus aura sa partie méthode, puis résultats, discussion et conclusion, pour en arriver enfin à la discussion générale et les perspectives que cette thèse amènera.

v. Analyse de données longitudinales : cohorte MIBAP

A. Présentation des objectifs et des principaux résultats du projet MIBAP

Le projet MIBAP (Marqueurs de l'Inflammation Bronchique dans l'Asthme Professionnel) [16] a été mis en place pour répondre au besoin de connaissances concernant les facteurs pouvant influencer le développement de l'inflammation des voies aériennes, reconnue comme l'altération « princeps » dans l'asthme professionnel, depuis le début d'une exposition professionnelle jusqu'à l'apparition des symptômes.

Le but de MIBAP était ainsi d'explorer les phases précoces du développement de l'inflammation des voies aériennes et des symptômes d'asthme chez les apprentis boulangers, pâtisseries et coiffeurs, trois formations à risque d'asthme professionnel, et d'examiner les performances d'une batterie de tests susceptibles de détecter l'inflammation bronchique initiale pouvant évoluer vers l'installation d'un asthme.

Pour réaliser cette étude longitudinale de morbidité respiratoire, une cohorte a été constituée, suivant ainsi 441 apprentis boulangers, pâtisseries et coiffeurs, indemnes d'asthme et non exposés de façon professionnelle avant le début de l'apprentissage. Les sujets se sont vus demander de réaliser 4 visites dont une visite d'inclusion (V1), puis une visite à 6, 12 et 18 mois (respectivement V2, V3 et V4), 18 mois étant la fin de l'apprentissage.

Ce projet a notamment permis de mettre en évidence, pendant la période d'apprentissage :

- une forte corrélation entre l'augmentation des niveaux de FeNO et l'incidence de l'hyperréactivité bronchique, quel que soit le statut atopique [17] ;
- une association entre l'hyperréactivité bronchique et la sensibilisation aux allergènes communs à l'inclusion, et aussi les plus hauts niveaux de FeNO [138] ;
- une influence prédictive de *IL13/IL4RA* et *TNFA* au début de l'exposition aux allergènes et irritants qui précèdent l'AP [139] ;

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

- que l'hyperréactivité bronchique prédisait des niveaux élevés de tous les marqueurs considérés et l'apparition d'asthme possible [140].

Aucun des sujets n'a cependant été diagnostiqué avec un asthme *de novo* à la fin du recueil de données, la période d'apprentissage (18 mois) étant trop courte pour voir le développement d'un asthme.

B. Objectifs des analyses réalisées dans le cadre de ma thèse

Dans la cohorte MIBAP, l'atopie est estimée, comme il est courant de le faire en épidémiologie, par la présence d'au moins un test cutané positif aux allergènes communs [16]. À partir de cette définition, le rôle prédictif de l'atopie sur l'apparition de marqueurs de l'inflammation bronchique a été démontré [17]. Cependant, au vu de la proportion de sujets ayant réagi positivement à au moins un pneumallergène commun dans une population de cet âge, il est impossible d'en tenir compte pour déconseiller à un adolescent de suivre une formation à un métier exposant [141].

Dans le projet MIBAP, douze allergènes communs ont été utilisés pour mesurer l'atopie des sujets, et un seul test cutané positif suffisait pour classer le sujet comme atopique. On peut pourtant supposer que se sensibiliser à un allergène commun n'équivaut pas à se sensibiliser à 3, 5 ou 10 allergènes communs. Toutefois, l'aspect quantitatif de la sensibilisation aux allergènes communs n'est que très rarement considéré dans les études épidémiologiques.

Quelques auteurs ont étudié le lien entre le nombre de sensibilisations aux pneumallergènes communs et le développement d'hyperréactivité bronchique (HRB), de rhinite ou d'asthme. Leurs résultats suggèrent que l'atopie quantitative, définie par le degré de sensibilisation aux pneumallergènes communs prédirait mieux le déclin de la fonction respiratoire et les symptômes respiratoires allergiques que la notion de présence/absence de sensibilisation [142-146].

Aucune étude sur le lien éventuel entre le degré de sensibilisation aux allergènes communs et le développement d'hyperréactivité bronchique ou de symptômes respiratoires n'a été menée en population au travail.

Le but de l'exploitation de données présentée dans ce chapitre est de déterminer si l'atopie peut être quantitativement (degré de sensibilisation aux allergènes communs) associée à l'apparition des marqueurs précoces de l'inflammation bronchique dans la cohorte MIBAP.

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

On cherche ainsi, dans la cohorte MIBAP, à **identifier le rôle prédictif du degré de sensibilisation aux allergènes communs (atopie quantitative) sur l'inflammation bronchique** en analysant le lien entre le nombre de tests cutanés positifs aux pneumallergènes communs et :

- La sensibilisation aux allergènes professionnels ;
- Les niveaux des marqueurs d'inflammation et leur évolution (NO exhalé, éosinophiles) ;
- L'évolution de l'hyperréactivité bronchique (test à la métacholine).

Une partie des résultats présentés dans ce chapitre ont fait l'objet d'une publication dans l'International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases [147] (Annexe 1).

C. Données recueillies utilisées pour ces analyses

1. Tests cutanés

Deux sessions de tests cutanés ont été réalisées : à la visite d'inclusion (V1) et la dernière visite (V4). Une solution de phosphate de codéine à 9% a été utilisée comme témoin positif, et le solvant glycérol à 50% a quant à lui été utilisé comme témoin négatif. Un test cutané est ici positif si le témoin positif est supérieur à zéro, et si la réaction cutanée présente une papule dont le diamètre est au moins égal au diamètre de la réaction au témoin négatif + 3 mm [16].

a) Allergènes communs

Une batterie standard (Stallergènes, Fresnes, France) de 12 allergènes communs, pouvant se regrouper en quatre familles, ont été testés pour déterminer le statut atopique des sujets :

- *Dermatophagoides farinae*
 - *Dermatophagoides pteronyssinus*
 - Acariens de stockage
- } acariens
- Chat
 - Chien
- } squames d'animaux
- 12 pollens de graminées
 - 4 pollens de céréales (maïs, blé, son, avoine)
 - Pollens d'herbacés
 - Pollens d'arbres
 - Pollens de bétulacées (aulne, bouleau, charme, noisetier)
- } pollens
- *Alternaria*
 - Mélange d'*Aspergillus*
- } moisissures

b) Allergènes spécifiques de l'environnement professionnel

Les allergènes spécifiques (Allerbio Laboratoire, Vandoeuil, France) testés chez les apprentis boulangers et pâtisseries sont les **farines d'avoine**, de **seigle** et d'**orge**, l'**alpha-amylase**, et la **levure de boulanger**, et les **persulfates alcalins** sont les allergènes spécifiques testés chez les apprentis coiffeurs.

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

2. Spirométrie et hyperréactivité bronchique (HRB)

Comme vu dans le chapitre 1, l'hyperréactivité des voies aériennes est une caractéristique de maladies inflammatoires des poumons, notamment l'asthme, et se définit comme un rétrécissement exagéré des voies respiratoires. Elle apparaît en amont des symptômes d'asthme dans l'histoire naturelle du développement de la maladie asthmatique. L'HRB a été évaluée à chacune des quatre visites grâce à une épreuve de provocation bronchique à la métacholine.

La spirométrie a été réalisée à l'aide d'un spiromètre électronique (SensorMedics Corporation Datalink, Montpellier, France) en respectant les recommandations de l'American Thoracic Society (ATS) [148]. La capacité vitale forcée (CVF), le volume expiratoire forcé en une seconde (VEMS) et le volume expiratoire de pointe pendant la première seconde (VEMS) ont été obtenus en demandant aux sujets d'expirer avec force après une manœuvre d'inspiration maximale. Au moins trois manœuvres d'expirations maximales forcées répondant aux recommandations ont été enregistrées. Les plus grandes valeurs de CVF et de VEMS ont été retenues pour analyses. Les résultats sont exprimés en pourcentage de valeurs théoriques du European Steel and Coal Community Working Party [149].

La réactivité bronchique non spécifique a été mesurée à l'aide d'un test de provocation bronchique à la métacholine. La valeur la plus haute de VEMS parmi au moins trois manœuvres acceptables a été retenue comme valeur de référence. Les apprentis ont ensuite inhalé trois doses cumulées de métacholine (100, 600 et 1600 µg, soit respectivement 0.5, 3 et 8 µmol) administrées successivement en utilisant un dosimètre ATOMISOR AD équipé d'un nébuliseur NL11D délivrant des doses fixes de 50, 100 ou 200 µg (soit respectivement 0.25, 0.50 ou 1.0 µmol) de métacholine par respiration. La séquence – inhalation de métacholine + spirométrie – a été répétée jusqu'à ce que :

- la dernière dose de métacholine soit atteinte,
- ou*
- le VEMS ait chuté de 20 % ou plus par rapport à la valeur de référence. Dans ce cas, le test se termine par une inhalation de

200 µg de salbutamol, et le sujet est considéré « positif » (noté MCT+ dans les résultats) au test de provocation bronchique à la métacholine.

Dans tous les cas, une pente dose-réponse pour le VEMS a été calculée sous forme d'un pourcentage de chute de VEMS après la dernière dose divisé par la dose totale de métacholine (en µmol) administrée [17]. Afin d'éviter les valeurs nulles ou négatives, une constante de 2,5 a été additionnée aux valeurs de toutes les pentes dose-réponse, permettant ainsi de normaliser toutes les valeurs pour les exprimer de la manière suivante [17] :

$$NDRS = 1/(pente+2,5)$$

3. NO expiré (FENO)

Le NO expiré permet de mesurer de manière indirecte et non invasive l'inflammation des voies aériennes.

À chaque visite, le NO expiré a été mesuré selon les recommandations de l'ATS et de l'ERS (ref) et exprimé en parties par milliard (ppb). Les mesures ont été réalisées à l'aide d'un analyseur par chimiluminescence (NIOX 2.0 system ; Aerocrine AB, Solna, Suède). Dans une position assise confortable, l'apprenti inspirait au maximum de sa capacité pulmonaire puis expirait dans un embout buccal avec un débit moyen de 50mL/s pendant 10 secondes avec pression orale de 5cmH₂O, suffisante pour éviter une contamination nasale de NOx. À chaque fois, les valeurs correspondant à trois expirations satisfaisant les recommandations ont été enregistrées.

4. Eosinophiles

Les éosinophiles ont été comptés dans le lavage nasal, réalisé en appliquant la méthode de Hilding [150] : 5 mL de solution normale saline (9 ‰, 37°C) était introduite dans la narine via un cathéter Foley à l'aide d'un ballon gonflable (5 à 8 mL d'air) pour éviter les fuites d'air. La solution saline était maintenue en contact avec la muqueuse nasale puis de nouveau aspirée. Trois cycles ont été ainsi effectués avec la même solution nasale. La même procédure était ensuite reproduite dans l'autre narine puis

les deux fluides de lavage étaient collectés dans le même tube. L'échantillon était ensuite centrifugé (500 xg pendant 10 minutes à 4°C) et le surnageant congelé à -70°C.

Un échantillon est ensuite déposé sur des lames à l'aide d'un Cytospin puis coloré au May-Grunwald-Giemsa pour permettre de différencier les différentes cellules lors de leur comptage. Les lames avec plus de 30 % de cellules squameuses ont été rejetées. Le nombre absolu de cellules totales puis par type de cellule a d'abord été déterminé et exprimé en nombre de cellules par gramme de crachats. Le pourcentage d'éosinophiles a ensuite été calculé.

Pour les analyses ci-après, ***l'inflammation éosinophilique est considérée présente si le pourcentage d'éosinophiles est égal ou supérieur à 3 %.***

D. Méthodologie d'analyse

1. Quantification de la sensibilisation aux allergènes communs

Après plusieurs considérations de quantification, un score de sensibilisation aux allergènes communs a été établi en prenant en compte le nombre de tests cutanés positifs aux allergènes communs. Les sujets sont alors divisés en trois groupes :

- **Non sensibilisé** : aucune sensibilisation ;
- **Faiblement sensibilisé** : sensibilisation à 1 ou 2 allergènes communs ;
- **Fortement sensibilisé** : sensibilisation à au moins 3 allergènes communs.

Si le sujet a participé à une session de tests cutanés, le nombre de tests positifs pendant cette session est pris en compte. Si le sujet a participé aux deux sessions, ***c'est le plus grand nombre de tests positifs entre les deux sessions qui est pris en compte.***

2. Paramètres (outcomes) étudiés

Les trois grands paramètres dont on recherche le lien avec le degré de sensibilisation aux allergènes communs sont :

- Le NO expiré, mesuré en ppb, dont les valeurs sont transformées en log ;
- La pente dose réponse du test à la métacholine, dont les valeurs sont normalisées avec la formule $NDRS = 1(\text{pente} + 2,5)$;
- Le statut éosinophilique, présenté sous forme de variable dichotomique (positif si supérieur à 3 %, négatif sinon).

3. Analyses statistiques

a) Analyse de données longitudinales

Les études longitudinales comprennent le recueil d'observations répétées sur chaque individu. Les observations répétées pour la même personne sont corrélées entre elles, il est donc nécessaire de tenir compte de cette corrélation pour les inférences sur les paramètres.

Les études longitudinales - par opposition aux études transversales - sont caractérisées par des mesures individuelles répétées dans le temps. Le traitement de données de type longitudinal exige l'emploi des méthodes statistiques spécifiques tenant compte de la dépendance entre les observations d'un même individu. Cette dépendance est en général prise en compte par l'utilisation de modèles à effets aléatoires.

b) Méthodologie utilisée

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel STATA 14 [151]

(1) Analyses descriptives

Une description de la population d'apprentis a été réalisée dans un premier temps, avec un intérêt particulier pour les résultats des tests cutanés aux allergènes communs.

Le nombre de sujets ayant participé aux deux sessions de tests cutanés étant bien inférieur au nombre de sujets ayant participé à au moins une des deux sessions, nous avons choisi de considérer que le statut de sensibilisation aux allergènes communs, étant le mode de mesure de l'atopie, restait constant pendant la période d'apprentissage. Une observation des données nous a quand même semblé nécessaire pour s'assurer de l'absence de variabilité de la sensibilisation aux allergènes communs entre V1 et V4 pour les sujets ayant réalisé les deux sessions de tests, avant d'élargir notre population d'analyse en utilisant les données des sujets qui n'avaient participé qu'à l'une des deux visites.

Une description des données de tests cutanés a également été réalisée chez les sujets ayant participé aux deux sessions pour avoir une idée du lien potentiel entre la sensibilisation aux allergènes communs et la sensibilisation ou l'absence de sensibilisation aux allergènes spécifiques de l'environnement professionnel à la fin de l'apprentissage.

Enfin, les données trois paramètres majeurs étudiés ici : le NO expiré, l'hyperréactivité bronchique et le statut éosinophilique, sont décrites pour chaque visite, par filière d'apprentissage et degré de sensibilisation aux allergènes communs.

(2) Modèles longitudinaux appliqués

Nous avons choisi de mettre en œuvre des **modèles à effets mixtes** pour l'analyse de ces données. Ces modèles, combinant des effets fixes et des effets aléatoires, sont particulièrement adaptés dans notre cas, puisqu'il s'agit d'observations réalisées dans des dispositifs comprenant des variations incontournables. La prise en compte des sources de variations selon un effet aléatoire est ainsi possible, nos données étant composées de mesures répétées, c'est-à-dire que nos variables étudiées sont mesurées à plusieurs reprises auprès des mêmes apprentis.

Dans le cas des paramètres étudiés représentés par des variables continues (NO expiré et test à la métacholine), un modèle de régression linéaire à effets mixtes est appliqué à l'aide de la commande **xmixed**. Pour le statut éosinophilique, qui est une variable dichotomique, un modèle de régression logistique est appliqué à l'aide de la commande **xtlogit**.

Pour le NO expiré, les modèles sont ajustés sur la filière d'apprentissage, la visite, l'âge, le sexe, la taille et le statut tabagique. Pour le test à la métacholine et le statut éosinophilique, les modèles sont ajustés sur le sexe, la filière d'apprentissage et la visite.

E. Résultats

1. Analyses descriptives

a) Population étudiée

En tout, 441 apprentis ont accepté de participer à MIBAP. Sur ces 441 sujets, 420 ont participé à au moins deux consultations. Parmi ceux-ci, 417 ont réalisé au moins une session de tests cutanés (à V1 ou à V4), et 250 ont réalisé les deux séries de tests cutanés (à V1 et à V4).

Le tableau 4 ci-dessous présente les caractéristiques de la population étudiée.

Tableau 4 Caractéristiques de la population étudiée

	Boulangers	Pâtisseries	Coiffeurs
Nombre de sujets, n	150	106	161
Hommes, n (%)	141 (94.0%)	84 (79.3%)	12 (7.5%)
Femmes, n (%)	9 (6.0%)	22 (20.8%)	149 (92.6%)
Age au début de l'apprentissage, moyenne (ET)	16.9 (1.4)	16.8 (1.2)	17 (1.5)
Nombre de tests à la métacholine par sujet, moyenne (ET)	3.1 (0.99)	3.3 (0.8)	3.4 (0.7)
Nombre de mesures de FeNO par sujet, moyenne (ET)	3.1 (0.96)	3.2 (0.9)	3.3 (0.8)
Nombre de lavages nasaux par sujet, moyenne (ET)	2.9 (1.17)	3.0 (1.2)	3.3 (0.8)
Nombre de sessions de SPT par sujet, moyenne (ET)	1.5 (0.5)	1.6 (0.4)	1.7 (0.5)
Réponses positives aux SPT aux allergènes communs, n (%)			
N'importe quel allergène commun	59 (39.3%)	45 (42.5%)	51 (31.7%)
<i>Dermatophagoides farinae</i>	35 (23.33%)	29 (27.36%)	24 (14.91%)
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	47 (31.33%)	30 (28.30%)	32 (19.88%)
12 pollens de graminées	28 (18.67%)	19 (17.92%)	30 (18.63%)
Chat	19 (12.67%)	13 (12.26%)	8 (4.97%)
Chien	10 (6.67%)	5 (4.72%)	3 (1.86%)
Acariens de stockage	8 (5.33%)	1 (0.94%)	4 (2.48%)
4 pollens de céréales (maïs, blé, orge, avoine)	27 (18%)	17 (16.04%)	23 (14.29%)
Pollens d'herbacées	7 (4.67%)	2 (1.89%)	5 (3.11%)
Pollens d'arbres	5 (3.33%)	2 (1.89%)	8 (4.97%)
Pollens de bétulacées (aulne, bouleau, charme, noisetier)	11 (7.33%)	8 (7.55%)	9 (5.59%)
<i>Alternaria tenuis</i>	7 (4.67%)	7 (6.60%)	7 (4.35%)
<i>Aspergillus mix</i>	2 (1.33%)	1 (0.94%)	3 (1.86%)
Degré de sensibilisation (nombre de réponses positives aux AC)^a			
Non sensibilisé (aucune réponse positive aux allergènes communs)	91 (60.7%)	61 (57.6%)	110 (68.3%)
Faiblement sensibilisé (1 ou 2 réponse(s) positive(s) aux allergènes communs)	27 (18%)	22 (20.8%)	31 (19.3%)
Fortement sensibilisé (>2 réponses positives aux allergènes communs)	32 (21.3%)	23 (21.7%)	20 (12.4%)

^aSi le sujet a participé aux deux sessions de SPT, le nombre maximal de SPT positifs entre V1 et V4 est présenté
SPT : Skin Prick Test, ET : écart-type, AC : allergènes communs

b) Vérification de l'absence de variabilité de la sensibilisation aux allergènes communs entre V1 et V4

Le tableau 5 présente la sensibilisation aux pneumallergènes communs par filière, à la première visite et la dernière visite pour les 250 sujets ayant participé aux deux sessions de tests cutanés. Ce tableau permet notamment de remarquer si des sujets changent de catégorie de sensibilisation, soit en se désensibilisant à V4 ou au contraire en présentant une nouvelle sensibilisation à V4.

Tableau 5 Sensibilisation aux allergènes communs à V1 et à V4 pour les sujets ayant participé aux deux sessions de SPT

	Boulangers (n=81), n (%)	Pâtisseries (n=64), n (%)	Coiffeurs (n=105), n (%)	Total (n=250), n (%)
0-0^a	48 (59.3%)	37 (57.8%)	68 (64.8%)	153 (61.2%)
1-0	4 (4.9%)	3 (4.7%)	2 (2.1%)	9 (3.6%)
1-1	25 (30.9%)	21 (32.8%)	27 (25.7%)	73 (29.2%)
0-1	4 (4.9%)	3 (4.7%)	8 (7.6%)	15 (6.0%)

^a**0-0** Pas de sensibilisation à V1 comme à V4 ; **1-1** Sensibilisation à V1 et à V4 ; **1-0** Sensibilisation à V1 mais pas à V4 ; **0-1** Pas de sensibilisation à V1 mais nouvelle sensibilisation à V4

Le tableau 5 montre que le nombre de tests cutanés positifs est globalement constant entre V1 et V4, le nombre de désensibilisation à V4 étant proche du nombre de sujets nouvellement sensibilisés à V1.

Après avoir isolé tous les sujets dont les réponses cutanées changent de V1 à V4, une observation en détail de ces changements a permis d'observer que la différence est principalement due à un écart d'1mm par rapport au seuil de positivité du test. Ces observations suggèrent donc que l'existence ou non de sensibilisation aux allergènes communs reste constante au moins à 18 mois d'écart, et donc que les tests cutanés aux allergènes communs représentent une méthode relativement fiable de mesure de l'atopie d'un sujet. Ceci nous permet donc de considérer qu'un sujet est sensibilisé à un allergène commun donné s'il a été sensibilisé à cet allergène au moins lors de l'une

des deux visites. Ce résultat nous permet d'élargir notre population d'étude aux 417 sujets qui ont participé soit aux deux sessions de tests cutanés, soit à une seule session, que ce soit à la visite 1 ou à la visite 4. Dans le cas où le sujet a participé aux deux sessions et si le nombre de réponses positives diffère, on utilise le plus grand nombre pour le classer.

c) Etude du lien entre le degré de sensibilisation aux allergènes communs et la nouvelle sensibilisation aux allergènes professionnels spécifiques à V4

Le tableau ci-après présente, pour chaque degré de sensibilisation aux allergènes communs, la sensibilisation aux allergènes spécifiques à chaque filière d'apprentissage à la première et à la dernière visite pour les 250 sujets ayant participé aux deux sessions de tests cutanés.

Tableau 6 Sensibilisation aux allergènes spécifiques à la profession à V1 et V4 en fonction du degré de sensibilisation aux allergènes communs

	Boulangers (n=81)	Pâtisseries (n=64)	Coiffeurs (n=105)	Total
Aucune réponse positive aux allergènes communs				
0-0 ^a	46 (96%)	36 (97%)	64 (94%)	146 (95%)
1-1	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)
1-0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
0-1	2 (4%)	1 (3%)	3 (5%)	6 (4%)
Total	48 (100%)	37 (100%)	68 (100%)	153 (100%)
1 à 2 réponse(s) positive(s) aux allergènes communs				
0-0	15 (88%)	15 (100%)	21 (100%)	51 (96%)
1-1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
1-0	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
0-1	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
Total	17 (100%)	15 (100%)	21 (100%)	53 (100%)
> 2 réponses positives aux allergènes communs				
0-0	7 (44%)	10 (83%)	14 (88%)	31 (70%)
1-1	5 (31%)	2 (17%)	2 (12%)	9 (20%)
1-0	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
0-1	3 (19%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (7%)
Total	16 (100%)	12 (100%)	16 (100%)	44 (100%)
P-Values^b	0,999	0,116	0,999	0,470

^a0-0 Pas de sensibilisation, ni à V1, ni à V4 ; 1-1 Sensibilisation aux deux sessions ; 1-0 Sensibilisation à V1 mais pas à V4 ; 0-1 Nouvelle sensibilisation à V4

^b P-Values pour les nouvelles sensibilisations à V4 calculées avec un test exact de Fischer.

À partir du tableau 6, on observe que les apprentis boulangers et pâtisseries fortement sensibilisés aux allergènes communs semblent être plus à risque de se sensibiliser aux allergènes spécifiques à leur filière professionnelle (OR = 6,65 ; $P=0,02$, data not shown, mais les effectifs sont très faibles), que ce soit dès la visite d'inclusion (donc avant toute exposition à cet allergène) ou seulement à la dernière visite (nouvelle sensibilisation après exposition lors de l'apprentissage). En effet, sept apprentis boulangers ou pâtisseries fortement sensibilisés aux allergènes communs se sont sensibilisés à des allergènes communs lors des deux visites, et seulement trois se sont nouvellement sensibilisés à un allergène commun lors de la dernière visite. Chez

les apprentis coiffeurs, aucune tendance particulière en fonction du degré de sensibilisation aux allergènes communs n'est observée.

L'analyse de ces données ne permet pas de montrer une quelconque association entre le degré de sensibilisation aux allergènes communs et l'apparition d'une nouvelle sensibilisation aux allergènes spécifiques de la filière lors des tests de la dernière visite, quelle que soit la filière d'apprentissage.

d) Description des paramètres étudiés par visite

Le tableau 7 présente, pour chaque filière d'apprentissage et pour chaque degré de sensibilisation aux allergènes communs, les résultats des analyses descriptives pour les niveaux de NO expiré, pour le test à la métacholine et pour les éosinophiles présents dans le liquide nasal à chaque visite.

Les données de NO expiré sont présentées en parties par milliard (ppb) par des médianes avec les 25^e et 75^e percentiles. Les données du test à la métacholine sont présentées sous la forme du nombre et du pourcentage de tests positifs à la métacholine (MCT+) et la pente dose réponse (DRS) en % de chute du VEMS par μmol de métacholine. Les médianes sont représentées avec les 25^e et 75^e percentiles.

Paramètre étudié	V1 (n=417)	V2 (n=309)	V3 (n=367)	V4 (n=342)
NO expiré				
Valeurs manquantes	34 (8,2%)	9 (2,9%)	29 (7,9%)	35 (10,2%)
Filière				
Coiffeurs n (%)	139 (33,3%)	123 (29,5%)	135 (36,8%)	130 (38%)
FENO (ppb)	11,8 [8,2-16,8]	10,6 [7,7-14,8]	11,9 [8,8-18,2]	10,6 [8,0-16,0]
Boulangers n (%)	144 (34,5%)	100 (32,4%)	117 (31,9%)	99 (29,0%)
FENO (ppb)	12,8 [9,0-22,2]	14,5 [9,3-23,0]	14,6 [10,9-25,5]	14,1 [9,6-24,1]
Pâtisseries n (%)	100 (24,0%)	77 (24,9%)	86 (23,4%)	78 (22,8%)
FENO (ppb)	14,7 [9,8-21,2]	13,5 [9,0-18,2]	15,2 [10,6-27,1]	15,2 [10,6-24,5]
Degré de sensibilisation aux allergènes communs				
Non-sensibilisés n (%)	242 (58,0%)	190 (61,5%)	211 (57,5%)	192 (56,1%)
FENO (ppb)	11,4 [8,1-15,3]	10,9 [7,9-15,5]	12,7 [9,5-18,2]	12,2 [8,7-16,5]
Faiblement sensibilisés n (%)	73 (17,5%)	61 (19,7%)	66 (18,0%)	61 (17,8%)
FENO (ppb)	14,3 [10,1-23,0]	11,8 [8,5-16,3]	13,9 [9,0-26,6]	14,4 [8,8-24,5]
Fortement sensibilisés n (%)	68 (16,3%)	49 (15,9%)	61 (16,6%)	54 (15,8%)
FENO (ppb)	20,8 [12,3-43,2]	26,7 [13,8-48,1]	24,0 [12,9-60,5]	22,0 [10,1-39,3]
Test à la métacholine (MCT)				
Valeurs manquantes	12 (2,9%)	26 (8,4%)	13 (3,5%)	18 (5,3%)
Filière				
Coiffeurs n (%)	157 (37,6%)	109 (35,3%)	149 (40,6%)	135 (39,5%)
MCT + n (%)	10 (6,4%)	6 (5,5%)	11 (7,4%)	10 (7,4%)
DRS (%/μmol)	0,61 [0,24-1,24]	0,81 [0,32-1,24]	0,78 [0,27-1,59]	0,73 [0,36-1,19]
Boulangers n (%)	143 (34,3%)	99 (32,0%)	116 (31,6%)	108 (31,6%)
MCT + n (%)	8 (5,6%)	9 (9,1%)	18 (15,5%)	9 (8,3%)
DRS (%/μmol)	0,76 [0,33-1,33]	0,87 [0,35-1,82]	0,92 [0,51-1,79]	0,72 [0,43-1,67]
Pâtisseries n (%)	105 (25,2%)	75 (24,3%)	89 (24,3%)	81 (23,7%)
MCT + n (%)	8 (7,6%)	3 (4,0%)	6 (6,7%)	4 (4,9%)
DRS (%/μmol)	0,62 [0,25-1,22]	0,75 [0,29-1,42]	0,72 [0,26-1,52]	0,52 [0,16-0,96]
Degré de sensibilisation				
Non-sensibilisé n (%)	253 (60,7%)	175 (56,6%)	218 (59,4%)	202 (59,1%)
MCT + n (%)	10 (4,0%)	9 (5,4%)	15 (6,9%)	11 (5,5%)
DRS (%/μmol)	0,58 [0,28-1,16]	0,67 [0,29-1,24]	0,76 [0,28-1,45]	0,68 [0,33-1,02]
Faiblement sensibilisé n (%)	79 (18,9%)	60 (19,4%)	73 (19,9%)	64 (18,7%)
MCT + n (%)	8 (10,1%)	5 (8,3%)	11 (15,1%)	5 (7,8%)
DRS (%/μmol)	0,70 [0,22-1,70]	0,89 [0,44-1,67]	0,80 [0,36-1,70]	0,64 [0,20-1,38]
Fortement sensibilisé n (%)	73 (17,5%)	48 (15,5%)	63 (17,2%)	58 (17,0%)
MCT + n (%)	8 (11,0%)	4 (8,3%)	9 (14,3%)	7 (12,1%)
DRS (%/μmol)	0,96 [0,45-1,56]	1,22 [0,70-1,73]	1,34 [0,44-2,06]	1,02 [0,49-1,97]
Nombre d'éosinophiles - liquide nasal				
Valeurs manquantes	49 (11,8%)	25 (8,1%)	57 (15,5%)	43 (12,6%)
Filière				
Coiffeurs n (%)	144 (34,5%)	115 (37,2%)	137 (37,3%)	127 (37,1%)
> 3% n (%)	8 (5,6%)	7 (6,1%)	8 (5,8%)	7 (5,5%)
Boulangers n (%)	132 (31,7%)	97 (31,4%)	99 (27,0%)	96 (28,1%)
> 3% n (%)	15 (11,4%)	14 (14,4%)	6 (6,1%)	11 (11,5%)
Pâtisseries n (%)	92 (22,1%)	72 (23,3%)	74 (20,2%)	76 (22,2%)
> 3% n (%)	13 (14,1%)	11 (15,3%)	12 (16,2%)	6 (7,9%)
Degré de sensibilisation				
Non-sensibilisés n (%)	235 (56,4%)	178 (57,6%)	195 (53,1%)	184 (53,8%)
> 3% n (%)	14 (6,0%)	14 (7,9%)	6 (3,1%)	6 (3,3%)
Faiblement sensibilisés n (%)	72 (17,3%)	57 (18,4%)	62 (16,9%)	58 (17,0%)
> 3% n (%)	12 (16,7%)	10 (17,5%)	10 (16,1%)	7 (12,1%)
Fortement sensibilisés n (%)	61 (14,6%)	49 (15,9%)	53 (14,4%)	57 (16,7%)
> 3% n (%)	10 (16,4%)	8 (16,3%)	10 (18,9%)	11 (19,3%)

FeNO = Fractional exhaled nitric oxide ; DRS = dose-response slope ; IC = Intervalle de confiance ; ppb = parties par milliard ; MCT+ = Test à la métacholine positif.

Tableau 7 Concentrations de NO exhalé (FENO), test à la métacholine et nombre d'éosinophiles pour chaque filière d'apprentissage, chaque degré de sensibilisation aux allergènes communs et chaque visite

2. Résultats des modèles de régression

a) Modèles sans interactions

Le tableau 8 présente les résultats des analyses ignorant les interactions visite x degré de sensibilisation :

Tableau 8 Résultats des modèles de régression à effets mixtes pour FeNO, NDRS du test à la métacholine et la présence d'éosinophiles en fonction du degré de sensibilisation aux allergènes communs

	Fortement sensibilisés vs faiblement sensibilisés		Fortement sensibilisés vs non sensibilisés		Fortement sensibilisés vs faiblement sensibilisés
	coefficient (IC 95%)	<i>P-Value</i>	coefficient (IC 95%)	<i>P-Value</i>	<i>P-Value</i>
Log FeNO^a	0,26 (0,13 à 0,40)	< 0,001	0,60 (0,46 à 0,74)	< 0,001	< 0,001
NDRS^b	0,014 (-0,001 à 0,028)	0,066	0,032 (0,017 à 0,047)	< 0,001	0,052
> 3% d'éosinophiles^c	1,36 (0,79 à 1,94)	< 0,001	1,49 (0,90 à 2,01)	< 0,001	0,689

^a modèle linéaire à effets mixtes de FeNO (en log), ajusté sur la filière, le sexe, la taille, la visite et le statut tabagique

^b modèle linéaire à effets mixtes de la pente dose-réponse du test à la métacholine ajusté sur la filière, le sexe et la visite

^c modèle logistique à effets mixtes de la présence de plus de 3% d'éosinophiles ajusté sur la filière et la visite.

FeNO = Fractional exhaled nitric oxide ; NDRS = Normalised dose-response slope ; IC = Intervalle de confiance.

La concentration de FeNO augmente avec le degré de sensibilisation aux allergènes communs, et les comparaisons par paire des trois groupes sont toutes très statistiquement significatives ($P < 0,001$). Le même schéma est observé pour la courbe dose-réponse du test à la métacholine, bien que les comparaisons par paire entre les sujets faiblement sensibilisés et non-sensibilisés et entre les sujets fortement sensibilisés et non-sensibilisés sont juste au-dessus du seuil de significativité de 5%.

Le statut éosinophilique positif est plus fréquent parmi les sujets fortement sensibilisés ($P < 0,001$) et parmi les sujets faiblement sensibilisés ($P < 0,001$) comparé aux sujets

non-sensibilisés. Nous n'avons cependant trouvé aucune différence entre les sujets fortement sensibilisés et les sujets faiblement sensibilisés ($P = 0,69$).

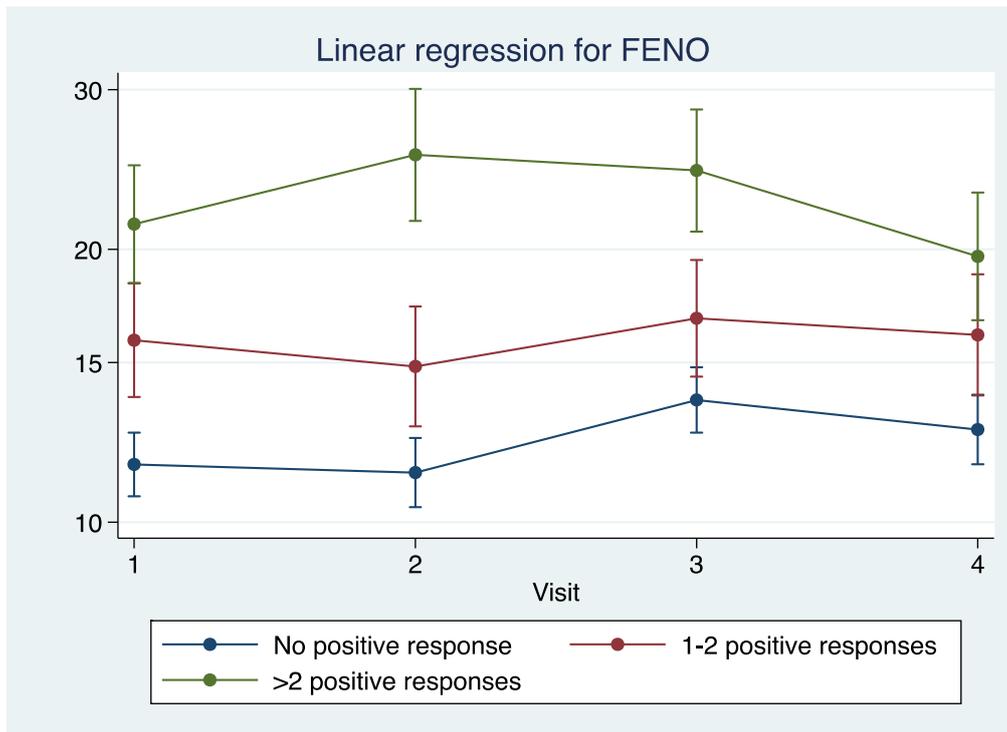
b) Modèles avec interaction 'visite x degré de sensibilisation'

Afin de prendre réellement en compte la dimension longitudinale des données, les mêmes modèles sont mis en œuvre en y ajoutant cette fois-ci l'interaction de la visite avec le degré de sensibilisation aux allergènes communs ('visite x degré de sensibilisation') et ont été les principaux résultats retenus pour la rédaction de l'article.

(1) Degré de sensibilisation aux allergènes communs et NO exhalé

La figure ci-dessous présente les valeurs prédites par visite et par degré de sensibilisation aux allergènes communs pour le NO expiré (en parties par milliard) calculées par le modèle de régression linéaire à effets mixtes.

Figure 4 : Valeurs prédites de FENO en parties par milliard à chaque visite et en fonction du degré de sensibilisation



FeNO = Fractional exhaled nitric oxide (en parties par milliard)

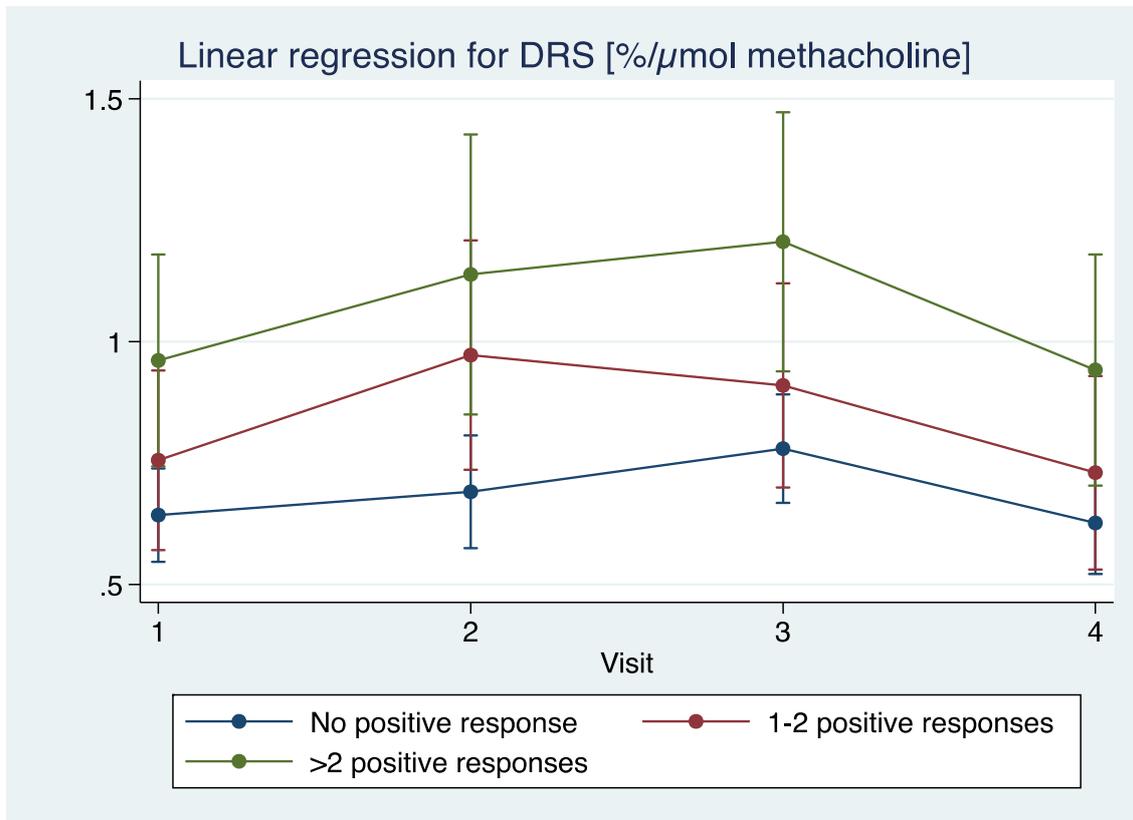
En bleu : sujets non sensibilisés, en rouge : sujets sensibilisés à un ou deux allergènes, en vert : sujets sensibilisés à plus de deux allergènes.

L'évolution des niveaux de NO expiré est significativement différente entre les sujets non sensibilisés, faiblement sensibilisés et fortement sensibilisés aux allergènes communs (test pour l'interaction $P = 0,01$) : les valeurs prédites de NO ont augmenté de manière significative entre la première visite et la deuxième parmi les sujets fortement sensibilisés, mais diminuent à la troisième visite puis à la quatrième.

(2) Degré de sensibilisation aux allergènes communs et hyperréactivité bronchique

La figure ci-dessous présente les valeurs prédites de DRS en $\%/\mu\text{mol}$ de métacholine par visite et par degré de sensibilisation aux allergènes communs.

Figure 5 Valeurs prédites de DRS (en % / μmol de métacholine) par visite et par degré de sensibilisation



DRS = dose-response slope, en % / μmol de métacholine

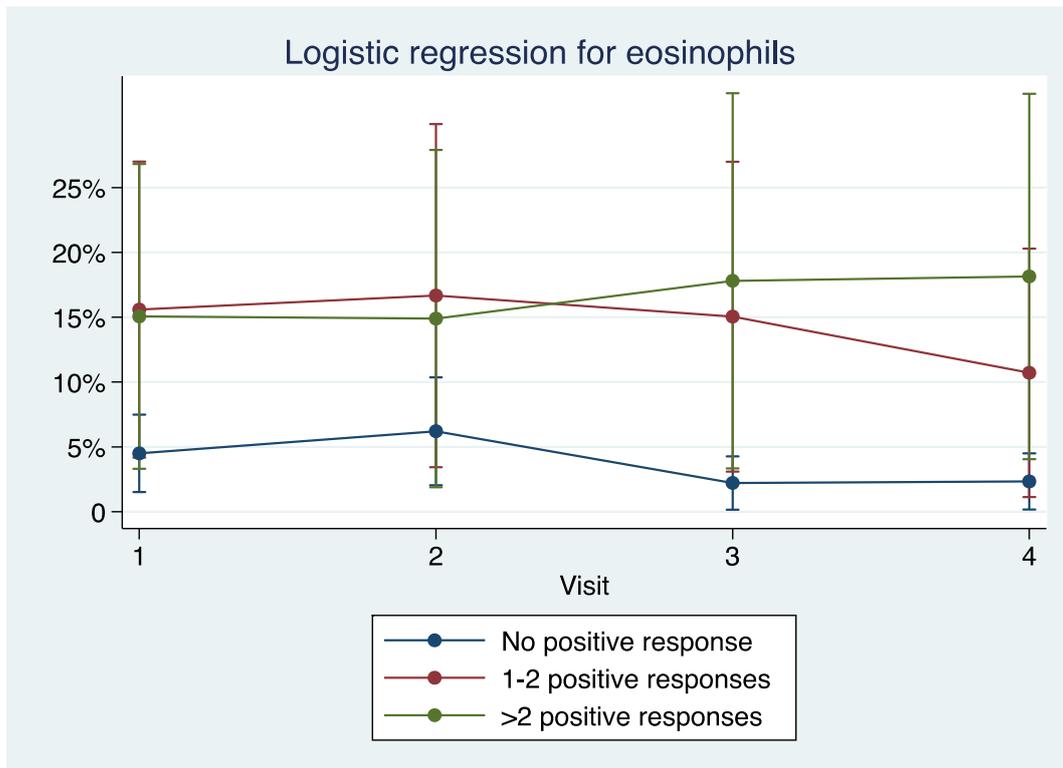
En bleu : sujets non sensibilisés, en rouge : sujets sensibilisés à un ou deux allergènes, en vert : sujets sensibilisés à plus de deux allergènes.

Contrairement au FeNO, l'interaction visite x degré de sensibilisation aux allergènes communs n'est pas statistiquement significative ($P = 0,92$).

(3) Degré de sensibilisation aux allergènes communs et statut éosinophilique

Enfin, la figure ci-dessous présente les valeurs prédites par visite et degré de sensibilisation aux allergènes communs pour les éosinophiles.

Figure 6 Modèle pour le statut éosinophilique en fonction des visites et du degré de sensibilisation aux allergènes communs



En bleu : sujets non sensibilisés, en rouge : sujets sensibilisés à un ou deux allergènes, en vert : sujets sensibilisés à plus de deux allergènes.

Tout comme pour l'hyperréactivité bronchique, aucune interaction « visite x degré de sensibilisation » n'est mise en évidence ($P = 0,63$).

c) Modèles avec interaction 'filière x degré de sensibilisation'

Le tableau ci-dessous (Tableau 9) montre les résultats du modèle de régression linéaire à effets mixtes pour le NO expiré et l'hyperréactivité bronchique (NDRS : pente dose-réponse normalisée) en fonction de l'interaction de la filière d'apprentissage et du degré de sensibilisation ('filière x degré de sensibilisation'). Les valeurs de NO étant en log, c'est l'exponentielle du coefficient est présentée.

Tableau 9 Résultats du modèle de régression linéaire à effets mixtes pour FeNO et NDRS du test à la métacholine en fonction de la filière et du degré de sensibilisation aux allergènes communs

	log FeNO : mixed-effect linear regression model ^a		NDRS*: mixed-effect linear regression model ^b	
	coefficient à l'exponentiel (IC 95%)	P-Value	coefficient (IC 95%)	P-Value
Filière (référence =coiffeurs)				
Boulangers & Pâtisseries	1,14 (0,94 à 1,39)	0,17	0,005 (-0,02 à 0,03)	0,64
Degré de sensibilisation (référence = non sensibilisés)				
Faible sensibilisation	1,23 (0,99 à 1,53)	0,06	-0,01 (-0,04 à 0,01)	0,23
Forte sensibilisation	1,42 (1,10 à 1,83)	< 0,01 0,01	-0,01 (-0,04 à 0,02)	0,47 0,43
Interaction 'Filière x Degré de sensibilisation' (référence = coiffeurs x non sensibilisés)				
Boulangers/pâtisseries x Faible sensibilisation	1,09 (0,83 à 1,44)	0,52	0,000 (-0,03 à 0,03)	0,98
Boulangers/pâtisseries x Forte sensibilisation	1,44 (1,06 à 1,95)	0,02	-0,03 (-0,06 à 0,001)	0,06
		0,07		0,15

^a ajusté sur la visite ($P < 0,001$), le sexe ($P = 0,27$), la taille ($P = 0,008$) et le statut tabagique ($P < 0,001$)

^b ajusté sur la visite ($P = 0,003$) et le sexe ($P = 0,97$).

FeNO = Fractional exhaled nitric oxide ; NDRS = Normalised dose-response slope ; IC = Intervalle de confiance.

Le modèle appliqué au NO expiré a été ajusté sur la visite ($P < 0,001$), le sexe ($P = 0,27$), la taille ($P = 0,008$), et le statut tabagique ($P < 0,001$).

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

Les concentrations de FeNO augmentent de manière significative avec le degré de sensibilisation, et son interaction avec la filière et à la limite de la significativité ($P = 0,07$). L'augmentation du FeNO chez les sujets fortement sensibilisés aux allergènes communs est significativement plus marquée chez les boulangers et les pâtisseries que chez les coiffeurs ($P = 0,02$).

L'interaction entre la filière et le degré de sensibilisation sur les valeurs de la pente dose-réponse n'est pas significative ($P = 0,15$). Cependant, le degré de sensibilisation aux allergènes communs tend à avoir plus d'effet chez les boulangers et les pâtisseries que chez les coiffeurs ($P = 0,06$). Il n'y a pas d'interaction ($P = 0,78$) entre la filière et le degré de sensibilisation sur le statut éosinophilique (data not shown).

La triple interaction entre le degré de sensibilisation, la filière et la visite est à la limite de la significativité pour le FeNO ($P = 0,06$), mais pas pour le test à la métacholine ($P = 0,75$).

F. Autres réflexions concernant la construction du score de sensibilisation aux allergènes communs (tests de sensibilité)

Les différents tests décrits dans cette partie ont été principalement mis en œuvre dans le but de valider la méthode de construction du score utilisée précédemment. Plusieurs scores alternatifs ont donc été construits afin de vérifier que la tendance obtenue dans les principaux résultats présentés précédemment n'est pas due uniquement au choix du score retenu.

1. Regroupement des allergènes par famille

a) Justification du regroupement des allergènes par famille

Le score de sensibilisation aux allergènes communs retenu donne le même poids à chaque allergène, sans tenir compte du risque de sensibilisations croisées.

Afin d'évaluer ce risque et de déterminer les groupes d'allergènes les plus susceptibles de provoquer des sensibilisations croisées, une matrice d'odds ratio des allergènes communs (tableau 10) a été réalisée à partir des données des sujets ayant participé aux deux sessions de tests cutanés (V1 et V4).

Les odds ratio en gras et en rouge représentent le degré de dépendance des sensibilisations entre allergènes d'une même famille pour chacune des quatre familles représentées (acariens, squames d'animaux, pollens et moisissures).

Tableau 10 Matrice d'Odds Ratios des allergènes communs

	<i>D. farinae</i>	<i>D. pteronyssinus</i>	acariens de stockage	chat	chien	12 pollens graminées	4 pollens céréales	<i>pollens herbacées</i>	pollens d'arbres	<i>pollens bétulacées</i>	<i>Alternaria tenuis</i>	<i>Aspergillus mix</i>
<i>D. farinae</i>		360.07	6.48	12.33	22.33	5.65	4.80	7.38	4.60	5.87	1.94	1.89
<i>D. pteronyssinus</i>			6.84	13.20	26.32	7.57	5.57	7.68	6.12	7.01	4.11	5.83
acariens de stockage				9.33	18.80	2.88	3.45	10.72	15.88	1.16	3.68	6.65
chat					74.80	18.07	15.22	21.60	9.78	9.67	4.26	1.91
chien						10.28	9.63	24.44	31.10	4.46	4.23	12.34
12 pollens graminées							167.90	31.20	75.33	38.04	13.47	9.26
4 pollens céréales								84.02	41.89	28.03	12.94	11.05
<i>pollens herbacées</i>									199.00	36.38	13.44	16.63
pollens d'arbres										30.24	24.25	33.25
<i>pollens bétulacées</i>											11.57	7.40
<i>Alternaria tenuis</i>												21.83

Les odds ratio en gras et en rouge sont les odds ratio les plus élevés, mettant en évidence les sensibilisations croisées entre allergènes d'une même famille. À partir de cette observation, nous avons choisi de regrouper les allergènes par famille pour vérifier que la présence de sensibilisations croisées n'altérerait pas notre observation principale : le lien entre le degré de sensibilisation aux allergènes communs des sujets et les effets mesurés.

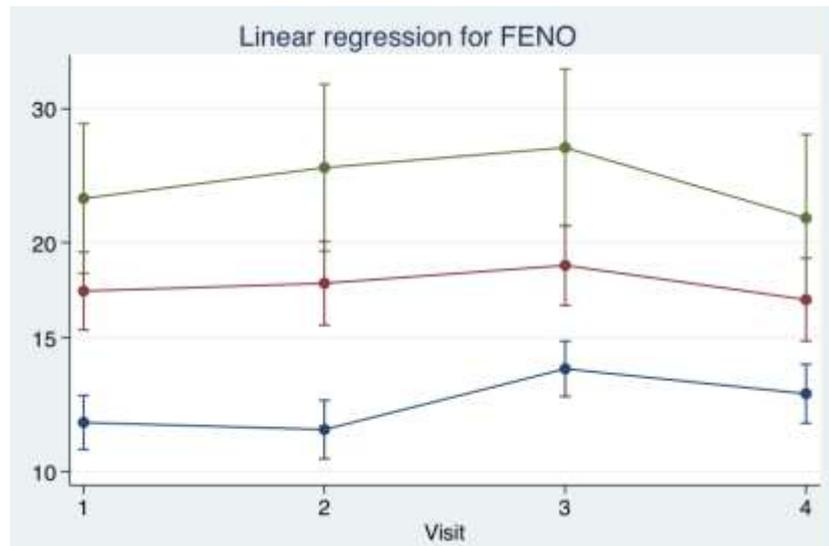
b) Définition du score en utilisant les familles d'allergènes

Une méthode d'analyse similaire a été adoptée, et les trois catégories de sujets selon leur degré de sensibilisation aux allergènes communs sont alors définies ainsi :

- **Non sensibilisé** : aucune sensibilisation ;
- **Faiblement sensibilisé** : sensibilisation à un ou plusieurs allergène(s) appartenant à une ou deux familles d'allergènes communs ;
- **Fortement sensibilisé** : sensibilisation à un ou plusieurs allergène(s) appartenant à au moins trois des quatre familles d'allergènes communs.

Par exemple, la figure pour le NO, la courbe bleue (inférieure) représente les sujets sensibilisés non sensibilisés, la rouge (au milieu) les sujets faiblement sensibilisés, et enfin la verte (supérieure) les sujets fortement sensibilisés :

Figure 7 Modèle de régression linéaire pour le FeNO en fonction du degré de sensibilisation aux allergènes communs et des visites.



FeNO = Fractional exhaled nitric oxide (en parties par milliard)

En bleu : sujets non sensibilisés, en rouge : sujets sensibilisés à une ou deux familles d'allergènes, en vert : sujets sensibilisés à plus de deux familles d'allergènes.

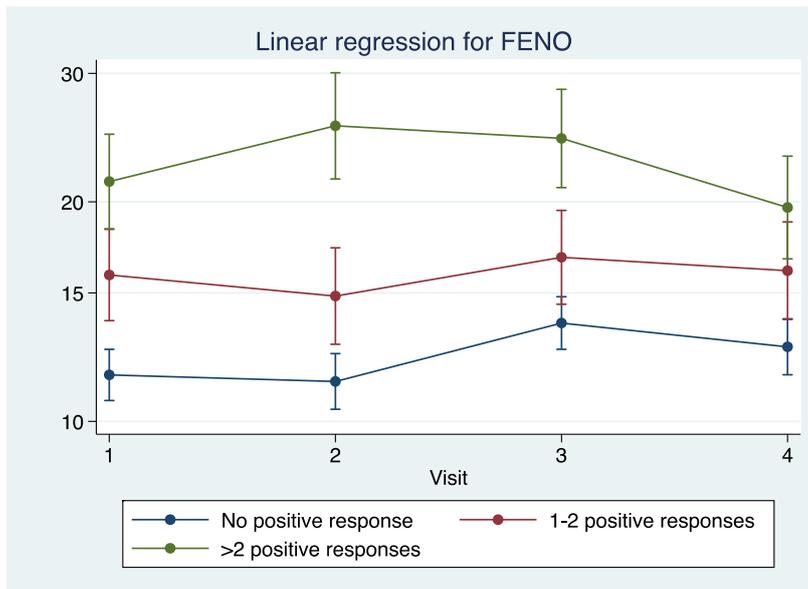
On retrouve ici la tendance où le niveau de NO exhalé augmente en fonction du nombre de familles auxquelles de sujets s'est sensibilisé.

2. Décalage de la valeur seuil entre les sujets faiblement sensibilisés et les sujets fortement sensibilisés

Il existe plusieurs possibilités de quantifier l'atopie (ou la sensibilisation aux allergènes communs). Cependant, il n'existe actuellement aucun consensus concernant la méthode à utiliser. Dans le score retenu, la valeur seuil entre le groupe de sujets faiblement sensibilisés et le groupe de sujets fortement sensibilisés est fixé arbitrairement à 3 réponses positives sur les 12 possibles. Cependant, certaines sensibilisations étant très corrélées, comme par exemple *D. farinae* et *D. pteronyssinus*, le cut-off à 2 peut sembler discutable, c'est pourquoi plusieurs autres valeurs seuil ont été testées, comme un cut-off à 3. Si on prend encore l'exemple du NO exhalé, on retrouve ici des tendances tout à fait similaires :

- Pour rappel, voici la tendance des valeurs prédites du NO exhalé si cut-off à 2 allergènes :

Figure 8 Modèle de régression linéaire pour le FeNO en fonction des visites et du degré de sensibilisation aux allergènes communs avec un cut-off à deux allergènes.

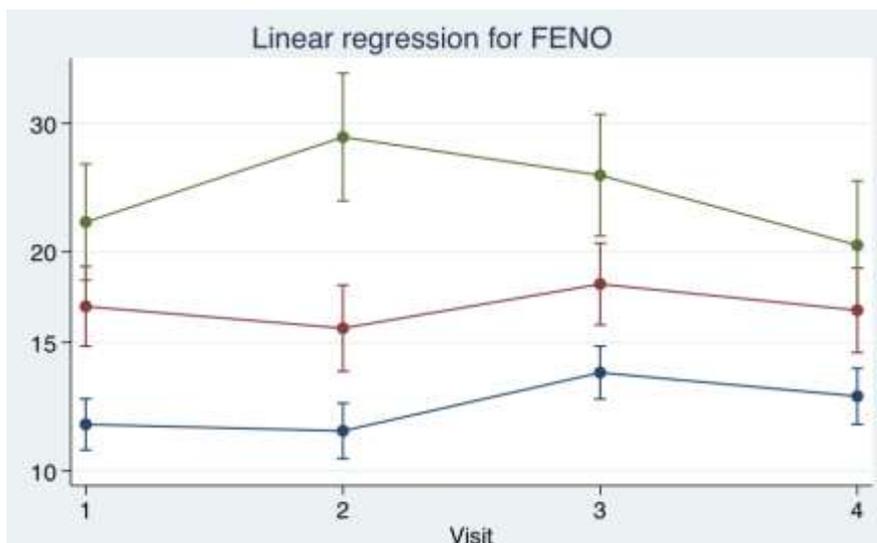


FeNO = Fractional exhaled nitric oxide (en parties par milliard)

En bleu : sujets non sensibilisés, en rouge : sujets sensibilisés à un ou deux allergènes, en vert : sujets sensibilisés à plus de deux allergènes.

- Valeurs prédites du NO exhalé si cut-off à 3 allergènes :

Figure 9 Modèle de régression linéaire pour le FeNO en fonction des visites et du degré de sensibilisation aux allergènes communs avec un cut-off à trois allergènes.



FeNO = Fractional exhaled nitric oxide (en parties par milliard)

En bleu : sujets non sensibilisés, en rouge : sujets sensibilisés à un, deux ou trois allergènes, en vert : sujets sensibilisés à plus de trois allergènes.

3. Addition des diamètres des réponses cutanées

Le score retenu a été construit à partir du nombre de réponses positives, privilégiant ainsi l'expression de la polysensibilisation aux allergènes communs. Cependant, cette construction ne permet pas de différencier une réaction majeure d'une réaction mineure à un allergène commun, et risque ainsi de sous-estimer le statut atopique des sujets avec une forte sensibilisation mais exclusivement à un nombre très restreint d'allergènes communs. Nous avons cependant trouvé des tendances similaires en créant un score pour lequel on a additionné les diamètres des papules de réactions aux allergènes communs.

4. Utilisation des données de la première visite uniquement

Nous avons précédemment considéré que la sensibilisation de chaque apprenti aux allergènes communs demeurerait globalement constante entre la première visite et la dernière visite. Cette hypothèse nous permettait d'utiliser les données des sujets qui ayant réalisé les tests cutanés lors de la quatrième visite uniquement.

Cependant, des résultats et tendances similaires ont été observés en utilisant uniquement les données de sensibilisation aux allergènes communs de la première visite uniquement. En particulier, les niveaux de FeNO sont restés significativement différents en comparant le degré de sensibilisation (data not shown) :

- fortement sensibilisé vs non sensibilisé : $P < 0,001$;
- faiblement sensibilisé vs non sensibilisé : $P < 0,001$;
- fortement sensibilisés vs faiblement sensibilisés : $P = 0,001$

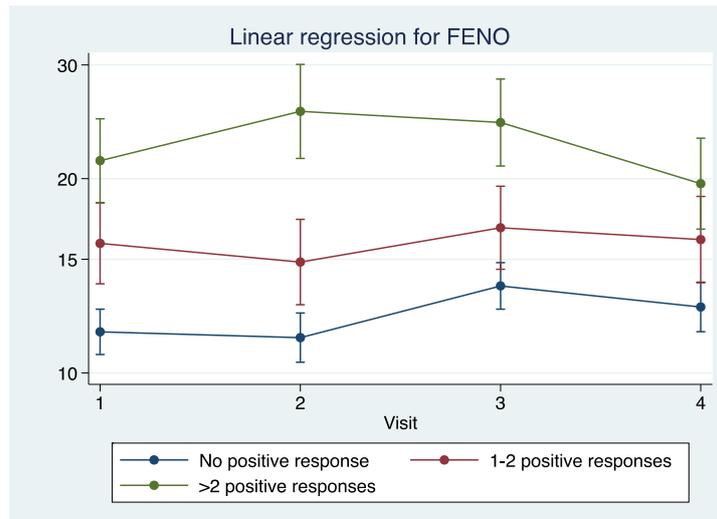
5. Utilisation des allergènes communs encore recommandés dans la batterie actuelle

Les allergènes communs utilisés pour les tests cutanés dans le projet MIBAP ne sont plus dans la batterie standard actuellement recommandée [152]. Sur les 12 allergènes

communs testés sur nos apprentis, seuls six font encore partie de la batterie standard actuelle [152]. On a donc comparé visuellement les tendances sur le modèles du FeNO.

- Pour rappel, les valeurs prédites du NO exhalé en utilisant les 12 allergènes communs de MIBAP :

Figure 10 Valeurs prédites de FENO en parties par milliard à chaque visite et en fonction du degré de sensibilisation en utilisant les 12 allergènes communs

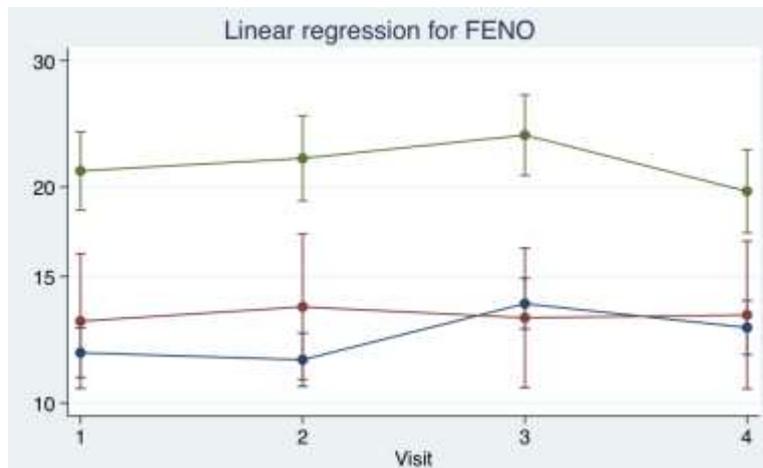


FeNO = Fractional exhaled nitric oxide (en parties par milliard)

En bleu : sujets non sensibilisés, en rouge : sujets sensibilisés à un ou deux allergènes, en vert : sujets sensibilisés à plus de deux allergènes.

- Valeurs prédites du NO exhalé si utilisation des 6 allergènes (Mixed *betulacea*, Mixed grass pollens, *D. farinae*, *D.pteronyssinus*, chat, chien) existant encore dans la batterie standard actuelle :

Figure 11 Valeurs prédites de FENO en parties par milliard à chaque visite et en fonction du degré de sensibilisation en utilisant les 6 allergènes communs de la batterie actuelle



FeNO = Fractional exhaled nitric oxide (en parties par milliard)

En bleu : sujets non sensibilisés, en rouge : sujets sensibilisés à un ou deux allergènes, en vert : sujets sensibilisés à plus de deux allergènes.

On remarque toujours que les sujets fortement sensibilisés ont un niveau de NO exhalé plus important, même après suppression des allergènes ne faisant plus partie de la batterie standard. Cependant, il n'y a plus de différence significative entre les sujets faiblement et non sensibilisés.

G. Discussion

La création du score de sensibilisation aux allergènes communs et les différentes analyses statistiques ont permis de montrer, dans une cohorte de jeunes apprentis *a priori* asymptomatiques dans des filières à risque de développer un asthme professionnel, que le degré de sensibilisation aux allergènes communs, défini comme le nombre de tests cutanés positifs, était en lien avec l'hyperréactivité bronchique et les marqueurs d'inflammation bronchique éosinophilique.

Cependant, le degré de sensibilisation aux allergènes communs ne semble pas être prédictif de l'évolution de ces marqueurs. De plus, la différence des niveaux de NO exhalé entre les sujets fortement sensibilisés et les sujets faiblement sensibilisés est significativement plus importante chez les boulangers-pâtisseries que chez les coiffeurs.

1. Degré de sensibilisation et marqueurs de l'inflammation bronchique éosinophilique

Si on regarde les résultats concernant l'hyperréactivité bronchique, cette relation avec le nombre de réponses positives aux allergènes communs a été trouvée significative dans cinq études [153, 154][155-157]. Bien qu'ils s'agissent d'études transversales, trois d'entre elles ont été menées dans une population d'enfants et deux chez de jeunes adultes [153, 157].

Cependant, à notre connaissance, ces analyses sont les premières à explorer le caractère prédictif du degré de sensibilisation sur l'apparition de marqueurs précoces de l'inflammation des voies aériennes dans une population *a priori* asymptomatique et exposée à des substances connues pour provoquer un asthme professionnel.

Il s'agit de la relation la plus clairement mise en évidence ici. Et elle n'a, à notre connaissance, été montrée que dans une publication de Scott *et al* [146], dans laquelle les niveaux de NO augmentent avec le nombre de réponses positives aux tests cutanés aux allergènes communs. De nouveau, dans l'étude de Scott *et al* [146], la sensibilisation aux allergènes communs et les niveaux de NO étaient mesurés simultanément.

2. Aspect prédictif du degré de sensibilisation aux allergènes communs (dimension longitudinale)

Si l'on s'intéresse à la relation entre le degré de sensibilisation aux allergènes communs et l'augmentation ou l'apparition de marqueurs de l'inflammation des voies aériennes, le seul changement significatif a été observé pour les niveaux de NO exhalé, qui augmentent entre la première et la deuxième visite et diminuent après, ce qui nous laisse penser qu'il s'agit d'une erreur.

Globalement, même si le statut de sensibilisation influence les niveaux de NO exhalé, le statut éosinophilique et l'hyperréactivité bronchique, il n'influence pas leur évolution dans le temps. Cependant, ce résultat ne prend en compte qu'un suivi relativement court, et des études prospectives plus longues seraient nécessaires pour confirmer ou infirmer ces résultats.

3. Différence d'effet selon la filière

Cette étude montre que l'effet d'une sensibilisation élevée sur les niveaux de NO exhalé est significativement plus importante chez les boulangers-pâtisseries que chez les coiffeurs. Ceci est cohérent avec le fait que les boulangers-pâtisseries sont exposés à la poussière de farine, connue pour causer un asthme professionnel IgE-médié. Alors que les mécanismes immunologiques de l'asthme professionnel chez les coiffeurs n'est pas encore complètement établi [158]. Ceci confirme l'hypothèse déjà mentionnée par Peat *et al.* [154] selon laquelle le type d'allergène auquel l'individu est sensibilisé et le nombre de réactions cutanées aux allergènes communs sont des facteurs qui peuvent interagir pour augmenter le risque d'hyperréactivité bronchique ou d'inflammation bronchique éosinophilique.

4. Forces et faiblesses de l'étude

Pour des raisons pratiques, il nous a été impossible d'obtenir les données de tests cutanés à la première et à la dernière visite pour tous les sujets. Cependant, nous avons montré que les données des tests cutanés restent constantes entre la première et la dernière visite pour la plupart des sujets qui ont participé aux deux sessions. Les

réactions aux tests cutanés aux allergènes communs sont donc restées constantes pendant une période de 15 mois, ce qui suggère qu'ils peuvent être considérés comme une méthode valide et répétable pour évaluer le degré de sensibilisation aux allergènes communs, c'est-à-dire le degré d'atopie.

Les allergènes utilisés pour les tests cutanés lors du recueil de données, ne sont pas tous dans la batterie de tests standard actuelle [152], ce qui empêche la reproductibilité de cette étude. Cependant, notre résultat principal étant l'existence d'une association entre le degré de sensibilisation, quel que soient les allergènes, et l'inflammation des voies aériennes, nous avons admis l'hypothèse que ce résultat est valide malgré les allergènes utilisés.

Il existe différentes façons de quantifier la sensibilisation aux allergènes communs, mais il n'existe aucun consensus quant à une méthode à privilégier [159]. La méthode choisie ici, qui quantifie la sensibilisation aux allergènes communs en utilisant le nombre de réponses positives aux tests cutanés, pourrait sous-estimer le statut de sensibilisation chez les sujets qui réagissent fortement mais à peu d'allergènes. Nous avons cependant estimé que l'expression des profils de sensibilisations en termes de polysensibilisation était la plus pertinente. De plus, nous avons obtenu des résultats similaires en utilisant d'autres méthodes de quantification comme l'addition des diamètres des réponses.

Nous n'avons pas trouvé d'interaction significative entre la filière d'apprentissage et le degré de sensibilisation aux allergènes communs sur les niveaux de NO exhalé en se limitant aux données de la session de tests cutanés de la première visite uniquement. Cette absence d'interaction peut être expliquée par le fait que la moitié des boulangers-pâtisseries qui ont été testés à la quatrième visite uniquement (et donc pour lesquels nous n'avons pas de données à la première visite) étaient en fait faiblement ou fortement sensibilisés aux allergènes communs.

Nous avons trouvé que la sensibilisation aux allergènes spécifiques au lieu de travail est liée à la sensibilisation aux allergènes communs chez les sujets qui ont eu au moins 3 réactions positives aux allergènes communs. Très peu de sujets ont cependant été

sensibilisés, ce qui rend les résultats difficilement interprétables. Nous n'avons pas non plus trouvé de lien entre l'apparition de nouvelles sensibilisations aux allergènes professionnels et la sensibilisation aux allergènes communs. À cause des procédures requises pour obtenir le consentement des apprentis volontaires pour participer et/ou de leurs parents, 85 % des sujets ont dû attendre trois mois après le début de leur apprentissage pour être examinés. Ceci pourrait expliquer pourquoi certains sujets (en particulier les apprentis fortement sensibilisés) étaient déjà sensibilisés aux allergènes professionnels à la première session de tests cutanés. Par ailleurs, les apprentis coiffeurs ont été testés uniquement pour les persulfates alcalins, ce qui limite évidemment nos conclusions.

Une des forces de cette étude et sa population de non asthmatique mais exposée, ce qui nous permet d'étudier le degré de sensibilisation comme un prédicteur d'inflammations des voies aériennes telles que l'asthme professionnel, avant l'établissement de l'asthme professionnel. En effet, les relations que l'on a trouvées ne peuvent être dues à des conditions d'asthme pré-existantes, ce qui pourrait être le cas dans le cas d'études transversales. Les résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle l'hyperréactivité bronchique et le statut éosinophilique précèdent l'apparition de symptômes d'asthme. Au vu de la durée de suivi relativement courte, nous n'avons trouvé aucune association entre le degré de sensibilisation et l'incidence de symptômes d'asthme. Un suivi plus long de cette population aurait permis d'étudier l'existence ou non de ce lien.

H. Conclusion

Cette étude montre que la sensibilisation aux pneumallergènes communs est quantitativement liée à l'incidence de marqueurs précoces de l'inflammation bronchique éosinophilique dans une population d'apprentis boulangers, pâtisseries et coiffeurs.

Il serait donc intéressant de considérer ces données systématiquement de manière quantitative plutôt que dichotomique dans de prochaines études sur les marqueurs de l'inflammation bronchique.

Nos résultats soutiennent l'idée que tester les sensibilisations aux allergènes communs chez les salariés au début de l'exposition à des agents connus pour causer un asthme professionnel pourrait aider à détecter ceux qui ont un risque plus élevé de développer un asthme professionnel, en particulier avec des allergènes IgE médiés.

VI. Développement et mise en place d'un protocole d'étude multidisciplinaire : le projet ARPEIGE

A. Acteurs du projet

Le projet ARPEIGE est multidisciplinaire et multicentrique ; il a donc été développé et mis en place en collaboration avec plusieurs acteurs. Il comprend une partie épidémiologique et une partie clinique.

Toute la partie épidémiologique a été réalisée par le département Épidémiologie en Entreprise (EE) de l'INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité dans la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles).

Le CHU de Nancy était quant à lui promoteur de la partie clinique, et la base de données de celle-ci devait être gérée par l'EA7298 INGRES. L'évaluation des conséquences médico-économiques devait être intégrée à la partie clinique, tout en étant développée par un économiste du département HT (Homme au Travail) de l'INRS.

Pour différentes raisons, la partie clinique n'a finalement pu être mise en place. Néanmoins, le protocole et tous les outils ont été développés et c'est le développement de ce protocole et de ces outils qui a été l'objet de ma thèse et donc du présent chapitre.

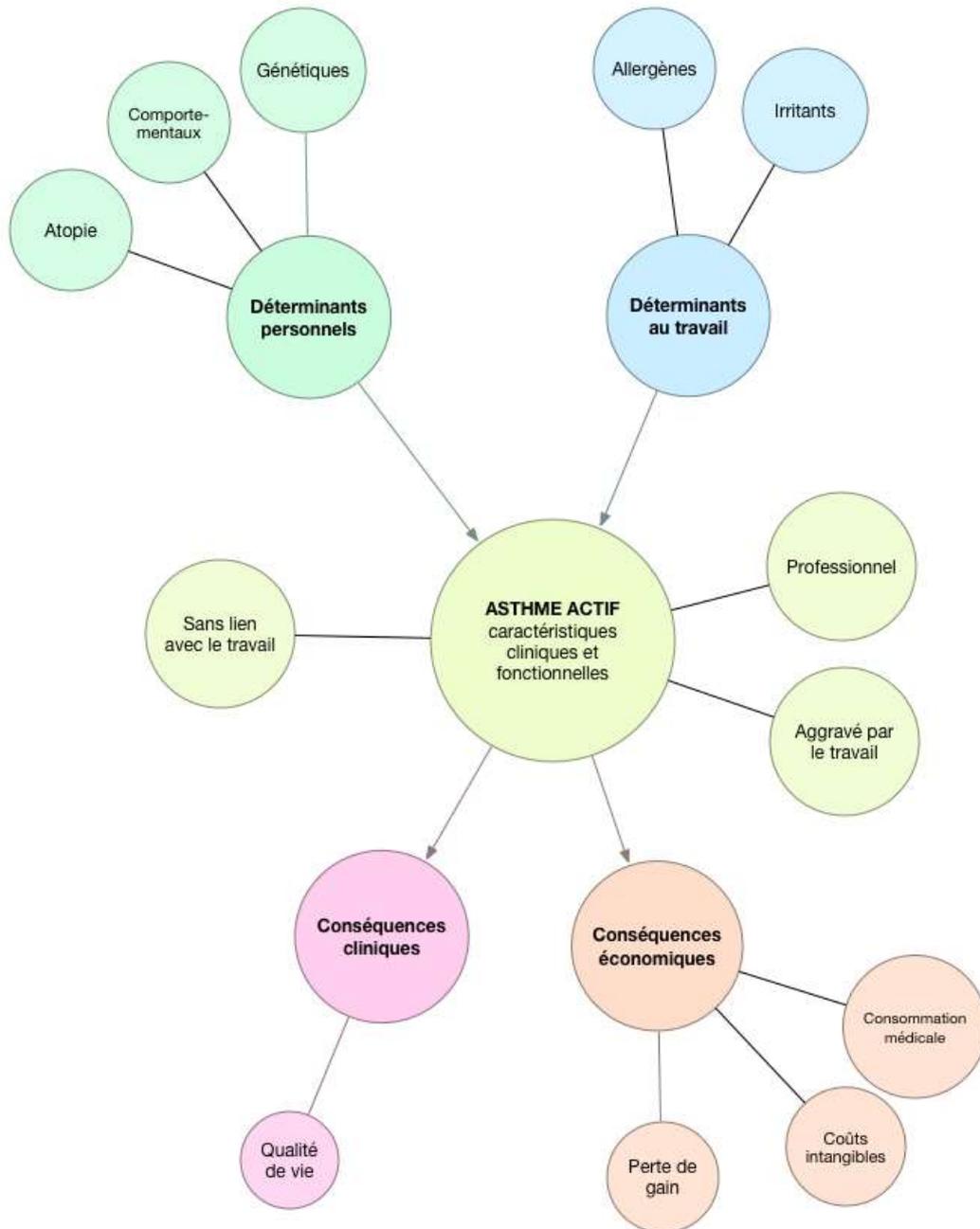
Pour la mise en œuvre du protocole, j'ai dû remplir des demandes d'autorisation pour le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) (Annexes 2 et 3) et pour la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) (Annexe 4).

Ce protocole a fait l'objet d'un article publié dans BMC Public Health [160] (Annexe 5).

B. Schéma global de l'étude

Le schéma ci-dessous rend compte des différents aspects de l'asthme en relation avec le travail étudiés dans ce projet et de la multidisciplinarité de ce protocole.

Figure 12 Schéma général du projet ARPEIGE



C. Objectifs de l'étude

Le projet ARPEIGE comprenait une partie épidémiologique et une partie clinique, différant sur la méthode de recrutement :

- Le recrutement de la partie épidémiologie passe par les Services de Santé au Travail (SST) ;
- Le recrutement de la partie clinique passe par les Centres de Consultation de Pathologie Professionnelle (CCPP) et centres de pneumologie.

La finalité globale du projet était d'améliorer la prise en charge diagnostique des ART et se déclinait dans les objectifs initiaux ambitieux listés ci-après.

1. Objectif principal commun aux deux volets de l'étude

L'objectif principal du projet ARPEIGE était de définir et caractériser les phénotypes cliniques de l'asthme en termes de sévérité, de contrôle, de qualité de vie entre trois groupes de sujets asthmatiques en activité, comparables en termes de recrutement :

- Sujets avec un asthme professionnel (AP),
- Sujets avec un asthme aggravé par le travail (AAT),
- Sujets avec un asthme sans relation avec le travail (ASRT).

2. Objectifs secondaires

Le projet ARPEIGE présentait également des objectifs secondaires propres à chaque volet du projet.

a) Objectifs secondaires d'ordre clinique

- Mettre en place une démarche diagnostique concertée ;
- Définir une démarche pour la standardisation des tests allergologiques dans les ART ;
- Évaluer l'apport de techniques nouvelles non invasives comme la mesure de NO exhalé ;

- Mutualiser les démarches d'identification et d'évaluation des expositions professionnelles aux allergènes à l'aide d'une collaboration avec les centres antipoison et de toxicovigilance (CAP-TV) ;
- Estimer à un an l'évolution de la sévérité et du contrôle des ART, ainsi que leur pronostic social ;
- Évaluer les coûts économiques des AP et AAT à l'aide d'outils de mesures développés spécifiquement ;
- Mettre en place une bio-banque, gérée par le Centre de Ressources Biologiques Inserm de Nancy, permettant de recueillir des échantillons de sang, en vue de doser ultérieurement les principales cytokines et rechercher les principaux polymorphismes génétiques associés sur ADN.

b) Objectifs secondaires d'ordre épidémiologique

- Estimer la prévalence de l'asthme et de l'ART dans des populations suivies en médecine du travail ;
- Comparer l'exposition professionnelle des ART à celle des ASRT et celle des non asthmatiques au sein de ces populations. Cet objectif devait être réalisé dans le cadre d'études ancillaires ;
- Comparer les phénotypes d'asthmes (sévérité et contrôle) en relation avec le travail selon le mode de recrutement (systématique ou issus de l'étude clinique).

c) Objectifs secondaires communs aux deux volets de l'étude

- Décrire le rôle de l'exposition professionnelle (nature de l'exposition : allergène ou irritant, types d'allergènes, durée de l'exposition, intensité) et de facteurs personnels (atopie, tabagisme, etc.) sur la sévérité et le contrôle de l'asthme parmi les asthmes en relation avec le travail (AP et AAT) ;
- Rechercher les associations entre les pathologies allergiques professionnelles (AP avec dermatite de contact et rhinite).

D. Design de l'étude

1. Type d'étude

Le projet ARPEIGE comportait un volet clinique et un volet épidémiologique.

- Le volet épidémiologique consistait en une étude transversale réalisée dans les services de santé au travail.
- Le volet clinique devait être une étude de cas basée sur les sujets asthmatiques repérés dans le volet épidémiologique et ceux vus par les Centres de Consultations de Pathologies Professionnelles (CCPP) et les services d'allergologie et de pneumologie volontaires pour participer au projet (Nancy, Créteil, Cochin, Fernand-Widal, Bordeaux, Toulouse, Grenoble, Nantes, Strasbourg, Lyon).

2. Population et critères d'inclusion

L'étude clinique devait inclure tout patient de plus de 16 ans adressé pour suspicion d'ART aux services hospitaliers participant à l'étude. L'objectif était de recruter 400 patients.

L'étude épidémiologique incluait tout sujet volontaire de plus de 16 ans vu en visite médicale par les médecins du travail participant à l'étude, lors d'une période d'inclusion de 15 jours. L'objectif était de recruter 500 asthmatiques dans une population suivie de 10000 sujets.

3. Nombre de sujets nécessaires

a) Volet clinique

L'objectif était de recruter entre 20 et 30 patients par an et par centre participant, pour atteindre l'objectif minimal de 400 sujets (base 1/1 pour les AP/AAT). Selon les chiffres de l'activité actuelle des centres, celui-ci aurait dû être atteint en 2 ans. Autant de sujets avec asthme sans relation avec le travail auraient dû être recrutés.

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

D'après la littérature, les asthmes ont la répartition suivante selon la sévérité et l'aspect contrôlé / non contrôlé :

Tableau 11 Répartition de la fréquence de la sévérité et du contrôle des asthmes

	Fréquences publiées d'asthmes contrôlés	Fréquences retenues d'asthmes contrôlés		Fréquences de la sévérité des asthmes (contrôlés et non contrôlés) ^a	
		Asthmes contrôlés	Asthmes non contrôlés	Asthmes contrôlés	Asthmes non contrôlés
Fréquences de la sévérité des asthmes					
Sévère (5 %)	6-15 (retenu 10 %)	10 %	90 %	0,5 % ^a	4,5 %
Modéré (5 %)	7-18 (retenu 12 %)	12 %	88 %	0,6 %	4,4 %
Léger (15 %)	12-21 (retenu 16 %)	16 %	84 %	2,4 %	12,6 %
Intermittent (75 %)	26-50 (retenu 38 %)	38 %	62 %	28,5 %	46,5 %
Fréquence totale des asthmes contrôlés et non contrôlés (%)				32	68

^a: obtenues en multipliant les fréquences retenues d'asthmes contrôlés par les fréquences de la sévérité des asthmes

Le calcul de puissance est basé sur la comparaison des trois groupes d'asthmatiques considérés soit les asthmes professionnels (AP), les asthmes aggravés par le travail (AAT) et les asthmes sans relation avec le travail (ASRT). La comparaison devait porter, d'une part, sur la gravité – soit le pourcentage d'asthmes intermittents – et, d'autre part, sur le contrôle. Nous sommes partis de l'hypothèse que les pourcentages présentés dans le tableau ci-dessus correspondent aux ASRT.

Nous recherchons la différence significative entre le groupe des ASRT et les AP d'une part, ou le groupe des ASRT et le groupe des AAT d'autre part, mise en évidence avec une puissance statistique de 80 %, un seuil de 5 % et un test bilatéral en fonction des effectifs de cas et des contrôles inclus. La fréquence de l'AAT variant de 36 à 58 % des ART, selon les critères d'asthme pris en compte, nous nous sommes basés sur un nombre égal d'ART et d'ASRT, d'une part, et d'AP et d'AAT parmi les ART, d'autre part.

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

Parmi 400 ASRT, une proportion d'asthmes intermittents de 75 % (prise comme valeur de référence) peut être distinguée significativement avec une puissance de 80 % d'une prévalence de 62 % (ou de 88 %) parmi soit 200 AP, soit 200 AAT. Cela revient à avoir 2 sujets ASRT pour un AP ou un AAT.

b) Volet épidémiologique

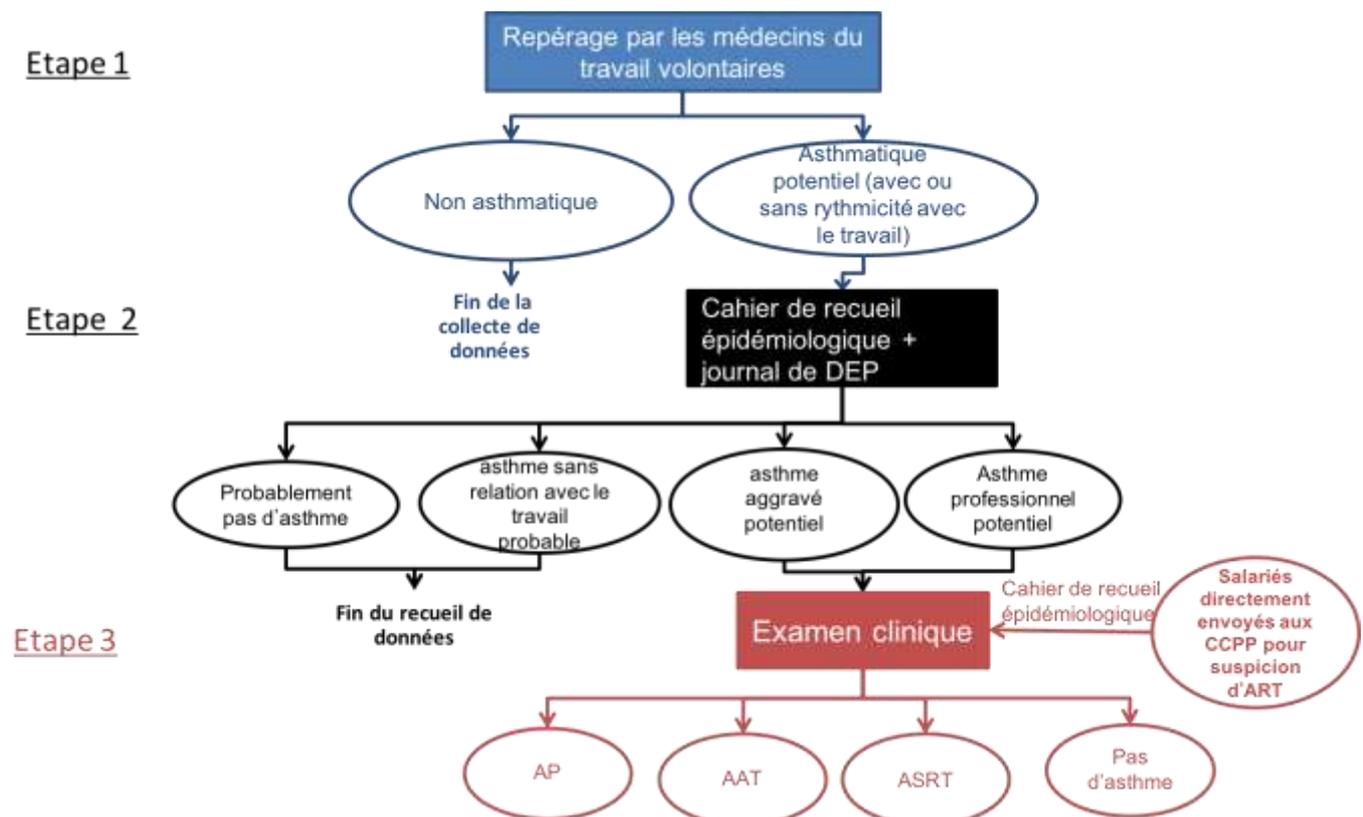
Pour le volet épidémiologique, avec un échantillon de 10000 sujets, l'hypothèse d'une prévalence de l'asthme de 5 % est rejetée avec plus de 80 % de puissance dès que la vraie valeur est inférieure à 4,4 % ou supérieure à 5,7 %.

E. Méthodologie globale du recueil de données ARPEIGE

Le recueil de données est effectué en différentes étapes présentées dans la figure ci-dessous puis détaillées dans la suite du chapitre. À la fin de chaque étape, les sujets sont classés en différentes catégories, permettant de déterminer quels sujets sont invités à poursuivre ou non les investigations d'une part, et la potentielle présence d'asthme professionnel, d'asthme aggravé par le travail, ou d'asthme sans relation avec le travail d'autre part.

Pour récupérer les données épidémiologiques des sujets directement envoyés aux CCPP pour suspicion d'ART, nous avons prévu de leur faire remplir un cahier de recueil épidémiologique identique à celui prévu dans l'autre voie de recrutement.

Figure 13 Méthodologie de recueil des données ARPEIGE



DEP : Débit Expiratoire de Pointe, AP : Asthme Professionnel, AAT : Asthme Aggravé par le Travail, ASRT : Asthme Sans Lien avec le Travail

1. Le volet épidémiologique

a) Recrutement des médecins du travail

Chaque responsable des CCPP volontaires pour participer a été contacté afin de nous fournir :

- le nom et les coordonnées d'un correspondant au CCPP pour communiquer avec le département Épidémiologie en Entreprise de l'INRS ;
- une liste de médecins du travail ayant envoyé des salariés au CCPP au cours des deux dernières années, quel que soit le motif.

Un mail type de contact type tel qu'envoyé aux CCPP est présenté en annexe 6. Plusieurs relances ont été nécessaires et l'extraction des listes de médecins du travail a représenté un travail important pour certains CCPP. En effet, tous les CCPP ne conservent pas forcément les coordonnées des médecins du travail qui leur envoient des salariés en consultation.

Certains CCPP n'ont donc pas pu nous fournir de liste. Dans ce cas, il a fallu en constituer une nous-mêmes, en recherchant puis en contactant tous les médecins du travail exerçant dans la région du CCPP volontaire.

La première liste de médecins du travail que nous avons obtenue était celle de Fernand-Widal, avec plus de 600 coordonnées de médecins du travail, mais comportant uniquement les adresses postales de ces derniers. La première étape, rien que pour cette liste, a donc été de trier et d'éliminer les doublons ainsi que de vérifier la justesse des noms et adresses (beaucoup d'erreurs dans le nom du médecin ou dans l'adresse). N'ayant que les adresses postales, une première tentative de prise de contact avec les médecins du travail a été effectuée en envoyant un courrier postal présentant sommairement l'étude et demandant de nous recontacter si le médecin était intéressé (annexe 7). Une fois les courriers envoyés, une recherche de tous les numéros de téléphone a été nécessaires pour pouvoir les relancer. De nombreuses relances téléphoniques ont parfois été indispensables avant de pouvoir parler directement aux médecins du travail ou d'obtenir leur adresse mail pour leur renvoyer

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

une présentation de l'étude si celle obtenue par courrier n'avait pas été vue ou était perdue. Une note a également été rédigée pour faire un appel à participation paru dans la revue RST (Références en Santé Travail, annexe 8).

Quand un médecin du travail manifestait de l'intérêt pour l'étude, nous lui envoyions par mail les instructions (annexes 9 et 10) et les auto-questionnaires des salariés pour qu'il puisse en prendre connaissance et restons disponible pour tout renseignement supplémentaire.

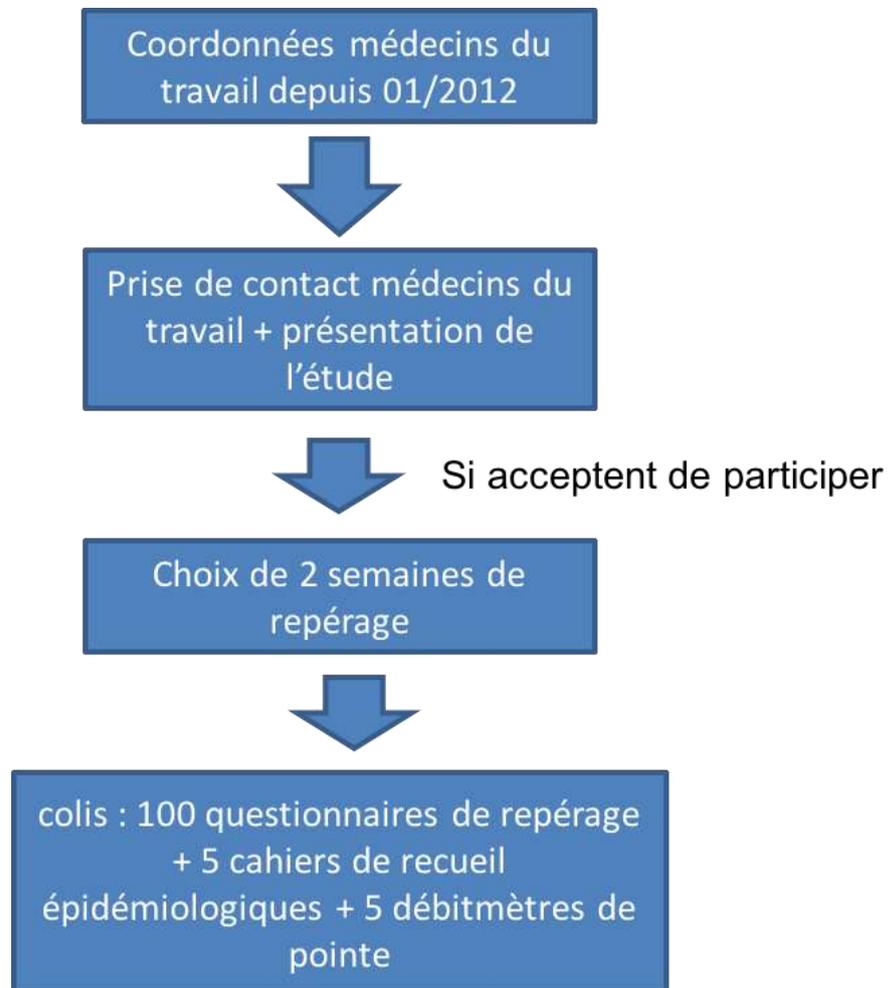
Si le médecin acceptait de participer au recueil de données, nous décidons ensemble des deux semaines pendant lesquelles il participera au protocole. La semaine précédant la date de début de recueil choisie, il recevait un colis contenant :

- Une check-list des éléments cités ci-dessous (annexe 11) ;
- 100 questionnaires de repérage et leur lettre d'information (annexes 12 et 13) ;
- 5 enveloppes de retour pré-payées adressées au département EE de l'INRS contenant chacune :
 - un cahier de recueil (annexe 14) ;
 - une lettre d'information (annexe 15) ;
 - un débitmètre de pointe ;
- un mode opératoire pour le médecin (forme détaillée et forme schématisée) ;
- une enveloppe de retour adressée au département EE de l'INRS pour renvoyer les questionnaires de repérage remplis.

À la réception du colis, le médecin du travail faxait la check-list cochée au département EE de l'INRS, puis démarrait la distribution des questionnaires à la date prévue. Si le médecin du travail distribuait tous les questionnaires avant la fin des deux semaines et/ou pouvait poursuivre le recueil sur une période supérieure à deux semaines, d'autres questionnaires lui étaient envoyés.

La figure ci-après résume cette partie du mode recueil :

Figure 14 Recrutement des médecins du travail



Certains médecins du travail ont accepté de faire remplir plus de 100 questionnaires ou de participer sur une durée supérieure à deux semaines en voyant la simplicité et la rapidité du protocole.

b) Le repérage

Pendant la période de recueil prédéfinie avec le médecin du travail volontaire, celui-ci proposait à tous les salariés qu'il voit en consultation systématique de remplir en salle d'attente un auto-questionnaire de repérage d'une page recto-verso. Le but était de sélectionner des sujets présentant potentiellement un asthme actif, quelle que soit l'origine de l'asthme.

Le questionnaire de repérage (annexe 12) a été construit à partir de plusieurs blocs de questions, inspirés et adaptés de questionnaires déjà existants, notamment le questionnaire de dépistage d'asthme de l'ECRHS (European Community Respiratory Survey) [161] et le questionnaire de Delclos *et al.* construit dans le cadre d'une étude chez des professionnels de santé [162].

Le questionnaire a d'abord été testé lors d'une courte étude de faisabilité pour nous assurer de la clarté des questions et de la simplicité de remplissage.

En en-tête du questionnaire de repérage, un identifiant permettant l'anonymisation a été créé par publipostage, pour pouvoir ensuite coder les informations sans mention des noms et prénoms. Il comprenait 8 caractères déterminés de la manière suivante :

- 3 lettres désignant le CCPP de la région du SST (ex : NCY pour Nancy) ;
- Un numéro de 2 caractères désignant le SST ;
- 3 caractères pour la numérotation du sujet.

Les blocs de questions s'intéressent aux informations suivantes :

- Antécédents d'asthme : avec la question « avez-vous déjà eu une crise d'asthme ? », et on demandait en plus « cet asthme a-t-il été confirmé par un médecin ? ». On s'intéressait également dans cette partie à l'âge de cette crise, pour savoir s'il s'agissait d'un asthme d'enfance ou apparu à l'âge adulte, ou un

asthme d'enfance disparu puis qui avait réapparu à l'âge adulte, ce qui pouvait nous orienter sur la possibilité éventuelle d'un lien avec le travail. Puisque ce questionnaire servait à repérer les sujets ayant potentiellement un asthme actif, on posait la question « avez-vous eu une crise d'asthme dans les douze derniers mois ».

- Symptômes d'asthme actif : il s'agissait des questions inspirées principalement du questionnaire principal de l'ECRHS. On cherchait à savoir si le sujet a eu l'un de ces symptômes dans les 12 derniers mois : sifflements dans la poitrine, réveil avec une sensation de gêne respiratoire, une crise d'essoufflement au repos, des sifflements dans la poitrine après un effort intense, réveil par une crise d'essoufflement, réveil par une quinte de toux.
- Rythmicité professionnelle : si le salarié avait répondu « oui » aux questions « avez-vous été réveillé par une crise d'essoufflement, à un moment quelconque, dans les douze derniers mois ? » et « avez-vous été réveillé par une quinte de toux, à un moment quelconque, dans les douze derniers mois ? », il devait préciser si c'était une nuit suivant une journée de travail uniquement, un jour de repos uniquement, ou l'une ou l'autre indifféremment. Si le salarié avait répondu « oui » à n'importe lequel des symptômes dans les douze derniers mois, il devait répondre à la question « dans les douze derniers mois, comment vos symptômes respiratoires ont-ils évolué quand vous étiez absent de votre travail une semaine ou plus ? »
- Statut tabagique : on considérait que le sujet était ancien fumeur quand il répondait « oui » à « avez-vous arrêté depuis plus d'un an ? »
- Situation professionnelle : on s'intéressait à l'âge de premier emploi, puis le sujet écrivait en clair son activité professionnelle actuelle, depuis combien de temps il l'exerçait, ainsi que le type de tâches réalisées au quotidien, puis le nom de l'entreprise et le secteur d'activité.

- Données démographiques : sexe et âge.

Enfin, le dernier bloc de question servait à obtenir l'accord du salarié pour le recontacter pour la suite du projet ainsi que ses coordonnées complètes (nom, prénom, adresse, numéro de téléphone et adresse email).

S'il ne souhaitait pas être recontacté ni laisser son nom, le salarié avait également la possibilité de nous autoriser à utiliser les données recueillies dans son questionnaire de repérage de manière anonyme. Il pouvait enfin choisir de refuser l'utilisation de ces données, même de façon anonyme. Dans ce cas, son questionnaire de repérage était détruit à sa réception et non saisi.

Dès que le médecin du travail repérait un salarié ayant potentiellement un asthme actif : ayant répondu « oui » à l'une des questions dont le numéro est en bleu (c'est-à-dire ayant eu une crise d'asthme ou un symptôme respiratoire dans les douze derniers mois), il faxait en général le jour-même à l'INRS la page du questionnaire pour que nous puissions le contacter et lui proposer de l'aide pour le cahier de recueil (voir ci-après). Cette méthode de fax nous évitait d'attendre que le médecin du travail nous retourne le lot de questionnaires par courrier à la fin de sa période de recueil.

c) Le cahier de recueil

Dans le cadre de l'étude épidémiologique, une fois que le médecin du travail avait repéré un sujet potentiellement asthmatique, et si ce dernier acceptait de participer à la suite de l'étude, il lui proposait d'emporter et de compléter chez lui un cahier de recueil (annexe 14) et un débitmètre, accompagnés d'une note d'information.

Dans le cadre de l'étude clinique, ce même cahier de recueil aurait dû être proposé à tout patient adressé aux services hospitaliers participants pour suspicion d'ART. Il est constitué de la manière suivante :

(a) Questionnaire médical

Le questionnaire médical du cahier de recueil avait pour objectif d'obtenir des renseignements plus complets concernant les antécédents d'asthme et allergiques du patient et de sa famille, l'existence éventuelle d'un terrain atopique, le détail du traitement éventuel contre l'asthme (pour notamment évaluer la sévérité de l'asthme), la rythmicité professionnelle des symptômes (apparition de crises après la journée de travail ou la nuit, la différence de contrôle de l'asthme au travail et en dehors du travail, etc.).

(b) Questionnaire professionnel

Le questionnaire professionnel du cahier de recueil comprend un cursus laboris complet, ainsi que des questions concernant un éventuel changement d'orientation professionnelle au cours de la carrière (y compris au moment de la formation professionnelle initiale) motivé par l'apparition ou l'aggravation de symptômes respiratoires.

Le sujet remplissait en clair des informations complètes (activité professionnelle, durée, description des tâches principales) concernant le premier emploi ainsi que l'emploi qu'il a exercé le plus longtemps si ceux-ci diffèrent de l'emploi actuel. Le sujet précise également pour chacun de ces emplois l'année de début d'exercice et l'année de fin le cas échéant.

(c) Questionnaire « tâches »

Une partie du cahier de recueil est consacrée à la réalisation de l'inventaire et de l'évaluation des expositions professionnelles actuelles du sujet. Nous avons construit ce questionnaire sur les tâches exposantes aux allergènes professionnels et irritants professionnels susceptibles d'induire ou d'aggraver un asthme, recensées par le RNV3P (Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles) ou dans la littérature scientifique. Pour chaque tâche, sa date de début ainsi que sa fréquence sont demandées.

(d) Test de contrôle de l'asthme

Une page du cahier de recueil reprend les 5 questions validées du test de contrôle de l'asthme (Asthma Control Test – ACT) [129], afin d'avoir une évaluation du niveau de contrôle de l'asthme d'après le sujet : quatre questions concernent les symptômes et l'utilisation de la Ventoline, et une question concerne l'auto-évaluation du contrôle des symptômes par le sujet. Dans le cahier de recueil, nous avons remplacé le terme « asthme par « symptômes respiratoires ».

(e) Questionnaire de qualité de vie

Pour évaluer la qualité de vie du sujet, nous avons choisi d'utiliser les questions de l'AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) [163] dans sa version auto-administrée standardisée. Le questionnaire original a été obtenu en faisant une demande sur <https://www.goltech.co.uk/obtaining.html>.

L'AQLQ comprend 32 questions qui concernent quatre domaines :

- Les symptômes ;
- Les limitations éventuelles rencontrées pour les activités quotidiennes ;
- La fonction émotionnelle (caractérisée par une forme de peur, par exemple « avez-vous eu peur d'être à bout de souffle ? ») ;
- Les stimuli environnementaux (gêne due à la pollution, aux odeurs fortes, etc.).

De même que pour l'ACT, le terme « asthme » a été remplacé par « symptômes respiratoires ». Il est demandé au sujet de réfléchir à la manière dont il s'est senti pendant les deux semaines précédant le remplissage du questionnaire pour répondre à chacune des 32 questions en entourant une réponse sur une échelle de 1 à 7 (7 = pas de gêne ; 1 = gêne très importante).

(f) Journal de Débit Expiratoire de Pointe (DEP)

Enfin, la dernière partie du cahier de recueil consistait en un enregistrement des débits expiratoires de pointe (DEP) sur une période de 2 semaines, réalisé par le sujet. Pour cela, le sujet se voyait également remettre un débitmètre portatif lors de la distribution du cahier de recueil.

Il était ainsi demandé au sujet de réaliser le protocole OASYS [114] adapté de la manière suivante : pendant deux semaines, le sujet enregistrait quatre mesures de souffle par jour :

- au réveil
- à la prise de poste
- à la fin de poste
- au coucher

À chaque fois, le sujet réalisait trois mesures du souffle et notait la valeur la plus haute, ainsi que l'heure de la prise de mesure. Les jours non travaillés, le sujet pouvait choisir de limiter l'utilisation du débitmètre à deux fois : au lever et au coucher. Si le sujet avait ressenti des symptômes respiratoires et/ou a dû prendre un traitement, un emplacement était également prévu sous le jour concerné.

Lors de la remise du cahier de recueil et du débitmètre de pointe, le médecin du travail expliquait au sujet comment s'en servir. Néanmoins, pour tenter de standardiser la procédure de mesure du DEP, et pour faciliter la compréhension des sujets, nous avons réalisé une vidéo explicative, disponible à ce lien :

<https://www.youtube.com/watch?v=9vLKrygWQWc>

2. Le volet clinique

Cette étape du recueil de données concerne le volet clinique de l'étude. Même s'il n'a pas été le cœur de ma thèse, dont le but a essentiellement été de développer le protocole épidémiologique et les outils permettant sa mise en œuvre, j'ai néanmoins participé à la réflexion et réalisation du protocole et des outils cliniques.

Les patients adressés aux CCPP par des praticiens (médecins du travail, pneumologues...), dans le cadre ou non de l'étude épidémiologique, bénéficiaient quand ils étaient disponibles des examens réalisés d'ordinaire dans la démarche diagnostique.

Les éléments qui devaient être recueillis dans la partie clinique concernaient en priorité les symptômes suivants : éternuements, sifflements, oppression thoracique, toux nocturne, prurit nasal et oculaire, asthme.

Les centres de consultation de pathologie professionnelle volontaires pour participer au projet ARPEIGE ne disposaient pas tous du matériel technique nécessaire à tous les examens recommandés. Nous avons donc élaboré une démarche permettant de prendre en compte les possibilités diagnostiques de chaque centre. Sa création s'est reposée sur une analyse des derniers articles (au moment de la création de l'algorithme) et sur les guides de sociétés savantes sur le sujet :

- Les prick tests (tests cutanés) :

La composition de la batterie de tests cutanés aux pneumallergènes standards, de même que la réalisation et l'interprétation de l'ensemble des tests cutanés sont basées sur les standards européens en la matière [164].

- Le suivi de DEP :

La tenue du journal de DEP, notamment en termes de durée totale et de fréquence des mesures journalières, est basée sur les recommandations de [165].

- L'EFR de base :

Elle est réalisée dans le respect des recommandations de l'ERS [166] :

« La spirométrie est réalisée dans une position assise et les données de fonction respiratoire sont comparées aux valeurs prédictives normales obtenues par la Communauté Européenne pour l'acier et le Charbon et exprimées en pourcentage de la valeur normale. La courbe débit/volume et les volumes pulmonaires ont été évalués par une spirométrie en circuit ouvert et une pléthysmographie respectivement (Vmax - Autobox V62J Encore, SensorMedics, Yorba Linda, CA) »

- Le test de réversibilité :

Il consiste à faire inhaler au sujet, après la réalisation de la spirométrie de base, du salbutamol (100µg x 4) à l'aide d'un aérosol doseur, à travers une chambre d'inhalation. Les critères de positivité retenus auraient été ceux communément admis [3] : gain du VEMS de 200 ml et 12%.

- Le test de provocation aspécifique à la métacholine :

Il devait être réalisé selon les recommandations émises par l'ATS [167] :

« Le test à la métacholine en utilisant une méthode de dosimètre standardisé avec nébuliseur (Atomisor, NL11D, France) a été réalisé pour évaluer la réactivité bronchique non spécifique. L'hyperréactivité bronchique a été considérée comme significative pour une dose de métacholine entraînant une chute de 20% du VEMS (PD20). »

- Le test de provocation bronchique spécifique (TPBS) :

Le déroulement du test se base autant que possible, selon les centres investigateurs disposant de cet outil, sur les recommandations de l'ERS [168].

- L'analyse cytologique des expectorations induites :

La méthode de recueil et d'analyse des expectorations induites est basée sur les recommandations émises par Djukanovic R *et al.* [169]. L'interprétation du résultat se base, en ce qui concerne la mesure du taux d'éosinophiles dans les expectorations (pré/post SIC ou pendant/hors expo), sur les conclusions du dernier référentiel de l'ERS sur le management des asthmes en relation avec le travail [110].

Une augmentation >1% du taux d'éosinophiles dans les expectorations post SIC est en faveur du diagnostic d'AP de mécanisme immuno-allergique IgE médié, même si le SIC n'a pas été retenu comme positif (chute du VEMS<15%)

- La mesure du NO exhalé :

Elle est réalisée, selon les centres, par le biais soit de la méthode online, soit de la méthode offline, en se basant sur les recommandations émises par l'American Thoracic Society (ATS) et l'European Respiratory Society (ERS) [170].

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

Les examens qui auraient été proposés sont ainsi résumés dans le tableau suivant :

Tableau 12 Examens de la partie clinique, en fonction de leur disponibilité dans les centres participants.

	Dans tous les CCPP	Où c'est possible
1 ^e bilan	<ul style="list-style-type: none"> Entretien médical détaillé (expositions professionnelles, antécédents médicaux et symptômes) Protocole OASYS étendu (4-6) semaines Tests cutanés aux pneumoallergènes communs et aux potentiels allergènes professionnels Courbes débit-volume avec un test de réversibilité Test à la métacholine dosages d'IgE totales sériques et, si possible, IgE spécifiques 	<ul style="list-style-type: none"> mesures de NO exhalé expectorations induites pour une analyse cytologique (polynucléaires, neutrophiles et éosinophiles)
2 ^e bilan (si suspicion d'ART)	<ul style="list-style-type: none"> un ou plusieurs tests de provocation bronchique spécifique avec l'allergène professionnel potentiel un test d'exposition bronchique au poste de travail des tests à la métacholine comparatifs, en périodes travaillées et non travaillées 	<ul style="list-style-type: none"> Mesures comparatives de NO exhalé avant et après exposition Analyse des expectorations bronchiques avant et après exposition

3. Evaluation des conséquences médico-économiques

Les aspects médico-économiques de l'asthme en relation avec le travail devaient être évalués grâce à deux approches différentes et complémentaires, sur la base de questionnaires spécifiques parmi les sujets identifiés comme ART dans l'étude clinique. Il était également prévu de répéter ces mêmes questionnaires un an après l'inclusion. Ces aspects devaient donc être abordés selon deux approches :

a) L'approche Prévalence

Cette approche permet l'évaluation des coûts de l'asthme en relation avec le travail sur une année, avec distinction par sévérité (intermittent, persistant léger, persistant modéré, persistant sévère).

Les coûts considérés sont ceux pour les différentes parties prenantes : le patient avec les coûts du préjudice lié à la maladie, mais aussi l'entreprise avec les pertes de production.

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

Ainsi, nous avons développé des questionnaires offrant la possibilité d'évaluer, pour chaque individu :

- le coût des pertes de production pour l'entreprise avec le coût de l'absentéisme mais aussi du présentéisme à faible productivité (la personne est présente dans l'entreprise mais son efficacité est réduite par la maladie) ;
- le coût pour l'individu, qu'il soit tangible comme par exemple les différentes dépenses (soins, déplacement, coûts supportés par les proches,...) pouvant rester à sa charge, ou intangible comme la souffrance, le préjudice physique, un licenciement ou encore une inaptitude. Une approche par questionnaire est indispensable lorsqu'il s'agit d'évaluer l'ensemble de ces coûts et plus particulièrement les coûts intangibles où le recours à des méthodes basées sur l'évaluation contingente ou sur l'évaluation par les prix hédonistes est obligatoire. À partir des entretiens par questionnaire, les données suivantes seront recherchées : le coût de l'absentéisme, une estimation du coût du présentéisme, les coûts domestiques et le coût du préjudice ressenti. Ces différents éléments du coût social mobiliseront des méthodologies différentes (méthode des coûts de friction, évaluation contingente,...). Selon la durée possible de l'entretien avec le patient, la priorité sera donnée, de manière décroissante, à l'évaluation de l'absentéisme, des coûts domestiques, du présentéisme à faible productivité et des préjudices ressentis.

b) L'approche Cost of Illness

L'approche *Cost of illness* est une approche macro-économique qui permettra d'évaluer le coût social de l'asthme en relation avec le travail à partir de l'établissement de profils types à l'aide des données de la littérature et d'entretiens avec les patients.

Ce coût social regroupe le coût :

- pour l'assureur (Sécurité sociale),
- pour l'entreprise,
- pour l'individu.

La méthodologie *Cost of Illness* est fréquemment utilisée lorsqu'il s'agit d'évaluer le coût social d'une pathologie ou d'un risque tel que celui associé aux facteurs de stress.

c) *En pratique*

L'évaluation médico-économique devait être réalisée uniquement lors de la partie clinique.

(1) Coûts directs et indirects tangibles

Dès que le diagnostic d'ART était posé lors d'une consultation au CCPP volontaire, le sujet se voyait donner un questionnaire (annexe 16) comprenant des items concernant l'année qui venait de s'écouler et portant sur :

- Le nombre de visites chez le médecin et d'hospitalisations dues aux symptômes respiratoires / crises d'asthme ;
- Le coût de chacune de ces visites ;
- Les médicaments ou appareils achetés spécifiquement en raison des symptômes respiratoires ;
- Le nombre de jours d'absence du travail à cause des symptômes respiratoires ;
- Un changement de statut professionnel éventuel à cause des symptômes respiratoires.

Une note d'information sur cette partie était remise à chaque sujet en même temps que l'auto-questionnaire (annexe 17).

En plus du questionnaire, un carnet (annexe 18) était donné au sujet afin de noter tous les mois, à partir de la date du diagnostic et pendant toute l'année suivante, les différentes dépenses relatives aux symptômes respiratoires (médicaments, visites chez le médecin, hospitalisation, absences du travail, dispositifs spécifiques...), remboursées ou non par la Sécurité Sociale ou leur mutuelle. Ce carnet devait servir d'aide-mémoire au sujet, interrogé un an plus tard lors d'un entretien téléphonique au cours duquel il lui était demandé toutes les dépenses relatives à ses symptômes respiratoires et les changements professionnels éventuels dans l'année suivant le diagnostic d'ART. Cela devait permettre d'évaluer de manière plus précise les coûts

directs et indirects (pour le sujet lui-même, sa famille, son entreprise et le système de santé) de l'ART pendant l'année suivant le diagnostic.

(2) Coûts intangibles

Une autre partie de l'entretien téléphonique devait être consacré au scénario permettant de quantifier les coûts intangibles des asthmes en relation avec le travail. Le sujet devait se voir donc demander combien il serait prêt à payer pour un médicament qui soignerait son asthme complètement, même si ce médicament était plus cher que son traitement actuel et non remboursé par la Sécurité Sociale ou sa mutuelle.

F. Traitement des données

1. Repérage

Le secteur d'activité a été codé avec la nomenclature d'activités françaises (NAF) 2003 et l'activité professionnelle avec la classification internationale type des professions (CITP 88).

Pour exploiter les données recueillies via le questionnaire de repérage, nous avons construit des variables synthétiques de symptômes :

- La variable « au moins un symptôme évoquant un asthme actif » regroupe au moins une réponse positive aux questions 5, 11 à 15, 17, 20 à 22 (soit les questions repérées en bleu) ;
- La variable « au moins un symptôme rythmé par le travail » regroupe la réponse « ils ont disparu ou se sont améliorés » à la question 19, ou la réponse « une nuit suivant une journée de travail uniquement » à la question 16 ou à la question 18 ;
- La variable « au moins un symptôme au poste de travail » regroupe au moins une réponse positive aux questions 20 à 22.

De plus, la définition d'un « asthme diagnostiqué » a reposé sur une réponse positive à la question 3 « Cet asthme a-t-il été confirmé par un médecin ? ». Un asthme débutant à l'âge adulte a quant à lui été défini lorsque la première crise d'asthme survenait à l'âge de 16 ans ou plus. Si cet âge était supérieur à l'âge d'embauche dans le métier actuel, l'asthme était considéré comme débutant lors du métier actuel. Le salarié était considéré comme fumeur en cas de réponse positive à la question : « Avez-vous fumé dans votre vie ? » et comme ex-fumeur en cas de réponse positive à la question : « Avez-vous arrêté depuis plus d'un an ? ».

2. Cahier de recueil

L'ACT permettait d'évaluer simplement le contrôle des symptômes en présentant le résultat sous la forme d'un score de 5 à 25 (plus le score est élevé, mieux c'est) :

- Un score de 20 à 25 classe les symptômes en « bien contrôlés » ;

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

- Un score de 16 à 19 classe les symptômes en « pas si bien contrôlés » ;
- Un score de 5 à 15 classe les symptômes en « pas du tout bien contrôlés ».

Le score de l'ACT était pris en compte uniquement s'il ne manquait aucune réponse.

Le score de qualité de vie a été calculé selon les recommandations des auteurs de l'AQLQ, c'est-à-dire en faisant la moyenne des 32 réponses pour le score global. Le score correspondant à chaque domaine est la moyenne de chaque domaine. Le score de l'AQLQ était pris en compte si les réponses comptaient moins de trois valeurs manquantes.

(1) Évaluation de la sévérité

Le cahier de recueil épidémiologique permet une première évaluation de la sévérité thérapeutique grâce aux questions concernant la prise de traitements éventuelle indiqués pour un asthme.

Le classement de la sévérité de l'asthme selon le consensus GINA [3] était notre base. Pour mémoire, il se présente comme ci-dessous :

Tableau 13 Classement de la sévérité selon le consensus GINA

Palier 1	B2M AR	
Palier 2	B2M AR	CSI faible dose
Palier 3	B2M AR	CSI moyenne/forte dose ou CSI faible dose + B2M IA ou CSI faible dose + AL ou théophylline LA
Palier 4	B2M AR	CSI moyenne/forte dose + B2M LA ou CSI moyenne/forte dose + AL ou théophylline LA
Palier 5	B2M AR	Traitement additionnel palier 4 + Anti-IgE ou Traitement additionnel palier 4 + CSO

B2M AR : Béta 2 mimétiques d'action rapide, CSI : Corticostéroïdes inhalés, LA : longue durée d'action, AL : Anti leucotriènes, CSO : corticostéroïde oral

b) Analyse des données de DEP

Une fois le cahier de recueil retourné au service d'Épidémiologie en Entreprise de l'INRS, les données de débit expiratoire de pointe recueillies ont été saisies dans le logiciel OASYS II qui permet de générer des courbes et des indices.

Ainsi, pour classer les sujets, les experts ont utilisé le score OASYS et la moyenne de la variabilité quotidienne du DEP [171] :

$$\text{DEP maximal} - \text{DEP minimal} / \text{DEP maximal}$$

Une variation diurne de 20% des DEP est retenue comme significative d'un asthme actif. L'hypothèse de la rythmicité professionnelle est basée sur la variation des symptômes cliniques et des DEP entre jours travaillés et jours chômés [172, 173].

Enfin, le score OASYS a été interprété par les experts de la manière suivante :

- Score > 2,5 : en faveur d'un AP ;
- Score entre 1,5 et 2,5 : en faveur d'un AAT ;
- Score < 2,4 : en défaveur d'un AAT.

c) Algorithme de classement

Des réunions de staff ont ainsi été réalisées régulièrement afin d'analyser les données du questionnaire de repérage et du cahier de recueil pour chaque sujet ayant participé aux deux étapes. Ces sujets ont été alors classés en quatre catégories [160], en se reposant également en partie sur l'algorithme présenté en annexe 19 :

- ***probablement pas d'asthme*** ;
- ***probablement asthme sans relation avec le travail*** ;
- ***AAT suspecté*** ;
- ***AP suspecté***.

Les patients classés en suspicion d'asthme en relation avec le travail ont été adressés aux CCPP pour une prise en charge dans le cadre de l'étude clinique.

En pratique, deux courriers ont été envoyés au salarié :

- un courrier qui lui est adressé,

- un courrier adressé à son médecin traitant et dont une copie est envoyée au médecin du travail si le salarié a donné son accord sur le bon prévu à cet effet lors du renvoi de son cahier de recueil.

Pour systématiser la rédaction du courrier, nous avons également mis au point une sorte d'algorithme présenté en annexe 20.

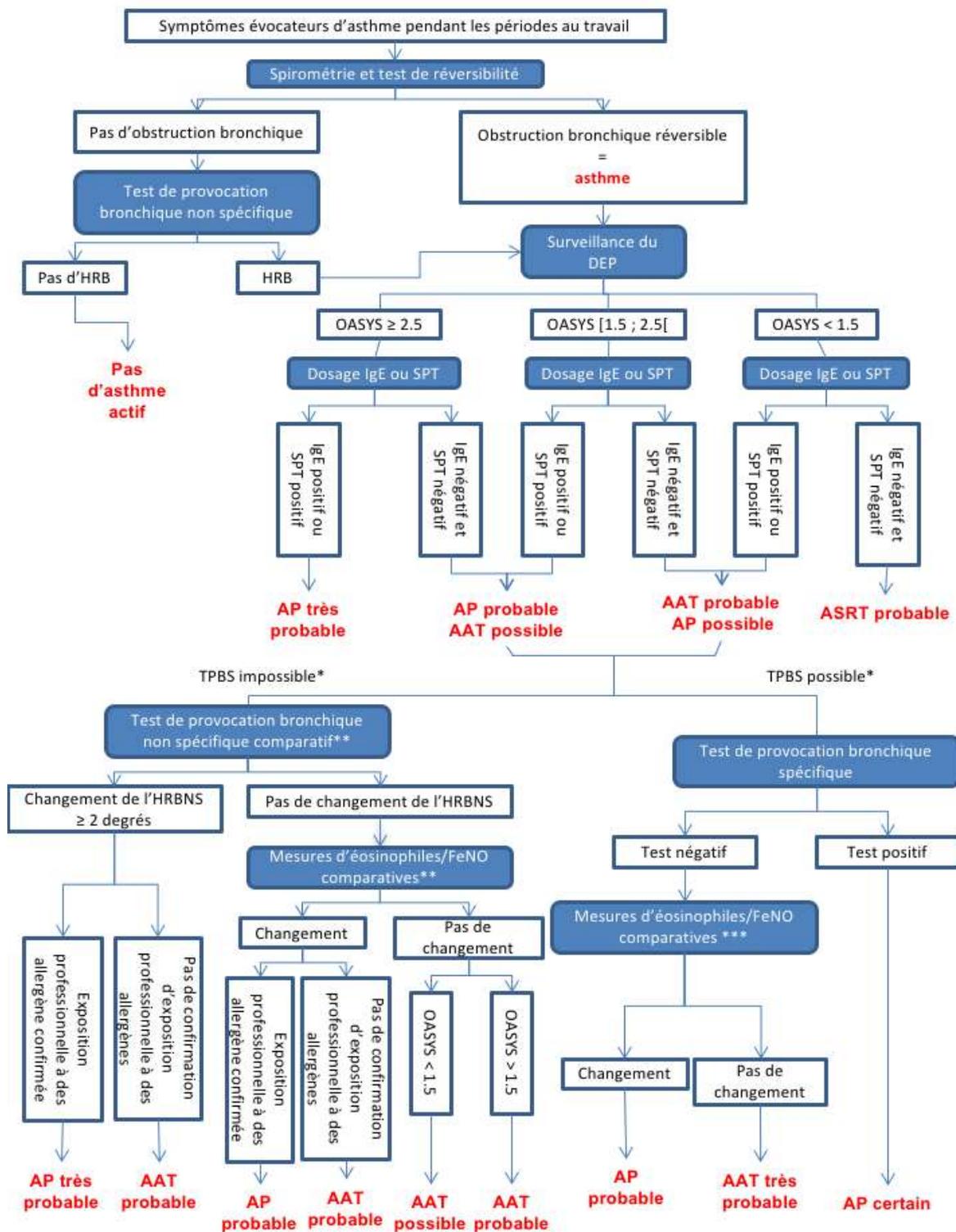
d) Analyses statistiques

Le test du chi-deux a été utilisé pour comparer des proportions et le test de Student ou le test de Kruskal-Wallis pour comparer des moyennes ou respectivement des médianes. Le seuil de signification α a été fixé à 1 %, en raison des nombreux tests statistiques réalisés. Il a été également choisi de tester seulement la proportion de certains secteurs d'activité, connus pour être à risque d'asthme, pour maîtriser le risque α .

e) Bilans au CCPP

Je ne m'attarderai pas sur cette partie, puisque cet algorithme n'a pas eu l'occasion d'être utilisé, mais les deux figures ci-dessous schématisent l'algorithme final en deux étapes (deux bilans) que nous proposons pour la partie clinique, élaboré en fonction des moyens disponibles dans les centres participants. La classification aurait été confirmée ou infirmée par un consensus parmi des spécialistes des asthmes en relation avec le travail, en tenant compte de toutes les données disponibles.

Figure 15 Algorithme proposé pour les bilans en CCPP



HRB : Hyperréactivité bronchique non spécifique, DEP : Débit expiratoire de pointe, SPT : skin prick tests (tests cutanés), AP : asthme professionnel, AAT : asthme aggravé par le travail, ASRT : asthme sans relation avec le travail, HRBNS : hyperréactivité bronchique non spécifique, *Test de provocation bronchique spécifique, réalisé selon les moyens du centre et si un allergène spécifique est identifié, **un test après au moins deux semaines travaillées consécutives et un autre après 10 jours hors du travail, ***comparaison entre avant et après le test de provocation bronchique spécifique.

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

G. Résultats

À l'issue de ma mission à l'INRS, j'avais pu traiter les premiers résultats. Cependant, comme le recueil a continué par la suite et qu'il existe donc des résultats plus récents, j'ai choisi de présenter et de discuter ceux-ci, qui feront l'objet d'une future publication.

1. Repérage

Pour l'étape de repérage, 62 médecins du travail volontaires ont distribué un auto-questionnaire de repérage à tous les salariés vus en visite médicale sur 15 jours. 3930 questionnaires de repérage ont été exploitables. Parmi ceux-ci, près de 1596 (soit 40,7 %) ont rapporté au moins un symptôme respiratoire évoquant un asthme actif. 503 questionnaires (soit 12,8 %) rapportaient l'existence d'un asthme diagnostiqué par un médecin, qu'il y ait présence ou non de symptômes dans les douze derniers mois.

L'existence d'une atonie familiale était plus fréquente en cas d'asthme diagnostiqué, dans les groupes avec et sans symptômes. Dans le groupe avec symptômes évoquant un asthme actif, près d'un tiers des asthmes débutaient à l'âge adulte et près de 20 % lors du métier actuel. Dans le groupe sans symptômes, ces proportions étaient respectivement de 15 % et 12 %.

En isolant le secteur d'activité « Activités pour la santé humaine », qui est un secteur à risque d'asthme, on ne mettait pas en évidence de différence statistiquement significative de fréquences entre les groupes avec symptômes et sans symptôme (5,1% dans les 2 groupes) ni entre les groupes sans diagnostic d'asthme et avec diagnostic d'asthme (4,8 % versus 6,6 %, $p=0,10$) (data not shown).

Le tableau ci-après décrit les symptômes respiratoires rapportés dans le questionnaire de repérage par les 1587 salariés symptomatiques :

Tableau 14 Symptômes respiratoires chez les salariés avec des symptômes évoquant un asthme actif d'après le questionnaire de repérage.

	Pas d'asthme diagnostiqué ^a	Asthme diagnostiqué ^a	Dont traités
Dans les 12 derniers mois	1206	381	200 (52,0 %)
Crise d'asthme	7 (0,6 %)	137 (36,2 %)	105/137=76,7 %
Sifflements dans la poitrine	313 (26,2 %)	259 (68,7 %)	163/259=62,9 %
Réveil avec sensation de gêne respiratoire	332 (27,7 %)	200 (53,1 %)	141/200=70,5 %
Crise d'essoufflement, au repos, pendant la journée	218 (18,2 %)	108 (28,7 %)	67/108=62 %
Sifflements dans la poitrine APRÈS un effort intense	241 (20,1 %)	214 (56,8 %)	139/214=64,9 %
Réveil par une crise d'essoufflement	135 (11,2 %)	96 (25,5 %)	73/96=76,0 %
Réveil par une quinte de toux	612 (51,5 %)	184 (48,8 %)	102/184=55,4 %
Au moins un symptôme parmi ci-dessus	948 (78,6 %)	349 (92,1 %)	198/349=56,7 %
Nombre de symptômes Moy. [min-max]	1,5 [0-7]	3,2 [0-7]	4,0 [0-7]
Au poste de travail ou dans les heures qui suivent^b			
Toux	550 (46,7 %)	148 (40,4 %)	78/148=52,7 %
Sifflements dans la poitrine	101 (8,9 %)	87 (23,6 %)	64/87=73,6 %
Essoufflement, sensation d'oppression ou de serrement dans la poitrine	302 (26,1 %)	111 (30,6 %)	65/111=58,5 %
Au moins un symptôme parmi ci-dessus	723 (60,9 %)	212 (56,7 %)	113/212=53,3 %
Symptômes rythmés par le travail^c			
Réveil par essoufflement uniquement suivant une journée de travail	29 (22,6 %)	15 (15,6 %)	12/15=80,0 %
Réveil par toux uniquement suivant une journée de travail	61 (10,4 %)	18 (10,1 %)	13/18=72,2 %
Amélioration des symptômes hors du travail	329 (42,3 %)	86 (27,2 %)	50/86=58,1 %
Au moins un symptôme parmi ci-dessus	369 (30,6 %)	102 (26,9 %)	59/102=57,8 %

^a réponse positive à la question 3 « Cet asthme a-t-il été confirmé par un médecin ? » ;

^b au moins une réponse positive aux questions 20 à 22 (au poste de travail ou dans les heures qui suivent : toux ou sifflements dans la poitrine ou essoufflement, sensation d'oppression ou de serrement dans la poitrine) ;

^c : en cas de réponse « ils ont disparu ou se sont améliorés » à la question 19, ou en cas de réponse « une nuit suivant une journée de travail uniquement » à la question 16 et à la question 18.

Les symptômes dans les 12 derniers mois étaient plus fréquents dans le groupe avec un diagnostic d'asthme, avec 3,2 symptômes en moyenne versus 1,5 dans le groupe sans diagnostic d'asthme.

Le symptôme le plus fréquemment rapporté dans le groupe sans diagnostic d'asthme était le réveil par une quinte de toux (51,5 %). Dans le groupe avec diagnostic d'asthme, il s'agissait des sifflements dans la poitrine (68,7 %). En revanche, le groupe sans diagnostic d'asthme avait plus fréquemment au moins un symptôme au poste de

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

travail (respectivement 60,9 % versus 56,7 %) ou rythmé par le travail (respectivement 30,6 % versus 26,9 %) que le groupe avec diagnostic. L'amélioration des symptômes en dehors du travail était nettement plus fréquente dans le groupe sans diagnostic d'asthme que dans le groupe avec diagnostic d'asthme. Cependant, il est à noter que la prévalence des sifflements dans la poitrine au poste de travail était plus élevée dans le groupe avec diagnostic d'asthme (23,6 % versus 8,9 %).

2. Cahier de recueil

Les données fonctionnelles et cliniques des 153 salariés symptomatiques ayant renvoyé un cahier de recueil rempli sont présentés ci-après, selon qu'il ait été déclaré un asthme confirmé par un médecin dans le questionnaire de repérage :

Tableau 15 Scores de contrôle de l'asthme et de qualité de vie selon l'existence d'un asthme diagnostiqué parmi les 153 sujets ayant retourné le questionnaire approfondi.

	Pas d'asthme diagnostiqué ^a	Asthme diagnostiqué ^a	Dont traités
Nombre de sujets	106^b	46^b	37 (80 %)
<i>Informations issues du questionnaire de repérage</i>			
Asthme (n (%))			
débutant à l'âge adulte	-	19 (48,7 %)	16/19=84,2 %
débutant lors du métier actuel	-	9 (19,6 %)	9/9=100%
<i>Informations issues du questionnaire approfondi</i>			
Atopie personnelle clinique hors asthme ^c	28 (27,4 %)	35 (79,6 %)	30/35=85,7 %
Réalisation de tests cutanés	16 (15,2 %)	31 (68,9 %)	28/31=90,3 %
Tests cutanés positifs	12 (80,0 %)	27 (90,0 %)	24/27=88,9 %
Variabilité moyenne journalière du DEP >20 %	21 (19,8 %)	6 (13,0 %)	5/6=83,3 %
Score de l'ACT < 20	12 (16,7 %)	22 (51,2 %)	21/22=95,4 %
Scores AQLQ (médiane [minimum-maximum])			
Global	6,3 [3,7-7,0]	5,5 [2,5-7,0]	5,2 [2,5-6,8]
Symptômes	6,2 [3,4-7,0]	5,0 [2,2-7,0]	5,0 [2,2-7,0]
Limitation des activités	6,3 [3,4-7,0]	5,6 [3,0-7,0]	5,4 [3,0-7,0]
Fonction émotive	6,8 [3,7-7,0]	5,9 [1,8-7,0]	5,7 [1,8-7,0]
Stimuli environnementaux	6,2 [2,7-7,0]	5,2 [1,7-7,0]	5,0 [1,7-7,0]

^a : réponse positive à la question 3 du questionnaire de repérage « Cet asthme a-t-il été confirmé par un médecin ? » ;

^b : un questionnaire inclassable du fait de l'absence de réponse à la question : « Cet asthme a-t-il été confirmé par un médecin ? » ;

^c : rhume des foins, conjonctivite allergique, eczéma de l'enfance ayant nécessité un traitement.

Parmi les salariés sans diagnostic d'asthme, 27 % présentaient un terrain allergique clinique (existence de rhume des foins, conjonctivite allergique ou eczéma de l'enfance ayant nécessité un traitement), alors que cette prévalence était de 80 % parmi les salariés avec diagnostic.

Dans le groupe avec diagnostic d'asthme, l'asthme avait débuté à l'âge adulte pour pratiquement la moitié des sujets. Plus de salariés avaient une moyenne de la variabilité quotidienne du DEP supérieure à 20 % dans le groupe sans diagnostic d'asthme comparé au groupe avec diagnostic d'asthme.

Concernant les résultats de l'ACT, on note que l'asthme (ou les symptômes respiratoires s'il n'y a pas de diagnostic d'asthme) est déclaré moins contrôlé chez plus de salariés avec un diagnostic d'asthme que chez les salariés sans diagnostic d'asthme. On peut également remarquer dans le tableau ci-dessus que 21 asthmatiques traités sur 22 ont un score d'ACT < 20, soit un contrôle insuffisant.

Dans le groupe sans diagnostic d'asthme, 94% des salariés ont rempli l'AQLQ. Tous leurs scores médians étaient significativement supérieurs à ceux du groupe avec diagnostic d'asthme ($P < 0,005$ pour tous les scores), indiquant une meilleure qualité de vie. De même, au sein du groupe avec diagnostic d'asthme, le score médian global était meilleur dans le groupe sans traitement que dans le groupe avec traitement (6,4 versus 5,2, $P = 0,007$).

Enfin, sur les 153 sujets ayant remplis le cahier de recueil, 16 ont été classés comme n'ayant probablement pas d'asthme. Ils n'auraient donc pas été invités à poursuivre le recueil pour la partie clinique. Cinquante-deux de ces 153 salariés ont été classés en suspicion d'ASRT, 31 en suspicion d'AP et 51 en suspicion d'AAT. Deux salariés n'ont pas pu être classés en AP ou en AAT, du fait d'un manque d'information, et ont été pris en compte à titre d'un ART pour les analyses, ce qui fait donc au total 84 suspicions d'ART.

Aucune différence statistiquement significative des différentes caractéristiques socio-démographiques et d'exposition professionnelle n'a pu être mise en évidence, entre

ASRT et ART d'une part, et AP et AAT d'autre part. Parmi les 106 salariés n'ayant pas connaissance d'un asthme, 90 ont été considérés comme asthmatiques par l'expertise.

H. Discussion

Même s'il n'a pas pu être mis en œuvre dans sa totalité, le protocole que nous avons écrit ici avait pour but de présenter une image générale des asthmes en relation avec le travail en France. Il couvrait donc de multiples aspects et conséquences des asthmes en relation avec le travail en France par une approche holistique :

- Un aspect clinique pour déterminer le diagnostic final ;
- Un aspect de santé publique pour évaluer la prévalence de l'asthme, de l'asthme professionnel et de l'asthme aggravé par le travail dans la population au travail ;
- Un aspect social pour l'évaluation des coûts tangibles (directs et indirects) et intangibles des asthmes en relation avec le travail.

Ainsi, pour monter ce protocole et développer les outils et les algorithmes nécessaires, un groupe de recherche multidisciplinaire a été mis en place, comprenant des épidémiologistes, des professionnels de santé au travail, des pneumologues et des économistes.

L'une des forces du protocole était le double recrutement :

- épidémiologique via les services de santé au travail ;
- clinique via les centres de consultation de pathologie professionnelle.

En effet, la plupart des cas d'asthme en relation avec le travail étudiés dans un protocole d'étude clinique sont des cas d'asthme professionnel, leur lien avec le travail étant généralement beaucoup plus facile et rapide à identifier, contrairement aux asthmes pré-existants aggravés par le travail. De plus, ces cas sont généralement liés à des allergènes standards tels que les farines, les persulfates, les isocyanates, etc., ce qui les rend plus faciles à identifier par les médecins du travail et les pneumologues.

Le premier produit de ce protocole est donc la multitude d'outils (questionnaires et algorithmes) développés pour les première et deuxième étapes du recueil de données (soit la partie épidémiologique).

Comme la première étape du recueil de données consistait en un recrutement systématique des salariés, chaque salarié effectuant une visite médicale dans un

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

service de santé au travail volontaire remplissait au moins le premier questionnaire (repérage), ce qui nous a permis de recueillir un certain nombre de données telles que :

- la profession ;
- la présence potentielle de symptômes d'asthme actif ;
- l'évolution des symptômes dans les périodes de congés.

Ces données nous permettaient déjà, même si le salarié ne donnait pas son accord pour participer à la suite du protocole, d'obtenir un minimum d'informations utiles pour estimer une prévalence de symptômes de type asthme dans une population active suivie en médecine du travail. L'étape de repérage permettait également d'inclure des sujets asthmatiques (en relation ou non avec le travail) qui n'auraient peut-être pas pu être détectés (ou pas aussi rapidement) sans le repérage. Ces sujets auront donc l'occasion de bénéficier d'une prise en charge adaptée.

Le questionnaire de repérage avait en plus l'avantage d'être court, donc rapide à remplir et facilement accepté et interprétable par les médecins du travail volontaires. D'après les retours de médecins du travail, ce questionnaire était aussi l'occasion d'aborder le sujet des symptômes respiratoires et en particulier d'asthme avec les salariés, ainsi que leur rythmicité potentielle avec le travail.

Les derniers résultats ont permis de mettre en évidence une forte prévalence de symptômes respiratoires évoquant un asthme actif, puisque 41% des salariés vus en visite médicale systématique déclarent avoir au moins l'un de ces symptômes. Parmi ceux-ci, près de 76% ne rapportent pas d'asthme et rapportent le plus fréquemment une amélioration ou disparition des symptômes en dehors des jours travaillés.

Parmi les salariés déclarant au moins un symptôme respiratoire dans les douze derniers mois, 153 ont retourné un cahier de recueil et un journal de DEP. Parmi ces 153 salariés, l'expertise des données a permis d'infirmer le diagnostic d'asthme pour 10 %, et d'écarter un lien avec le travail pour 34 %. Ainsi, 2/3 des salariés considérés asthmatiques après expertise n'avaient pas connaissance d'un asthme au moment de leur inclusion dans l'étude et du remplissage du cahier de recueil.

Le lien avec le travail est fortement suspecté pour les 55 % restants, se répartissant en 31 asthmes professionnels (37 %) et 51 asthmes aggravés (63 %). Aucune différence de caractéristiques socio-démographiques et d'exposition professionnelle entre ces 4 groupes n'a pu être mise en évidence.

La prévalence de l'asthme obtenue dans notre étude (9,6 %) est proche de celle obtenue dans l'étude de faisabilité du programme SentAsm [174], qui était de 11,1 %. C'est du même ordre de grandeur, sachant que la définition que nous avons utilisée (« cet asthme a-t-il été confirmé par un médecin ? ») est plus restrictive que dans SentAsm (« Avez-vous déjà eu de l'asthme ? »). La prévalence de la crise d'asthme dans les 12 derniers mois était la même (3,7 %). En revanche, la prévalence des symptômes est supérieure dans notre étude à celle observée dans SentAsm [10]: sifflements dans la poitrine (14,7 % versus 11,9 %), réveil avec une sensation de gêne respiratoire (13,6 % versus 10,2 %), réveil par une crise d'essoufflement (5,9 % versus 3,0 %), réveil par une quinte de toux (20,7 % versus 18,5 %).

Un autre produit de ce protocole, malheureusement non testé au final, était la proposition d'une procédure harmonisée pour le diagnostic différentiel d'asthme en relation avec le travail qui a l'avantage de permettre l'obtention de résultats reproductibles et comparables, d'un CCPP à l'autre notamment grâce à son adaptabilité aux moyens techniques disponibles dans les centres. Enfin, des outils mesurant les conséquences socio-économiques ont également été construits et devaient être testés dans le cadre de la partie clinique (une fois le diagnostic d'ART établi).

Les difficultés rencontrées lors de ce projet ont été nombreuses. En particulier, le recrutement des sujets du protocole ARPEIGE repose sur le volontariat des médecins du travail et l'envie des sujets de participer ou non.

Par exemple, les premiers contacts avec les médecins du travail ont été fait par voie postale, puisque nous n'avions pas d'autres coordonnées. Or, aucun médecin ne nous a recontactés directement suite à l'envoi du courrier postal. L'envoi de la présentation de l'étude par mail une fois l'adresse mail obtenue s'est avérée sensiblement plus efficace, même si des relances par mail puis téléphoniques ont souvent été

nécessaires avant d'obtenir une réponse. L'étape de prise de contact des médecins du travail a donc été extrêmement laborieuse et chronophage, bien plus que ce que nous avions prévu, que ce soit pour la recherche de coordonnées comme pour les relances par mail et par téléphone. Les médecins du travail ont des emplois du temps surchargés et, même si nous avons tenu à prendre en compte cette contrainte dans le protocole en proposant de choisir leur période de recrutement et de la limiter à deux semaines ou d'arrêter après avoir distribué 100 questionnaires de repérage ou 5 cahiers de recueil, beaucoup ne trouvent pas le temps de participer à l'étude. Il est donc parfois difficile de recruter 10 médecins du travail par CCPP participant.

De même pour les sujets ayant eu un cahier de recueil et un débitmètre et ayant laissé leurs coordonnées lors du remplissage du questionnaire de repérage, de nombreuses relances téléphoniques ou par mail ont été nécessaires. Et malgré toutes ces relances, seulement 10% des salariés ayant eu un cahier de recueil nous ont renvoyé celui-ci rempli. En particulier, lorsqu'un sujet ne semble pas particulièrement gêné par son (ses) symptôme(s) respiratoire(s) et a accepté de participer à la suite du protocole et de remplir le cahier de recueil et le débitmètre, il peut par la suite changer d'avis et décider de ne jamais le renvoyer. C'est particulièrement le cas pour des sujets qui trouvent finalement trop contraignant de réaliser la mesure du souffle. Il est également possible le sujet n'ait pas osé refuser de continuer l'étude devant le médecin du travail, mais n'a jamais trouvé la volonté de remplir le cahier de recueil. Au bout d'un certain nombre de relances, il était parfois proposé au sujet de ne pas remplir le journal de DEP, nous permettant ainsi de récupérer les données de toutes les autres questions du cahier de recueil.

De même, parmi les salariés qui ont réalisé les deux premières étapes du recueil de données (par la voie épidémiologique), seulement une partie ont été invités à prendre rendez-vous avec le CCPP de leur région. Ces salariés devant faire la démarche eux-mêmes et prendre sur leur temps de travail pour se déplacer en consultation (et ce probablement plusieurs fois afin de réaliser tous les examens nécessaires au diagnostic final), certains auraient probablement été découragés et auraient d'arrêter le protocole avant de se présenter au CCPP pour la partie clinique.

Par ailleurs, bien que le protocole ait été créé de telle sorte que la majorité de la population active soit représentée, certains secteurs professionnels tels que ceux des agriculteurs ou les artisans ne dépendent pas de la Sécurité Sociale et ne sont pas suivis par la médecine du travail ; les salariés de ces secteurs n'ont donc pas pu être inclus dans l'étude et ne sont donc pas représentés dans l'estimation de la prévalence des symptômes évoquant un asthme actif.

Pour limiter la charge de travail demandée aux médecins du travail lors de leur période de recueil, nous avons choisi d'administrer des auto-questionnaires et de ne pas leur demander de former le sujet à la mesure du souffle ni au remplissage du journal de DEP, qui est expliqué dans un tutoriel vidéo réalisé spécifiquement pour ARPEIGE. De même, pour limiter la contrainte demandée aux sujets lors du remplissage du journal de DEP, nous avons décidé de réduire la prise de mesure du souffle à une période de deux semaines, ce qui est très peu pour pouvoir évaluer correctement les courbes débit-volume et avoir un score OASYS fiable. Ainsi, même si les auto-questionnaires ont été créés de telle sorte que nous puissions recueillir les données le plus précisément possible, le classement (AP, AAT, ASRT pas d'asthme) des sujets de l'étude épidémiologique repose uniquement sur leur remplissage du questionnaire de repérage et du cahier de recueil ainsi que le journal de DEP réalisé sur deux semaines seulement. Il n'y a donc pas de diagnostic précis possible.

Enfin, d'après le rapport du consensus GINA [3], la sévérité de l'asthme doit être évaluée seulement après plusieurs mois de traitement contrôlé. Dans le protocole ARPEIGE, les sujets sont recrutés à différents stades de traitement, ce qui ne nous permet pas d'évaluer le niveau de sévérité de l'asthme exactement selon cette définition.

I. Conclusion

Différents outils épidémiologiques, cliniques et socio-économiques ont été développés lors de ce projet. Seuls les outils épidémiologiques ont pu être mis en œuvre, avec une étape de repérage facilement acceptée, ce qui n'a pas été le cas de la deuxième étape, qui demandait beaucoup plus d'investissement de la part des salariés.

Dans notre étude, nous observons qu'en visite de routine en médecine du travail, une part non négligeable de salariés déclare des symptômes respiratoires évoquant un asthme actif. Parmi ces salariés symptomatiques, ceux avec un diagnostic d'asthme rapportent plus de symptômes que ceux sans diagnostic. Cependant, ces derniers ont été expertisés pour la plupart comme asthmatiques. Parmi ceux-ci, une relation avec le travail a été suspectée pour une majorité d'entre eux.

Ces outils semblent donc montrer leur utilité pour un dépistage précoce des ART potentiels.

vii. Discussion et perspectives

Dans le premier chapitre de ma thèse, basé sur une revue de la littérature, on a vu que le diagnostic des ART constituait un véritable enjeu pour le praticien, compte-tenu du pronostic médical et socio-professionnel, puisque passer à côté d'un diagnostic maintient le sujet près de la source d'exposition et donc risque une aggravation des symptômes, tandis que conclure à tort à l'existence d'un d'ART risque d'entraîner un retrait inutile de l'exposition, ce qui nécessite parfois au sujet de quitter son travail.

J'ai ainsi évoqué les discussions relatives aux facteurs de risques des ART, et surtout aux procédures diagnostiques, dont les revues de Vandenplas *et al.*[99] et de Pralong et Cartier [98] mettent en évidence les différentes étapes nécessaires : la confirmation de l'asthme, l'établissement du lien entre l'asthme et l'activité professionnelle ainsi que l'identification de l'agent responsable.

Différents tests y sont passés en revue : la spirométrie, la recherche d'une HRBNS parfois répétée, les tests immunologiques (tests cutanés et dosages d'IgE), la surveillance de journaux de DEP, les marqueurs de l'inflammation (NO exhalé et taux d'éosinophiles), tests de provocation bronchiques spécifiques. Ainsi, Vandenplas et al. [99] détaillent pour chaque test et les avantages et les limites, ainsi que leur sensibilité, leur spécificité, leur valeur prédictive négative et positives publiées dans la littérature. Celles-ci sont parfois très différentes d'une étude à l'autre, ce qui rend le choix, et donc le diagnostic, parfois difficile en pratique.

Dans tous les cas, seule une combinaison de différents tests permet d'appréhender le diagnostic d'ART et l'identification de l'agent responsable.

La différenciation de l'AP et de l'AAT ajoute un défi supplémentaire au diagnostic. Ainsi, le diagnostic de l'AAT repose principalement sur la démonstration d'une relation entre l'apparition d'exacerbations et de mauvais contrôle pendant les périodes travaillées, combinée à l'exclusion du diagnostic d'AP [7].

La place des marqueurs de l'inflammation bronchique, comme la mesure du NO expiré, est particulièrement discutée dans la littérature scientifique. La mesure du FeNO est non invasive, simple, rapide et faisable chez pratiquement tous les sujets [175]. Cependant, les données actuelles montrent un degré de discordance important entre l'HRBNS et le FeNO, indiquant que ces indices reflètent différentes dimensions de l'asthme [175-179]. Le changement de niveaux de FeNO induit par l'exposition à des agents sensibilisants a été relativement bien investigué [180, 181], mais il existe encore très peu d'informations sur l'intérêt de l'évaluation des marqueurs de l'inflammation bronchique dans la prédiction du diagnostic d'ART par rapport au test de provocation bronchique spécifique [182, 183]. Sastre et al. [182] ont documenté une spécificité de 80% et une sensibilité de 60% pour un niveau de FeNO \geq 25 ppb. Beretta et al. [121] ont récemment publié une étude réalisée chez 240 sujets, dont 133 avec un test de provocation bronchique spécifique, et dans laquelle ils rapportent que 17 sur les 133 sujets (13%) avec test de provocation bronchique spécifique positifs avaient une HRBNS négative (test à l'histamine avec PC20 > 16 mg/mL). Cependant, huit parmi eux avaient un NO expiré \geq 25 ppb et/ou un taux d'éosinophiles dans l'expectoration supérieur à 2 %. Dans cette même étude, la combinaison HRBNS positive ou FeNO \geq 25 ppb augmente la sensibilité à 91 % mais fait chuter la spécificité à 29 %. Beretta et al.[121] concluent ainsi que, en fonction du risque de développement d'AP dans la population étudiée, la mesure de marqueurs de l'inflammation bronchique, comme le NO exhalé, peut aider à l'identification de sujets à risque de développer une réponse asthmatique lors d'une exposition à des agents professionnels suspects et devraient faire partie de l'investigation clinique avant d'exclure l'AP.

Au-delà des stratégies visant au diagnostic individuel, se pose également la question des stratégies diagnostiques utilisables en population professionnelle, notamment dans le cadre d'études épidémiologiques, avec en plus la difficulté de distinguer AP et AAT. Le dépistage et les programmes de surveillance d'ART ont aussi besoin d'être développés.

Dans plusieurs pays d'Europe, notamment la France, une importance particulière est accordée au suivi en médecine du travail et notamment à la visite de pré-embauche.

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

Détecter les sujets à risque d'ART lors de cette visite pour les métiers à risque ne permettrait pas d'exclure des salariés [141]. En effet, malgré le fait que de nombreuses variables déterminent le risque de développer des symptômes d'ART, les valeurs prédictives positives de ces facteurs de risque sont généralement trop faibles pour une prédiction efficace et donc pour exclure les individus à risque [66, 184], ce qui semble être particulièrement vrai dans le cas de l'atopie, très présente dans la population générale. Exclure les sujets atopiques de métiers qui impliquent une exposition à des agents à haut poids moléculaires pourraient réduire de façon dramatique le nombre de nouveaux employés potentiels et serait injustement discriminatoire [141].

En revanche, le repérage de ces individus à risque pourrait être particulièrement utile comme point de départ pour mettre en place des stratégies de surveillance [141]. Il existe peu d'études longitudinales permettant de mettre en évidence l'efficacité de ces tests de repérage, et la plupart des données sont issues de programmes de surveillance. Un taux plus élevé d'ART a été observé chez les salariés atopiques exposés à des allergènes à haut poids moléculaires comme les animaux de laboratoire ou la poussière de farine [185, 186].

L'analyse longitudinale de données épidémiologiques issues de la cohorte MIBAP d'apprentis coiffeurs, pâtisseries et boulangers, filières connues pour être à risque d'AP, nous a permis de nous intéresser aux marqueurs précoces de l'inflammation bronchique éosinophilique et leur lien avec l'atopie estimée ici par la polysensibilisation aux allergènes communs (tests cutanés à douze pneumoallergènes communs). Le lien de la polysensibilisation aux allergènes communs avec l'incidence d'ART n'a pas pu être mise en évidence, puisque les sujets inclus étaient volontairement non asthmatiques et au début de l'exposition professionnelle, et leur suivi n'a pas été suffisamment long pour développer un ART. Nous avons néanmoins mis en évidence [147] une association entre le degré de sensibilisation aux allergènes communs, et l'hyperréactivité bronchique ainsi que les niveaux de FeNO expiré, marqueur de l'inflammation bronchique. Ce dernier est plus élevé de 83% ($p < 0,01$) chez les sujets fortement sensibilisés et de 30% chez les sujets faiblement sensibilisés ($p < 0,01$) comparé au groupe des sujets non sensibilisés.

Ces résultats suggèrent ici que lors d'un repérage éventuel à l'embauche, la stratégie de surveillance adoptée pourrait s'adapter en fonction du degré de sensibilisation aux allergènes communs, et pas seulement en fonction de la présence ou l'absence de sensibilisation.

Pour les programmes de surveillance médicale des salariés, tout comme le dépistage, d'après l'avis de l'ERS [141], l'utilisation séquentielle de différents outils de repérage en suivant des algorithmes augmente la pertinence et l'efficacité de la détection des ART comparé à l'utilisation d'une méthode unique de dépistage. Quelques modèles de programmes de surveillance se développent, notamment d'ailleurs pour les salariés exposés aux agents à haut poids moléculaire basés sur des modèles diagnostiques développés pour prédire la probabilité de sensibilisation. En utilisant un outil de repérage, le modèle de prédiction basé sur un questionnaire permet une stratification du risque des salariés. Il devient ainsi possible de classer les salariés comme selon leur risque, pour ensuite les sélectionner ou les exclure pour l'étape suivante de l'évaluation.

La collecte des données de l'étude ARPEIGE, qui constitue le troisième chapitre de cette thèse, est dans une autre mesure construite sur un modèle de stratification, et concerne tous les salariés suivis par la médecine du travail, que le secteur soit connu comme à risque ou non. Pour cela, différents outils (questionnaires et algorithmes) ont été choisis et/ou développés, notamment un questionnaire de repérage d'asthmatiques potentiels en population de travail, puis des questionnaires relatifs au contrôle de l'asthme, à la qualité de vie, aux expositions et aux conséquences socio-économiques, ainsi qu'un suivi du DEP pendant les périodes de travail et en dehors. Ainsi, à chaque étape, un algorithme permettait de classer les salariés en fonction de la possibilité d'avoir un AP ou un AAT, et donc de leur demander de participer à l'étape suivante ou non.

Comme cette étude a été menée dans toute la population suivie par la médecine du travail, le questionnaire de repérage a permis de fournir des données relatives à la prévalence des symptômes évocateurs d'asthme en population au travail. Ainsi, la prévalence de la crise d'asthme dans les 12 derniers mois était de 3,7 %, et les prévalences des symptômes étaient les suivantes : sifflements dans la poitrine : 14,7

Contribution à l'amélioration des connaissances sur les asthmes en relation avec le travail

%, réveil avec une sensation de gêne respiratoire : 13,6 %, réveil par une crise d'essoufflement : 5,9 %, réveil par une quinte de toux 20,7 %. Par ailleurs, cet outil de repérage, basé en partie sur le questionnaire de l'ECRHS qui a fait ses preuves en population générale, s'est montré rapide et facile d'utilisation en population au travail, par l'intermédiaire des médecins du travail sur une période d'au moins deux semaines. L'algorithme utilisé était également simple et facile à repérer sur le questionnaire, et peu d'erreurs ont été commises par les médecins lors de la sélection ou de l'exclusion des salariés pour l'étape suivante.

En revanche, l'une des grosses difficultés de cette étude, illustrée par le peu de données issues des questionnaires avancés, est que peu de sujets repérés chez le médecin du travail acceptent de poursuivre les investigations, notamment avec la réalisation de journaux de DEP. En effet, sur 561 salariés qui se sont vu remettre les outils (questionnaires avancés et journal de DEP) pour la deuxième étape, seulement 153 les ont complétés et renvoyés. On peut envisager plusieurs raisons à ce faible taux de réponses. Tout d'abord, les salariés peu symptomatiques, se sentant faiblement concernés, pouvaient ne pas voir d'intérêt à s'investir dans une étape aussi laborieuse que le recueil du DEP sur deux semaines. Il est également envisageable que les salariés concernés aient peur des éventuelles conséquences professionnelles et donc économiques en fonction de leurs réponses aux questionnaires et de l'analyse de leur DEP. Par ailleurs, très peu de résultats publiés dont les protocoles ont été construits sur ce schéma existent dans la littérature, on peut donc s'interroger : a-t-elle été déjà tentée mais inefficace quant à la participation ?

Palo *et al.* [187] ont réalisé une étude de faisabilité du système Motorola Santé, dont l'objectif est d'étudier la prévalence de l'asthme et de la BPCO en population générale en France. L'étude pilote a eu lieu dans le 15^e arrondissement de Marseille, et le but était d'évaluer l'acceptabilité et la participation au dépistage via des tests spirométriques, selon qu'il ait lieu au domicile ou à l'hôpital. Sur les 483 sujets tirés au sort, seulement 98 ont accepté de faire les tests : 62 sur les 232 personnes du groupe « domicile » et 36 sur les 251 personnes du groupe « hôpital », soit un taux de non-réponse de 80%. Ils ont donc rencontré une difficulté pour le recrutement des sujets

similaire à celle que nous avons rencontrée pour le passage à la deuxième étape de notre protocole. Les auteurs avancent cependant l'hypothèse de la barrière de la langue pour le 15^e arrondissement de Marseille, et une relance rendue compliquée à cause du peu de sujets ayant donné leur numéro de téléphone, ce qui était parfois notre cas également.

Ainsi, à partir du moment où la mise en place d'études sur les maladies respiratoires chroniques nécessitent la réalisation de mesures, le taux d'acceptation aux études diminue, ce qui fait que la principale difficulté reste le recrutement des participants [187]. Même l'étape intermédiaire constituée d'autoquestionnaires à remplir à domicile et du journal de DEP, lui-même réduit à deux semaines, comme seul test n'a pas été un compromis suffisant pour faciliter la participation. Il semble donc aujourd'hui nécessaire de réfléchir à des stratégies qui permettent l'acceptation auprès des sujets de participer à des dépistages plus poussés que de simples questionnaires de repérage.

Les discussions dans la littérature scientifique autour des ART sont riches concernant la démarche diagnostique, avec notamment des études et des revues évaluant les sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative des différents outils diagnostiques.

Cependant il semble difficile de convaincre le sujet qui présente des symptômes, lors d'un repérage par exemple, à l'étape suivante du dépistage. Il reste donc un gros travail de réflexion pour trouver des stratégies qui permettrait de combler ce fossé, en particulier dans le cadre d'études épidémiologiques sur la prévalence d'ART, par exemple.

VIII. Références

1. *Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007.* J Allergy Clin Immunol, 2007. **120**(5 Suppl): p. S94-138.
2. *Asthma and COPD, Basic Mechanisms and Clinical Management.* 2nd edition ed. 2008. 896.
3. "Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary." E.D. Bateman, S.S. Hurd, P.J. Barnes, J. Bousquet, J.M. Drazen, J.M. FitzGerald, P. Gibson, K. Ohta, P. O'Byrne, S.E. Pedersen, E. Pizzichini, S.D. Sullivan, S.E. Wenzel and H.J. Zar. *Eur Respir J* 2008; **31**: 143-178. *Eur Respir J*, 2018. **51**(2).
4. Tarlo, S.M., et al., *Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement.* Chest, 2008. **134**(3 Suppl): p. 1S-41S.
5. Malo, J.L., M. Chan-Yeug, and D.I. Bernstein, *Asthma in the workplace.* Fourth Edition ed. 2013: CRC Press. 454.
6. Malo, J.L. and O. Vandenas, *Definitions and classification of work-related asthma.* *Immunol Allergy Clin North Am*, 2011. **31**(4): p. 645-62, v.
7. Henneberger, P.K., et al., *An official american thoracic society statement: work-exacerbated asthma.* *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. **184**(3): p. 368-78.
8. Munoz, X., et al., *Work-related asthma: diagnosis and prognosis of immunological occupational asthma and work-exacerbated asthma.* *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2014. **24**(6): p. 396-405.
9. *Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS).* *Eur Respir J*, 1996. **9**(4): p. 687-95.
10. Iwatsubo, Y., et al., *Surveillance de l'asthme en milieu professionnel par un réseau de médecins du travail volontaires. Synthèse des résultats de l'étude de faisabilité.* Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2012: p. 122 p.
11. Fishwick, D., et al., *Health surveillance for occupational asthma in the UK.* *Occup Med (Lond)*, 2016. **66**(5): p. 365-70.
12. Kim, J.L., et al., *Impact of occupational exposures on exacerbation of asthma: a population-based asthma cohort study.* *BMC Pulm Med*, 2016. **16**(1): p. 148.
13. Gautrin, D., et al., *Incidence and determinants of IgE-mediated sensitization in apprentices. A prospective study.* *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. **162**(4 Pt 1): p. 1222-8.
14. Gautrin, D., et al., *Natural history of sensitization, symptoms and occupational diseases in apprentices exposed to laboratory animals.* *Eur Respir J*, 2001. **17**(5): p. 904-8.
15. De Zotti, R. and M. Bovenzi, *Prospective study of work related respiratory symptoms in trainee bakers.* *Occup Environ Med*, 2000. **57**(1): p. 58-61.
16. Tossa, P., et al., *Early markers of airways inflammation and occupational asthma: rationale, study design and follow-up rates among bakery, pastry and hairdressing apprentices.* *BMC Public Health*, 2009. **9**: p. 113.
17. Tossa, P., et al., *Increase in exhaled nitric oxide is associated with bronchial hyperresponsiveness among apprentices.* *Am J Respir Crit Care Med*, 2010. **182**(6): p. 738-44.
18. Cullinan, P., et al., *Allergen and dust exposure as determinants of work-related symptoms and sensitization in a cohort of flour-exposed workers; a case-control analysis.* *Ann Occup Hyg*, 2001. **45**(2): p. 97-103.

19. Elliott, L., et al., *Progression of self-reported symptoms in laboratory animal allergy*. J Allergy Clin Immunol, 2005. **116**(1): p. 127-32.
20. *Statistiques nationales des accidents de travail, des accidents de trajets et des maladies professionnelles (année 2003)*. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, Paris, 2005.
21. Vandenplas, O., et al., [*The epidemiology of occupational asthma in Belgium*]. Rev Mal Respir, 2005. **22**(3): p. 421-30.
22. Lagier, F., A. Cartier, and J.L. Malo, [*Medico-legal statistics on occupational asthma in Quebec between 1986 and 1988*]. Rev Mal Respir, 1990. **7**(4): p. 337-41.
23. Baur, X., P. Degens, and K. Weber, *Occupational obstructive airway diseases in Germany*. Am J Ind Med, 1998. **33**(5): p. 454-62.
24. Toren, K., et al., *Adult-onset asthma and occupational exposures*. Scand J Work Environ Health, 1999. **25**(5): p. 430-5.
25. Karjalainen, A., et al., *Incidence of occupational asthma by occupation and industry in Finland*. Am J Ind Med, 2000. **37**(5): p. 451-8.
26. Vandenplas, O., K. Toren, and P.D. Blanc, *Health and socioeconomic impact of work-related asthma*. Eur Respir J, 2003. **22**(4): p. 689-97.
27. Ameille, J., et al., *Consequences of occupational asthma on employment and financial status: a follow-up study*. Eur Respir J, 1997. **10**(1): p. 55-8.
28. Malo, J.L., et al., [*The Quebec system of indemnification for occupational asthma. Description, efficacy, and costs*]. Rev Mal Respir, 1993. **10**(4): p. 313-23.
29. Matte, T.D., et al., *Surveillance of occupational asthma under the SENSOR model*. Chest, 1990. **98**(5 Suppl): p. 173S-178S.
30. Meredith, S.K., V.M. Taylor, and J.C. McDonald, *Occupational respiratory disease in the United Kingdom 1989: a report to the British Thoracic Society and the Society of Occupational Medicine by the SWORD project group*. Br J Ind Med, 1991. **48**(5): p. 292-8.
31. Gannon, P.F. and P.S. Burge, *A preliminary report of a surveillance scheme of occupational asthma in the West Midlands*. Br J Ind Med, 1991. **48**(9): p. 579-82.
32. Contreras, G.R., R. Rousseau, and M. Chan-Yeung, *Occupational respiratory diseases in British Columbia, Canada in 1991*. Occup Environ Med, 1994. **51**(10): p. 710-2.
33. Meredith, S. and H. Nordman, *Occupational asthma: measures of frequency from four countries*. Thorax, 1996. **51**(4): p. 435-40.
34. Reijula, K., et al., *Incidence of occupational asthma and persistent asthma in young adults has increased in Finland*. Chest, 1996. **110**(1): p. 58-61.
35. Rosenman, K.D., M.J. Reilly, and D.J. Kalinowski, *A state-based surveillance system for work-related asthma*. J Occup Environ Med, 1997. **39**(5): p. 415-25.
36. Provencher, S., F.P. Labreche, and L. De Guire, *Physician based surveillance system for occupational respiratory diseases: the experience of PROPULSE, Quebec, Canada*. Occup Environ Med, 1997. **54**(4): p. 272-6.
37. Bena, A., A. D'Errico, and D. Mirabelli, [*A system for the active surveillance of occupational bronchial asthma: the results of 2 years of activity of the PRiOR program*]. Med Lav, 1999. **90**(4): p. 556-71.
38. McDonald, J.C., H.L. Keynes, and S.K. Meredith, *Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989-97*. Occup Environ Med, 2000. **57**(12): p. 823-9.
39. Henneberger, P.K., et al., *An evaluation of the incidence of work-related asthma in the United States*. Int J Occup Environ Health, 1999. **5**(1): p. 1-8.

40. Reinisch, F., et al., *Physician reports of work-related asthma in California, 1993-1996*. Am J Ind Med, 2001. **39**(1): p. 72-83.
41. Esterhuizen, T.M., E. Hnizdo, and D. Rees, *Occurrence and causes of occupational asthma in South Africa--results from SORDSA's Occupational Asthma Registry, 1997-1999*. S Afr Med J, 2001. **91**(6): p. 509-13.
42. Elder, D., et al., *Surveillance of Australian workplace Based Respiratory Events (SABRE): notifications for the first 3.5 years and validation of occupational asthma cases*. Occup Med (Lond), 2004. **54**(6): p. 395-9.
43. Di Stefano, F., et al., *Occupational asthma in a highly industrialized region of UK: report from a local surveillance scheme*. Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2004. **36**(2): p. 56-62.
44. McDonald, J.C., et al., *Incidence by occupation and industry of acute work related respiratory diseases in the UK, 1992-2001*. Occup Environ Med, 2005. **62**(12): p. 836-42.
45. Keskinen, H., K. Alanko, and L. Saarinen, *Occupational asthma in Finland*. Clin Allergy, 1978. **8**(6): p. 569-79.
46. Ameille, J., et al., *Observatoire National des Asthmes Professionnels: Reported Incidence of occupational asthma in France, 1996-1999 : the ONAP programme*. Occup Environ Med, 2003. **60**: p. 136-41.
47. Kopferschmitt-Kubler, M.C., et al., *Occupational asthma in France: a 1-yr report of the Observatoire National des Asthmes Professionnels*. Eur Respir J, 2002. **19**: p. 84-9.
48. Walters, G.I., et al., *Twenty years of SHIELD: decreasing incidence of occupational asthma in the West Midlands, UK?* Occup Environ Med, 2015. **72**(4): p. 304-10.
49. Iwatsubo, Y., et al., *Observatoire National des Asthmes Professionnels II. Résultats 2008-2011*, S.-M.I.d.v. sanitaire, Editor. 2013. p. 6p.
50. Baker, E.L., *Sentinel Event Notification System for Occupational Risks (SENSOR): the concept*. Am J Public Health, 1989. **79 Suppl**: p. 18-20.
51. Matte, T.D., E.L. Baker, and P.A. Honchar, *The selection and definition of targeted work-related conditions for surveillance under SENSOR*. Am J Public Health, 1989. **79 Suppl**: p. 21-5.
52. Bakerly, N.D., et al., *Fifteen-year trends in occupational asthma: data from the Shield surveillance scheme*. Occup Med (Lond), 2008. **58**(3): p. 169-74.
53. Paris, C., et al., *Work-related asthma in France: recent trends for the period 2001-2009*. Occup Environ Med, 2012. **69**(6): p. 391-7.
54. Bessot, J.C., et al., *[Clinical aspects of occupational asthma]*. Rev Pneumol Clin, 1984. **40**(2): p. 109-19.
55. Karjalainen, A., et al., *Work is related to a substantial portion of adult-onset asthma incidence in the Finnish population*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(4): p. 565-8.
56. Vandenplas, O., *Occupational asthma: etiologies and risk factors*. Allergy Asthma Immunol Res, 2011. **3**(3): p. 157-67.
57. Kopferschmitt-Kubler, M.C., et al., *Occupational asthma in France: a 1-yr report of the observatoire National de Asthmes Professionnels project*. Eur Respir J, 2002. **19**(1): p. 84-9.
58. Ameille, J., et al., *Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99: the ONAP programme*. Occup Environ Med, 2003. **60**(2): p. 136-141.
59. Karjalainen, A., et al., *Exploration of asthma risk by occupation--extended analysis of an incidence study of the Finnish population*. Scand J Work Environ Health, 2002. **28**(1): p. 49-57.

60. Kennedy, S.M., et al., *Development of an asthma specific job exposure matrix and its application in the epidemiological study of genetics and environment in asthma (EGEA)*. *Occup Environ Med*, 2000. **57**(9): p. 635-41.
61. Le Moual, N., et al., *Update of an occupational asthma-specific job exposure matrix to assess exposure to 30 specific agents*. *Occup Environ Med*, 2018. **75**(7): p. 507-514.
62. Henneberger, P.K., *Work-exacerbated asthma*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2007. **7**(2): p. 146-51.
63. Johansson, S.G., et al., *A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force*. *Allergy*, 2001. **56**(9): p. 813-24.
64. Siracusa, A., M. Desrosiers, and A. Marabini, *Epidemiology of occupational rhinitis: prevalence, aetiology and determinants*. *Clin Exp Allergy*, 2000. **30**(11): p. 1519-34.
65. Nicholson, P.J., et al., *Concise guidance: diagnosis, management and prevention of occupational asthma*. *Clin Med (Lond)*, 2012. **12**(2): p. 156-9.
66. Nicholson, P.J., et al., *Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma*. *Occup Environ Med*, 2005. **62**(5): p. 290-9.
67. Burrows, B., et al., *Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens*. *N Engl J Med*, 1989. **320**(5): p. 271-7.
68. Sunyer, J., et al., *Risk factors for asthma in young adults. Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey*. *Eur Respir J*, 1997. **10**(11): p. 2490-4.
69. Barker, R.D., et al., *Risk factors for sensitisation and respiratory symptoms among workers exposed to acid anhydrides: a cohort study*. *Occup Environ Med*, 1998. **55**(10): p. 684-91.
70. Bernstein, D.I., et al., *Diisocyanate asthma and gene-environment interactions with IL4RA, CD-14, and IL-13 genes*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006. **97**(6): p. 800-6.
71. Pacheco, K., et al., *Association of Toll-like receptor 4 alleles with symptoms and sensitization to laboratory animals*. *J Allergy Clin Immunol*, 2008. **122**(5): p. 896-902 e4.
72. Rava, M., 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): p. 207-214.
73. Mapp, C.E., *What is the role of genetics in occupational asthma?* *Eur Respir J*, 2009. **33**(3): p. 459-60.
74. Leynaert, B., et al., *Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey*. *J Allergy Clin Immunol*, 1999. **104**(2 Pt 1): p. 301-4.
75. Boutet, K., et al., *Airway hyperresponsiveness and risk of chest symptoms in an occupational model*. *Thorax*, 2007. **62**(3): p. 260-4.
76. Shaaban, R., et al., *Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study*. *Lancet*, 2008. **372**(9643): p. 1049-57.
77. Moscato, G., et al., *EAACI consensus statement for investigation of work-related asthma in non-specialized centres*. *Allergy*, 2012. **67**(4): p. 491-501.
78. Vandenplas, O., et al., *Rhinitis in subjects with work-exacerbated asthma*. *Respir Med*, 2010. **104**(4): p. 497-503.
79. Gautrin, D., et al., *Long-term outcomes in a prospective cohort of apprentices exposed to high-molecular-weight agents*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. **177**(8): p. 871-9.
80. Gautrin, D., et al., *Host determinants for the development of allergy in apprentices exposed to laboratory animals*. *Eur Respir J*, 2002. **19**(1): p. 96-103.

81. White, G.E., et al., *Gender differences in work-related asthma: surveillance data from California, Massachusetts, Michigan, and New Jersey, 1993-2008*. J Asthma, 2014. **51**(7): p. 691-702.
82. Gautrin, D., et al., *Occupational asthma and allergy in snow crab processing in Newfoundland and Labrador*. Occup Environ Med, 2010. **67**(1): p. 17-23.
83. Howse, D., et al., *Gender and snow crab occupational asthma in Newfoundland and Labrador, Canada*. Environ Res, 2006. **101**(2): p. 163-74.
84. Jones, M.G., *Exposure-response in occupational allergy*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2008. **8**(2): p. 110-4.
85. Meredith, S.K., J. Bugler, and R.L. Clark, *Isocyanate exposure and occupational asthma: a case-referent study*. Occup Environ Med, 2000. **57**(12): p. 830-6.
86. Pronk, A., et al., *Respiratory symptoms, sensitization, and exposure response relationships in spray painters exposed to isocyanates*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **176**(11): p. 1090-7.
87. Baur, X., *I are we closer to developing threshold limit values for allergens in the workplace?* Ann Allergy Asthma Immunol, 2003. **90**(5 Suppl 2): p. 11-8.
88. Heederik, D. and R. Houba, *An exploratory quantitative risk assessment for high molecular weight sensitizers: wheat flour*. Ann Occup Hyg, 2001. **45**(3): p. 175-85.
89. Jeal, H., et al., *Modified Th2 responses at high-dose exposures to allergen: using an occupational model*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **174**(1): p. 21-5.
90. Matsui, E.C., et al., *Mouse allergen-specific immunoglobulin G4 and risk of mouse skin test sensitivity*. Clin Exp Allergy, 2006. **36**(8): p. 1097-103.
91. Hur, G.Y., et al., *Prevalence of work-related symptoms and serum-specific antibodies to wheat flour in exposed workers in the bakery industry*. Respir Med, 2008. **102**(4): p. 548-55.
92. Cullinan, P., et al., *Allergen exposure, atopy and smoking as determinants of allergy to rats in a cohort of laboratory employees*. Eur Respir J, 1999. **13**(5): p. 1139-43.
93. Vandenplas, O., et al., *Prepolymers of hexamethylene diisocyanate as a cause of occupational asthma*. J Allergy Clin Immunol, 1993. **91**(4): p. 850-61.
94. Bello, D., et al., *Skin exposure to isocyanates: reasons for concern*. Environ Health Perspect, 2007. **115**(3): p. 328-35.
95. Badar, S., et al., *Occupational Asthma: Contribution of Smoking and Hereditary Effects*. Iran J Public Health, 2016. **45**(7): p. 956-7.
96. Walters, G.I., et al., *Understanding health beliefs and behaviour in workers with suspected occupational asthma*. Respir Med, 2015. **109**(3): p. 379-88.
97. Herin, F., et al., *A 38-year-old hairdresser with irritant-associated vocal cord dysfunction*. Int J Tuberc Lung Dis, 2012. **16**(1): p. 138-9.
98. Pralong, J.A. and A. Cartier, *Review of Diagnostic Challenges in Occupational Asthma*. Curr Allergy Asthma Rep, 2017. **17**(1): p. 1.
99. Vandenplas, O., H. Suojalehto, and P. Cullinan, *Diagnosing occupational asthma*. Clin Exp Allergy, 2017. **47**(1): p. 6-18.
100. Thaon, I., J. Corriger, and E. Penven, *Actualités en allergologie respiratoire professionnelle*. Revue française d'allergologie, 2018(58): p. 179-181.
101. Vandenplas, O., et al., *Occupational asthma in symptomatic workers exposed to natural rubber latex: evaluation of diagnostic procedures*. J Allergy Clin Immunol, 2001. **107**(3): p. 542-7.
102. Vandenplas, O., et al., *What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma?* Eur Respir J, 2005. **26**(6): p. 1056-63.

103. Malo, J.L., et al., *Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma?* Am Rev Respir Dis, 1991. **143**(3): p. 528-32.
104. Tarlo, S.M., et al., *A workers' compensation claim population for occupational asthma. Comparison of subgroups.* Chest, 1995. **107**(3): p. 634-41.
105. Pralong, J.A., et al., *Screening for occupational asthma by using a self-administered questionnaire in a clinical setting.* J Occup Environ Med, 2013. **55**(5): p. 527-31.
106. Bernstein, J.A., *Material safety data sheets: are they reliable in identifying human hazards?* J Allergy Clin Immunol, 2002. **110**(1): p. 35-8.
107. Vandenplas, O., et al., *Increase in non-specific bronchial hyperresponsiveness as an early marker of bronchial response to occupational agents during specific inhalation challenges.* Thorax, 1996. **51**(5): p. 472-8.
108. Pralong, J.A., et al., *Predictive value of nonspecific bronchial responsiveness in occupational asthma.* J Allergy Clin Immunol, 2016. **137**(2): p. 412-6.
109. Walters, G.I., et al., *Normal nonspecific bronchial reactivity excludes occupational asthma?* J Allergy Clin Immunol, 2016. **138**(4): p. 1238-1239.
110. Baur, X., et al., *Guidelines for the management of work-related asthma.* Eur Respir J, 2012. **39**(3): p. 529-45.
111. Sander, I., et al., *Comparison of wheat and rye flour skin prick test solutions for diagnosis of baker's asthma.* Allergy, 2004. **59**(1): p. 95-8.
112. van Kampen, V., et al., *EAACI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies.* Allergy, 2013. **68**(5): p. 580-4.
113. Raulf, M., S. Quirce, and O. Vandenplas, *Addressing Molecular Diagnosis of Occupational Allergies.* Curr Allergy Asthma Rep, 2018. **18**(1): p. 6.
114. Beach, J. and H. Hoffman, *An Oasys for occupational asthma.* CMAJ, 2003. **169**(3): p. 189; author reply 189-90.
115. Gannon, P.F., et al., *Development of OASYS-2: a system for the analysis of serial measurement of peak expiratory flow in workers with suspected occupational asthma.* Thorax, 1996. **51**(5): p. 484-9.
116. Burge, P.S., et al., *Do laboratory challenge tests for occupational asthma represent what happens in the workplace?* Eur Respir J, 2018. **51**(6).
117. Tarlo, S.M. and I. Broder, *Outcome of assessments for occupational asthma.* Chest, 1991. **100**(2): p. 329-35.
118. Cote, J., S. Kennedy, and M. Chan-Yeung, *Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma.* J Allergy Clin Immunol, 1990. **85**(3): p. 592-8.
119. Girard, F., et al., *An effective strategy for diagnosing occupational asthma: use of induced sputum.* Am J Respir Crit Care Med, 2004. **170**(8): p. 845-50.
120. Perrin, B., et al., *Occupational asthma: validity of monitoring of peak expiratory flow rates and non-allergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenge.* Eur Respir J, 1992. **5**(1): p. 40-8.
121. Beretta, C., et al., *Assessment of eosinophilic airway inflammation as a contribution to the diagnosis of occupational asthma.* Allergy, 2018. **73**(1): p. 206-213.
122. Beach, J., et al., *A systematic review of the diagnosis of occupational asthma.* Chest, 2007. **131**(2): p. 569-78.
123. Tarlo, S.M., *Update on work-exacerbated asthma.* Int J Occup Med Environ Health, 2016. **29**(3): p. 369-74.
124. Chiry, S., et al., *Comparison of peak expiratory flow variability between workers with work-exacerbated asthma and occupational asthma.* Chest, 2007. **132**(2): p. 483-8.

125. Lemiere, C., et al., *Work-exacerbated asthma and occupational asthma: do they really differ?* J Allergy Clin Immunol, 2013. **131**(3): p. 704-10.
126. Talini, D., et al., *Work-related asthma in a sample of subjects with established asthma.* Respir Med, 2017. **130**: p. 85-91.
127. McCoy, K., et al., *Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma.* J Allergy Clin Immunol, 2006. **118**(6): p. 1226-33.
128. Schatz, M., et al., *The relationship of asthma impairment determined by psychometric tools to future asthma exacerbations.* Chest, 2012. **141**(1): p. 66-72.
129. Nathan, R.A., et al., *Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control.* J Allergy Clin Immunol, 2004. **113**(1): p. 59-65.
130. Reddel, H.K., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice.* Am J Respir Crit Care Med, 2009. **180**(1): p. 59-99.
131. Chung, K.F., et al., *International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma.* Eur Respir J, 2014. **43**(2): p. 343-73.
132. Wong, A., et al., *Asthma control and productivity loss in those with work-related asthma: A population-based study.* J Asthma, 2017. **54**(5): p. 537-542.
133. Dodd, K.E. and J.M. Mazurek, *Asthma medication use among adults with current asthma by work-related asthma status, Asthma Call-back Survey, 29 states, 2012-2013.* J Asthma, 2018. **55**(4): p. 364-372.
134. Ayres, J.G., et al., *Costs of occupational asthma in the UK.* Thorax, 2011. **66**(2): p. 128-33.
135. de Groene, G.J., et al., *Workplace interventions for treatment of occupational asthma.* Cochrane Database Syst Rev, 2011(5): p. CD006308.
136. Vandenplas, O., *Socioeconomic impact of work-related asthma.* Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2008. **8**(4): p. 395-400.
137. Lipszyc, J.C., et al., *Evaluation of the efficacy of a web-based work-related asthma educational tool.* J Asthma, 2016. **53**(10): p. 1071-5.
138. Demange, V., et al., *Associations of airway inflammation and responsiveness markers in non asthmatic subjects at start of apprenticeship.* BMC Pulm Med, 2010. **10**: p. 37.
139. Acouetey, D.S., et al., *Genetic predictors of inflammation in the risk of occupational asthma in young apprentices.* Ann Allergy Asthma Immunol, 2013. **110**(6): p. 423-428 e5.
140. Demange, V., et al., *Do airway inflammation and airway responsiveness markers at the start of apprenticeship predict their evolution during initial training? A longitudinal study among apprentice bakers, pastry makers and hairdressers.* BMC Pulm Med, 2018. **18**(1): p. 113.
141. Wilken, D., et al., *What are the benefits of medical screening and surveillance?* Eur Respir Rev, 2012. **21**(124): p. 105-11.
142. Marinho, S., et al., *Quantification of atopy, lung function and airway hypersensitivity in adults.* Clin Transl Allergy, 2011. **1**(1): p. 16.
143. Marinho, S., et al., *Quantification of atopy and the probability of rhinitis in preschool children: a population-based birth cohort study.* Allergy, 2007. **62**(12): p. 1379-86.
144. Craig, T.J., et al., *Aeroallergen sensitization correlates with PC(20) and exhaled nitric oxide in subjects with mild-to-moderate asthma.* J Allergy Clin Immunol, 2008. **121**(3): p. 671-7.
145. Nogalo, B., et al., *Normal variation of bronchial reactivity in nonasthmatics is associated with the level of mite-specific IgE.* J Asthma, 2008. **45**(4): p. 273-7.

146. Scott, M., et al., *Influence of atopy and asthma on exhaled nitric oxide in an unselected birth cohort study*. Thorax, 2010. **65**(3): p. 258-62.
147. Wild, P., et al., *FeNO levels increase with degree of sensitisation in apprentices at risk of occupational asthma*. Int J Tuberc Lung Dis, 2017. **21**(11): p. 1194-1200.
148. *Standardization of Spirometry, 1994 Update*. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**(3): p. 1107-36.
149. Quanjer, P.H., et al., *Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society*. Eur Respir J Suppl, 1993. **16**: p. 5-40.
150. Hilding, A.C., *Simple method for collecting near-normal human nasal secretion*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1972. **81**(3): p. 422-3.
151. StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, T.S.L.
152. Bousquet, J., et al., *Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens*. Allergy, 2012. **67**(1): p. 18-24.
153. Crockcroft, D.W., K.Y. Murdock, and B.A. Berscheid, *Relationship between atopy and bronchial responsiveness to histamine in a random population*. Ann Allergy, 1984. **53**(1): p. 26-9.
154. Peat, J.K., et al., *Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian schoolchildren. III. Effect of exposure to environmental allergens*. Clin Allergy, 1987. **17**(4): p. 291-300.
155. Backer, V., et al., *Atopy and bronchial responsiveness in random population sample of 527 children and adolescents*. Ann Allergy, 1992. **69**(2): p. 116-22.
156. Burrows, B., et al., *Relations of bronchial responsiveness to allergy skin test reactivity, lung function, respiratory symptoms, and diagnoses in thirteen-year-old New Zealand children*. J Allergy Clin Immunol, 1995. **95**(2): p. 548-56.
157. Helenius, I.J., et al., *Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: Atopy and sport event as risk factors*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1998. **101**(5): p. 646-652.
158. Moscato, G., et al., *Occupational asthma and occupational rhinitis in hairdressers*. Chest, 2005. **128**(5): p. 3590-8.
159. Pearce, N., J. Pekkanen, and R. Beasley, *How much asthma is really attributable to atopy?* Thorax, 1999. **54**(3): p. 268-72.
160. Mevel, H., et al., *Assessment of work-related asthma prevalence, control and severity: protocol of a field study*. BMC Public Health, 2016. **16**(1): p. 1164.
161. Burney, P.G., et al., *The European Community Respiratory Health Survey*. Eur Respir J, 1994. **7**(5): p. 954-60.
162. Delclos, G.L., et al., *Validation of an asthma questionnaire for use in healthcare workers*. Occup Environ Med, 2006. **63**(3): p. 173-9.
163. Juniper, E.F., et al., *Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials*. Thorax, 1992. **47**(2): p. 76-83.
164. Heinzerling, L., et al., *The skin prick test - European standards*. Clin Transl Allergy, 2013. **3**(1): p. 3.
165. Anees, W., et al., *Effect of peak expiratory flow data quantity on diagnostic sensitivity and specificity in occupational asthma*. Eur Respir J, 2004. **23**(5): p. 730-4.
166. Miller, M.R., et al., *Standardisation of spirometry*. Eur Respir J, 2005. **26**(2): p. 319-38.

167. Crapo, R.O., et al., *Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999.* Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**(1): p. 309-29.
168. Vandenas, O., et al., *Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement.* Eur Respir J, 2014. **43**(6): p. 1573-87.
169. Djukanovic, R., et al., *Standardised methodology of sputum induction and processing.* Eur Respir J Suppl, 2002. **37**: p. 1s-2s.
170. American Thoracic, S. and S. European Respiratory, *ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005.* Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(8): p. 912-30.
171. Boulet, L.P., et al., *Canadian Asthma Consensus Report, 1999. Canadian Asthma Consensus Group.* CMAJ, 1999. **161**(11 Suppl): p. S1-61.
172. Burge, C.B., et al., *Diagnosis of occupational asthma from time point differences in serial PEF measurements.* Thorax, 2009. **64**(12): p. 1032-6.
173. Moore, V.C., et al., *A new diagnostic score for occupational asthma: the area between the curves (ABC score) of peak expiratory flow on days at and away from work.* Chest, 2009. **135**(2): p. 307-314.
174. Rivière, S., et al., *Projet SentASM : étude pilote de surveillance de l'asthme chez des travailleurs salariés dans deux régions françaises en 2007-2008.*, B.é. hebdomadaire., Editor. 2013.
175. Bjermer, L., et al., *Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases.* Respir Med, 2014. **108**(6): p. 830-41.
176. Lemiere, C., et al., *Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic phenotypes.* J Allergy Clin Immunol, 2006. **118**(5): p. 1033-9.
177. Hastie, A.T., et al., *Biomarker surrogates do not accurately predict sputum eosinophil and neutrophil percentages in asthmatic subjects.* J Allergy Clin Immunol, 2013. **132**(1): p. 72-80.
178. Korevaar, D.A., et al., *Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis.* Lancet Respir Med, 2015. **3**(4): p. 290-300.
179. Nickels, A.S. and K.G. Lim, *Evaluation of exhaled nitric oxide's ability to predict methacholine challenge in adults with nonobstructive spirometry.* Ann Allergy Asthma Immunol, 2016. **117**(4): p. 365-369 e1.
180. Quirce, S., et al., *Noninvasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings.* Allergy, 2010. **65**(4): p. 445-58.
181. Lemiere, C., et al., *Occupational asthma phenotypes identified by increased fractional exhaled nitric oxide after exposure to causal agents.* J Allergy Clin Immunol, 2014. **134**(5): p. 1063-7.
182. Sastre, J., et al., *Changes in exhaled nitric oxide after inhalation challenge with occupational agents.* J Investig Allergol Clin Immunol, 2013. **23**(6): p. 421-7.
183. Malo, J.L., et al., *Association of bronchial reactivity to occupational agents with methacholine reactivity, sputum cells and immunoglobulin E-mediated reactivity.* Clin Exp Allergy, 2011. **41**(4): p. 497-504.
184. Cullinan, P., S. Tarlo, and B. Nemery, *The prevention of occupational asthma.* Eur Respir J, 2003. **22**(5): p. 853-60.

185. Venables, K.M., et al., *Laboratory animal allergy in a pharmaceutical company*. Br J Ind Med, 1988. **45**(10): p. 660-6.
186. Baur, X., P.O. Degens, and I. Sander, *Baker's asthma: still among the most frequent occupational respiratory disorders*. J Allergy Clin Immunol, 1998. **102**(6 Pt 1): p. 984-97.
187. Palot, A., D. Charpin, and I. Groupe, II, *[The feasibility of screening for COPD and asthma in the general population]*. Rev Mal Respir, 2016. **33**(1): p. 25-31.

IX. Annexes

IX.	ANNEXES	162
1.	<i>Annexe 1 : Article FeNO</i>	<i>164</i>
2.	<i>Annexe 2 : 1^{er} Avis CCTIRS.....</i>	<i>173</i>
3.	<i>Annexe 3 : 2^e Avis CCTIRS.....</i>	<i>175</i>
4.	<i>Annexe 4 : Autorisation de la CNIL.....</i>	<i>177</i>
5.	<i>Annexe 5 : Article Arpeige.....</i>	<i>179</i>
6.	<i>Annexe 6 : Mail de contact pour les CCPP</i>	<i>189</i>
7.	<i>Annexe 7 : Présentation de l'étude aux médecins du travail.....</i>	<i>190</i>
8.	<i>Annexe 8 : Note parue dans RST.....</i>	<i>192</i>
9.	<i>Annexe 9 : Mode opératoire détaillé</i>	<i>194</i>
10.	<i>Annexe 10 : Mode opératoire schématisé</i>	<i>197</i>
11.	<i>Annexe 11 : Checklist</i>	<i>198</i>
12.	<i>Annexe 12 : Repérage</i>	<i>199</i>
13.	<i>Annexe 13 : Lettre d'information pour le repérage</i>	<i>201</i>
14.	<i>Annexe 14 : Lettre information accompagnant le cahier de recueil.....</i>	<i>203</i>
15.	<i>Annexe 15 : Cahier de recueil.....</i>	<i>205</i>
16.	<i>Annexe 16 : Questionnaire médico-économique</i>	<i>237</i>
17.	<i>Annexe 17 : Lettre d'information accompagnant le questionnaire médico-économique</i> <i>240</i>	
18.	<i>Annexe 18 : Carnet de suivi médico-économique</i>	<i>241</i>
19.	<i>Annexe 19 : Algorithme décisionnel classement a priori.....</i>	<i>252</i>
20.	<i>Annexe 20 : Traitement automatique des courriers</i>	<i>254</i>

1. Annexe 1 : Article FeNO

INT J TUBERC LUNG DIS 21(11):1194–1200
 © 2017 The Union
<http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.16.0758>

FeNO levels increase with degree of sensitisation in apprentices at risk of occupational asthma

P. Wild,* H. Mével,* E. Penven,[†] D. Zmirou-Navier,^{‡§} A. Barbaud,[¶] A. Bohadana,[#] C. Paris^{†§}

*Institut National de Recherche et de Sécurité, Vandoeuvre-lès-Nancy, [†]Occupational Diseases Department, Nancy University Hospital, Nancy, [‡]Department of Environmental and Occupational Health, Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique, Rennes, [§]Lorraine University Medical School, Nancy, [¶]Dermatology and Allergy Department, Tenon Hospital, Paris, France; [#]Respiratory Research Unit, Pulmonary Institute, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel

SUMMARY

BACKGROUND: Atopy has emerged as a major determinant of airway inflammation.

OBJECTIVE: To examine whether early markers of occupational asthma increase with degree of sensitisation.

METHOD: This study was a prospective follow-up study of apprentices in baking, pastry-cooking and hairdressing during their 2-year apprenticeship. Four visits were conducted to administer a standardised questionnaire, a methacholine challenge test to assess bronchial hyperresponsiveness (BHR) and to measure fractional exhaled nitric oxide (FeNO). Degree of sensitisation was estimated based on the number of positive skin prick tests (SPTs) for 12 common allergens. Mixed-effect models were applied to examine the association between the degree of sensitisation and FeNO levels, BHR and

eosinophilic status (more than 3% of cells in nasal lavage fluid).

RESULTS: Of the 441 apprentices who agreed to take part in the study, 417 had at least one SPT session providing usable results. Degree of sensitisation was related to BHR and FeNO levels. Compared to non-sensitised subjects, FeNO levels were 83% higher ($P < 0.01$) in highly sensitised subjects and 30% higher ($P < 0.01$) in weakly sensitised subjects. However, the degree of sensitisation was not predictive of the evolution of these markers.

CONCLUSION: Degree of sensitisation is related to early markers of airway inflammation.

KEY WORDS: sensitisation; atopy; eosinophilic inflammation markers; bronchial hyperresponsiveness; occupational epidemiology

OCCUPATIONAL ASTHMA (OA) is the most frequently reported work-related lung disease in industrialised countries.¹ Bronchial hyperresponsiveness (BHR) has been shown in several circumstances to be predictive of OA.² Eosinophil count in nasal lavage and fractional concentration of exhaled nitric oxide (FeNO)³ are both higher in subjects with OA or BHR. The FeNO test is characterised by good reproducibility,⁴ and is validated as a non-invasive surrogate marker of eosinophilic airway inflammation.⁵ Although the added value of FeNO in diagnosing OA remains controversial,^{6,7} increased levels of FeNO have been repeatedly observed in occupationally exposed populations,^{8,9} and increases in FeNO have been shown to be predictive of BHR in our study population of baking, pastry making and hairdressing apprentices.¹⁰ However, FeNO depends on a number of modifying factors, in particular atopic status.¹¹

Studies in adults have revealed that atopy is one of the most important risk factors for the development

of OA and occupational rhinitis, especially when these diseases are immunoglobulin E (IgE) mediated.¹² 'Atopy' is a term used to describe a familial or personal tendency to develop allergen-specific IgE on exposure to environmental allergens, a constitutional trait¹³ that is commonly considered a qualitative trait. Only a few studies have considered this trait as possibly quantitative, and shown that it is related to wheezing and reduced lung function.^{14–17}

In the present paper, sensitisation to common pneumoallergens measured using the skin prick test (SPT) is used as a surrogate of atopy.^{18,19} We hypothesised that the number of common allergens to which a subject is sensitised differentially predicts the appearance of early markers of airway inflammation (FeNO levels and eosinophilic cells in nasal lavage), development of BHR and sensitisation to specific occupational agents. We examined these hypotheses in a cohort of non-asthmatic apprentices in occupations at risk of OA (baking, pastry making

Correspondence to: Pascal Wild, Direction Scientifique, Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), Rue du Morvan, CS 60027, 54519 Vandoeuvre Les Nancy Cedex, France. e-mail: pascal.wild@inrs.fr

Article submitted 10 October 2016. Final version accepted 15 July 2017.

and hairdressing) followed throughout their 2-year apprenticeship period.

METHODS

An in-depth methodological description of the study design has been provided elsewhere.²⁰ Briefly, the study comprised prospective follow-up of apprentice bakers, pastry makers and hairdressers over their 2-year apprenticeship period. Subjects who reported previous exposure to substances known to induce OA or who suffered from physician-diagnosed asthma were excluded.

The study was approved by the local ethics committee, and the apprentices (or parents of underage trainees) gave their written consent. An initial inclusion examination (visit 1 [V1]) was undertaken within 3 months of the start of each apprentice training programme, and three follow-up examinations were performed 6 (V2), 12 (V3) and 15 (V4) months after V1.

Questionnaires and clinical examination

Symptoms were assessed at each examination using a standardised questionnaire covering demographic information, known past and current allergies, past respiratory diseases and symptoms and a detailed passive and active smoking history.²¹

FeNO and BHR

FeNO concentrations were measured using the NIOX[®] chemiluminescence analyzer (Aerocrine AB, Solna, Sweden) in compliance with American Thoracic Society/European Respiratory Society recommendations,³ and was expressed in parts per billion (ppb). BHR was assessed using an abbreviated methacholine challenge test (MCT) with three cumulative successive doses (0.5, 3.0 and 8.0 μ mole). A linear two-point dose-response slope (DRS) in %/ μ mole was then calculated, as described in a previous paper.²² DRS values were normalised as $NDRS = 1/(\text{slope} + 2.5)$.¹⁰ BHR and FeNO levels were measured at each examination.

Eosinophil count in nasal lavage fluid

Hilding's method was applied to perform nasal lavage.³ The absolute number of cells was counted and the percentage of eosinophils was calculated from this number. Subjects were considered as eosinophilic if the eosinophil count exceeded 3%.

Skin prick tests and sensitisation status

Sensitisation to common pneumoallergens and to workplace-specific allergens was assessed using SPT performed on the forearm at V1 and V4. Sensitisation status was assessed with a standard battery of 12 common allergens (Stallergènes, Antony, France) including acarians, animal danders, storage mites,

pollens and moulds (Table 1). Bakers and pastry makers were submitted to SPT for six specific occupational allergens (Stallergènes France): wheat, rye, oat and barley flours, alpha amylase and baker's yeast. As persulfate salts are the major agents involved in OA,²³ apprentice hairdressers were tested with a 1% solution of ammonium persulfates prepared daily by the pharmacological laboratory of the clinical trials centre at the local university hospital. A 10% histamine solution was used as a positive control and a phenolated 4‰ isotonic solution as a negative control. The largest wheal diameter was assessed after 20 min. An SPT was considered positive if the wheal diameter was 3 mm larger than that of the negative control. Degree of sensitisation was defined based on the number of positive reactions to common, i.e., non-specific, allergens. The maximum number of positive SPT between V1 and V4 was selected if the subject took part in two SPT sessions. Subjects were then classified into three groups: no positive SPT = non-sensitised, 1–2 positive SPT = weakly sensitised, ≥ 3 positive SPT = highly sensitised.

Statistical analyses

FeNO measurements expressed in ppb were log-transformed. Longitudinal models with subject-specific random intercepts were applied to assess changes in log-transformed FeNO, NDRS levels and eosinophils during follow-up as a function of the degree of sensitisation at an independent variable. As these statistical models are specific to longitudinal data, any difference between two time points will only be based on subjects providing data for both. All models included terms for examination, training track and sex. With regard to FeNO, the model was further adjusted for subject height and smoking status.¹¹ As the population was uniform with respect to age, this was never taken into account. The main outcomes of these models were the main effects and interactions of sensitisation, training track and visit.

We performed the same analyses based on allergen families (mites, pollens, animal danders and moulds) to account for possible cross-sensitisation. Subjects were then classified according to the number of allergen families to which they were sensitised: none, 1–2 families and 3–4 families.

RESULTS

Of the 441 apprentices who agreed to take part in the study, 417 had at least one SPT session that gave usable results. Table 1 shows the characteristics of this population at inclusion and during follow-up. Overall, the number of positive SPTs for common allergens stayed constant between V1 and V4 (Table 2). The number of subjects newly sensitised at V4 was

Table 1 Population characteristics

	Bakers n (%)	Pastry makers n (%)	Hairdressers n (%)
Subjects, n	150	106	161
Male	141 (94.0)	84 (79.3)	12 (7.5)
Female	9 (6.0)	22 (20.8)	149 (92.6)
Age at start of training programme, years, mean \pm SD	16.9 \pm 1.4	16.8 \pm 1.2	17 \pm 1.5
Methacholine tests per subject, n, mean \pm SD	3.1 \pm 0.99	3.3 \pm 0.8	3.4 \pm 0.7
DRS at inclusion, %/ μ mole methacholine, mean \pm SD	1.45 \pm 5.13	1.06 \pm 2.22	0.97 \pm 1.20
FeNO measurements per subject, n, mean \pm SD	3.1 \pm 0.96	3.2 \pm 0.9	3.3 \pm 0.8
FeNO measurements at inclusion, ppb, mean \pm SD	21.0 \pm 23.1	19.8 \pm 17.3	15.5 \pm 15.0
Nasal lavage per subject, n, mean \pm SD	2.9 \pm 1.17	3.0 \pm 1.2	3.3 \pm 0.8
Number of lavages with eosinophils >3% at inclusion	16 (12)	16 (17)	15 (10)
SPT sessions per subject, n, mean \pm SD	1.5 \pm 0.5	1.6 \pm 0.4	1.7 \pm 0.5
SPT positive response to common allergens			
Any common allergen	59 (39.3)	45 (42.5)	51 (31.7)
<i>Dermatophagoides farinae</i>	35 (23.33)	29 (27.36)	24 (14.91)
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	47 (31.33)	30 (28.30)	32 (19.88)
12 grass pollens	28 (18.67)	19 (17.92)	30 (18.63)
Cat	19 (12.67)	13 (12.26)	8 (4.97)
Dog	10 (6.67)	5 (4.72)	3 (1.86)
Storage mites	8 (5.33)	1 (0.94)	4 (2.48)
4 cereal pollens (corn, wheat, barley, oat)	27 (18)	17 (16.04)	23 (14.29)
Herbaceous pollens	7 (4.67)	2 (1.89)	5 (3.11)
Tree pollens	5 (3.33)	2 (1.89)	8 (4.97)
<i>Betulaea</i> pollens (alder, birch, hornbeam, hazel tree)	11 (7.33)	8 (7.55)	9 (5.59)
<i>Alternaria tenuis</i>	7 (4.67)	7 (6.60)	7 (4.35)
<i>Aspergillus</i> mix	2 (1.33)	1 (0.94)	3 (1.86)
Degree of sensitisation (number of positive responses)*			
Non-sensitised (no positive response to common allergens)	91 (60.7)	61 (57.6)	110 (68.3)
Weakly sensitised (1 or 2 positive response/s to common allergens)	27 (18)	22 (20.8)	31 (19.3)
Highly sensitised (>2 positive responses to common allergens)	32 (21.3)	23 (21.7)	20 (12.4)

* Maximum number of positive SPTs between examination 1 and examination 4 in the 250 subjects who took part in two SPT sessions. SD = standard deviation; FeNO = fractional exhaled nitric oxide; DRS = dose-response slope; SPT = skin prick test.

close to the number of subjects whose V1 sensitisation had disappeared at V4.

Table 3 compares sensitisation with workplace-specific allergens at V1 and V4. Among bakers and pastry makers, highly sensitised subjects seemed more likely to be sensitised to bakery-specific allergens than non-sensitised subjects at either V1 or V4. However, irrespective of the training track, there was no relationship between sensitisation status and new sensitisation to occupational allergens at V4. In particular, the apparent difference between highly sensitised bakers and pastry makers was not significant.

The Figure presents predicted values per examination and sensitisation status based on mixed-effect

Table 2 Sensitisation to common allergens at V1 and V4 in subjects who took part in both SPT sessions (n = 250)

	Bakers (n = 81) n (%)	Pastry makers (n = 64) n (%)	Hairdressers (n = 105) n (%)	Total (n = 250) n (%)
0-0*	48 (59.3)	37 (57.8)	68 (64.8)	153 (61.2)
1-0	4 (4.9)	3 (4.7)	2 (2.1)	9 (3.6)
1-1	25 (30.9)	21 (32.8)	27 (25.7)	73 (29.2)
0-1	4 (4.9)	3 (4.7)	8 (7.6)	15 (6.0)

* 0-0 = no sensitisation at both SPT sessions; 1-1 = sensitisation at both SPT sessions; 1-0 = sensitisation at V1 but not at V4; 0-1 = new sensitisation at V4. V = visit; SPT = skin prick test.

regression models for the main clinical outcomes including examination x sensitisation status interactions. No interaction was significant, except for FeNO (upper left graph). The evolution by exami-

Table 3 Sensitisation to workplace-specific allergens at V1 and V4 according to the degree of sensitisation to common allergens in subjects who took part in both SPT sessions (n = 250)

	Bakers (n = 81) n (%)	Pastry makers (n = 64) n (%)	Hairdressers (n = 105) n (%)	Total (n = 250) n (%)
Non-sensitised				
0-0*	46 (96)	36 (97)	64 (94)	146 (95)
1-1	0	0	1 (1)	1 (1)
1-0	0	0	0	0
0-1	2 (4)	1 (3)	3 (5)	6 (4)
Total	48 (100)	37 (100)	68 (100)	153 (100)
Weakly sensitised				
0-0	15 (88)	15 (100)	21 (100)	51 (96)
1-1	0	0	0	0
1-0	1 (6)	0	0	1 (2)
0-1	1 (6)	0	0	1 (2)
Total	17 (100)	15 (100)	21 (100)	53 (100)
Highly sensitised				
0-0	7 (44)	10 (83)	14 (88)	31 (70)
1-1	5 (31)	2 (17)	2 (12)	9 (20)
1-0	1 (6)	0	0	1 (3)
0-1	3 (19)	0	0	3 (7)
Total	16 (100)	12 (100)	16 (100)	44 (100)

* 0-0 = no sensitisation at both SPT sessions; 1-1 = sensitisation at both SPT sessions; 1-0 = sensitisation at V1 but not at V4; 0-1 = new sensitisation at V4. V = visit; SPT = skin prick test.

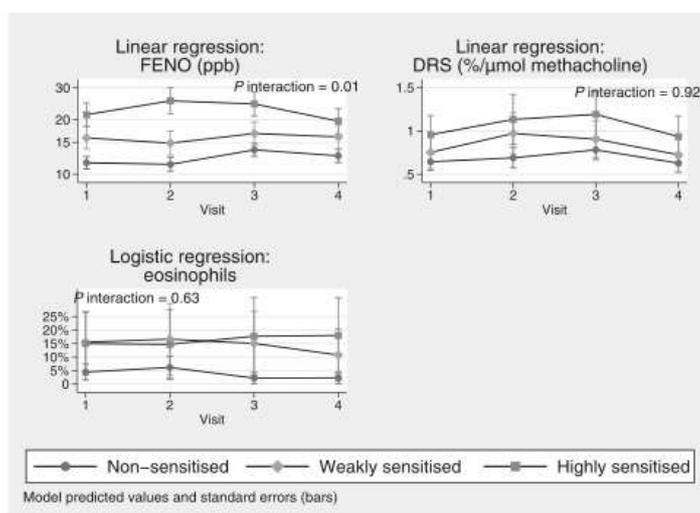


Figure Model of predicted values of FeNO, DRS from the methacholine challenge test and eosinophilic status according to examination and degree of sensitisation to common allergens. FeNO = fractional exhaled nitric oxide; ppb = parts per billion; DRS = dose-response slopes.

nation of FeNO levels differed significantly with respect to degree of sensitisation (test for interaction $P = 0.01$): the FeNO values increased significantly between V1 and V2 among highly sensitised subjects, although they seemed to decrease at V3 and V4.

Table 4 presents the results of the analyses, ignoring these interactions. Overall FeNO concentration increased with degree of sensitisation, and the pairwise comparisons of the three groups were all highly statistically significant ($P < 0.001$). The same feature was observed for the DRS from the methacholine challenge test, although pair-wise comparisons between weakly sensitised and non-sensitised cases and between highly sensitised and non-sensitised cases were just above the 5% significance level. Positive eosinophilic status (eosinophils in nasal fluid $>3\%$) was more frequent among the highly sensitised ($P < 0.001$) and among the weakly sensitised ($P <$

0.001) than among the non-sensitised; however, no difference between the highly sensitised and the weakly sensitised was found ($P = 0.69$).

Similar results and trends were observed using SPT data from V1 only. In particular, FeNO levels remained significantly different when comparing sensitisation status (highly sensitised vs. non-sensitised, $P < 0.001$ /weakly sensitised vs. non-sensitised, $P < 0.001$ /highly sensitised vs. weakly sensitised, $P = 0.001$, data not shown).

Table 5 shows these outcomes as a function of training track and its interaction with the degree of sensitisation. FeNO concentrations increased significantly with the degree of sensitisation, and its interaction with training track is borderline significant on the whole ($P = 0.07$). The increase in FeNO in the highly sensitised was significantly more marked in bakers and pastry makers than in hairdressers ($P = 0.02$).

Table 4 Results of the mixed-effect regression model for FeNO, NDRS from the methacholine challenge test and presence of eosinophils* according to degree of sensitisation

	Weakly sensitised vs. non-sensitised		Highly sensitised vs. non-sensitised		Highly sensitised vs. weakly sensitised
	Coefficient (95%CI)	P value	Coefficient (95%CI)	P value	P value
log FeNO*	0.26 (0.13 to 0.40)	<0.001	0.60 (0.46 to 0.74)	<0.001	<0.001
NDRS [†]	0.014 (-0.001 to 0.028)	0.066	0.032 (0.017 to 0.047)	<0.001	0.052
More than 3% eosinophils [‡]	1.36 (0.79 to 1.94)	<0.001	1.49 (0.90 to 2.01)	<0.001	0.689

* Linear mixed-effect model of log-transformed FeNO, adjusted for training track, sex, height, examination and smoking status.
[†] Linear mixed effect model of the NDRS from the methacholine challenge test adjusted for training track, sex and examination.
[‡] Logistic mixed-effect model of the presence of $>3\%$ eosinophils adjusted for training track and examination.
 FeNO = fractional exhaled nitric oxide; NDRS = normalised dose-response slopes; CI = confidence interval.

Table 5 Results of the mixed-effect linear regression model for FeNO and NDRS from the methacholine challenge test according to training track and degree of sensitisation

	log FeNO: mixed-effect linear regression model*		NDRS: mixed-effect linear regression model†	
	Exponentiated coefficient (95%CI)	P value	Coefficient (95%CI)	P value
Training track: bakers and pastry makers vs. hairdressers	1.14 (0.94 to 1.39)	0.17	0.005 (-0.02 to 0.03)	0.64
Degree of sensitisation				
Weakly sensitised vs. non-sensitised	1.23 (0.99 to 1.53)	0.06	-0.01 (-0.04 to 0.01)	0.23
Highly sensitised vs. non-sensitised	1.42 (1.10 to 1.83)	<0.01	-0.01 (-0.04 to 0.02)	0.47
Global test		0.01		0.43
Training track × degree of sensitisation interaction				
Baker and pastry maker vs. hairdressers × weakly sensitised	1.09 (0.83 to 1.44)	0.52	0.000 (-0.03 to 0.03)	0.98
Baker and pastry maker vs. hairdressers × highly sensitised	1.44 (1.06 to 1.95)	0.02	-0.03 (-0.06 to 0.001)	0.06
Global test for interaction		0.07		0.15

* Adjusted for examination ($P < 0.001$), sex ($P = 0.27$), height ($P = 0.008$) and smoking status ($P < 0.001$).

† Adjusted for examination ($P = 0.003$) and sex ($P = 0.97$).

FeNO = fractional exhaled nitric oxide; NDRS = normalised dose-response slopes; CI = confidence interval.

Interaction between training track and degree of sensitisation on DRS values was not significant ($P = 0.15$). However, degree of sensitisation tended to have more effect among bakers and pastry makers than among hairdressers ($P = 0.06$). There was no interaction ($P = 0.78$) between training track and degree of sensitisation on eosinophilic status (data not shown).

The three-way interaction between degree of sensitisation, training track and examination was marginally significant for FeNO ($P = 0.06$; Appendix*) but not for NDRS ($P = 0.75$).

DISCUSSION

Degree of sensitisation, defined as the number of positive SPTs for common allergens, is related to BHR and markers of bronchial eosinophilic inflammation in a cohort of young and initially asymptomatic apprentices at risk of OA. However, the degree of sensitisation is not found to be predictive of variations in these markers. Moreover, the difference in FeNO levels between highly sensitised and non-sensitised participants is significantly higher among bakers and pastry makers than among hairdressers.

The relationship between BHR and the number of SPTs positive for common allergens was reported to be significant in five, albeit cross-sectional, studies.^{24–28} Three^{25–27} were conducted in children and two^{24,28} in young adults, but none in an occupational setting.

In the present paper, the clearest relationship with degree of sensitisation was obtained in the case of FeNO levels which, to our knowledge, has only been reported once, in a recent paper by Scott et al.²⁹ in a non-occupational population. It must be stressed that while the sensitisation profile affects FeNO levels,

eosinophilic status and BHR, it does not seem to affect their variations in time. However, this result holds only for our relatively short follow-up, and longer prospective studies are required to confirm our findings. It should be noted that a recent study with a longer follow-up of apprentices appears to be in line with our findings.³⁰

Finally, the effect of high sensitisation on FeNO levels is significantly greater among bakers and pastry makers than among hairdressers. This is consistent with the fact that bakers and pastry makers are exposed to flour dust, which is known to cause IgE-mediated OA, whereas the immunological mechanisms of OA are still not fully understood for hairdressers.²³ This supports the hypothesis that the type of allergen to which the individual is sensitised and the number of skin reactions to common allergens are factors that may interact to increase the risk of BHR or bronchial eosinophilic inflammation.²⁵ The slight differences between bakers and pastry makers might be due to greater exposure in bakers.³¹

These results should be interpreted in the light of the strengths and weaknesses of our study. Although not all subjects had two SPTs, we showed that the SPT data remained the same at V1 and V4 for most subjects. This suggests that SPTs positive to common allergens remained constant over a 15-month period and can therefore be considered a valid, repeatable method for assessing degree of sensitisation.

Not all the allergens used for SPT belonged to today's standard battery of allergens,³² and our study is therefore not reproducible. However, our main finding is the existence of a relationship between the degree of sensitisation and airway inflammation. We hypothesise that this remains valid irrespective of the battery of allergens used.

At present, there is no standard method of quantifying sensitisation to common allergens.³³ It

* The appendix is available in the online version of this article, at <http://www.ingentaconnect.com/content/ijuatld/ijtd/2017/00000021/00000011/art00017>

could be argued that quantifying sensitisation according to the number of SPTs positive for common allergens may underestimate the sensitisation status of subjects who react strongly, but only to a few allergens. We believe that expressing sensitisation profiles in terms of the number of different allergens to which one is sensitised is more relevant. Similar results were obtained using the sum of total wheal sizes (data not shown).

In line with the European Academy of Allergy and Clinical Immunology position paper,² we found sensitisation to workplace-specific allergens to be related to sensitisation to common allergens among subjects with at least three positive reactions to common allergens. However, the number of sensitised subjects was very low, and we could not find any link between new sensitisation to occupational allergens and sensitisation to common allergens. For hairdressers, this might also be due to a relatively low concentration of persulfates. Given the lack of standardisation of the extracts used, our results for occupational allergens should be interpreted with caution. The procedures required to obtain consent from the volunteer apprentices and/or their parents meant that 85% of the subjects could not be initially examined before 3 months after the start of the training programme. This would explain why some subjects (mostly the highly sensitised) were already sensitised to occupational allergens at the first SPT session, although the time required to acquire sensitisation to occupational allergens, particularly to high-molecular-weight allergens, is longer than 3 months.³⁴

A major strength of this study is the sample of a non-asthmatic, exposed population. The relationships uncovered were therefore not due to pre-existing asthmatic conditions, which could be the case in cross-sectional studies. Our findings thus support the hypothesis that BHR and eosinophilic status in fact precede potential occurrence of asthma symptoms.

CONCLUSION

Our findings give support to the idea that testing sensitisation to common allergens in workers subject to early exposure to agents known to cause OA could help detect those who are at greater risk of developing OA, especially when exposed to IgE-mediated allergens.

Acknowledgements

The original study was performed with grants from the French Ministry of Labour, *Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail*, Maisons-Alfort (contract RD-2003-04; 2002 Health and Occupation call for proposal); the regional Social Security office (*Caisse Régionale d'Assurance Maladie du Nord-Est*), the Lorraine Region, Troyes; the French National Research Agency, *Agence Nationale de la Recherche*, Paris (grant

05 9 75/ ANR 05 SEST 021-01) and Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), Vandoeuvre-Les-Nancy. The Soufflet Group, Nogent-sur-Seine, and L'Oréal, Clichy, France, also provided financial support. The present paper and the work, on which it was based, were part of the doctoral work of H Mével, which was funded by INRS.

Conflicts of interest: none declared.

References

- Jeebhay M F, Quirce S. Occupational asthma in the developing and industrialised world: a review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 122–133.
- Moscato G, Pala G, Boillat M A, et al. EAAACI position paper: prevention of work-related respiratory allergies among pre-apprentices or apprentices and young workers. *Allergy* 2011; 66: 1164–1173.
- Hilding A C. Simple method for collecting near-normal human nasal secretion. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1972; 81: 422–423.
- Bohadana A, Michaely J P, Teculescu D, Wild P. Reproducibility of exhaled nitric oxide in smokers and non-smokers: relevance for longitudinal studies. *BMC Pulm Med* 2008; 8: 4.
- ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912–930.
- 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; 134: 1063–1067.
- Jolly A T, Klees J E, Pacheco K A, et al. Work-related asthma. *J Occup Environ Med* 2015; 57: e121–129.
- Jonaid B S, Pronk A, Doekes G, Heederik D. Exhaled nitric oxide in spray painters exposed to isocyanates: effect modification by atopy and smoking. *Occup Environ Med* 2014; 71: 415–422.
- Demange V, Bohadana A, Massin N, Wild P. Exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness in workers: a preliminary study in lifeguards. *BMC Pulm Med* 2009; 9: 53.
- Tossa P, Paris C, Zmirou-Navier D, et al. Increase in exhaled nitric oxide is associated with bronchial hyperresponsiveness among apprentices. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 738–744.
- Travers J, Marsh S, Aldington S, et al. Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 238–242.
- Vandenplas O. Occupational asthma: etiologies and risk factors. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3: 157–167.
- Johansson S G, Hourihane J O, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAAACI position statement from the EAAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813–824.
- Marinho S, Simpson A, Soderstrom L, Woodcock A, Ahlstedt S, Custovic A. Quantification of atopy and the probability of rhinitis in preschool children: a population-based birth cohort study. *Allergy* 2007; 62: 1379–1386.
- Craig T J, King T S, Lemanske R F Jr, et al. Aeroallergen sensitization correlates with PC(20) and exhaled nitric oxide in subjects with mild-to-moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 671–677.
- Marinho S, Simpson A, Marsden P, Smith J A, Custovic A. Quantification of atopy, lung function and airway hypersensitivity in adults. *Clin Transl Allergy* 2011; 1: 16.
- Nogalo B, Miric M, Maloca I, Turkalj M, Plavec D. Normal variation of bronchial reactivity in nonasthmatics is associated with the level of mite-specific IgE. *J Asthma* 2008; 45: 273–277.
- Dreborg S. Skin testing. The safety of skin tests and the information obtained from using different methods and concentrations of allergen. *Allergy* 1993; 48: 473–475.

- 19 Host A, Andrae S, Charkin S, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003; 58: 559–569.
- 20 Tossa P, Bohadana A, Demange V, et al. Early markers of airways inflammation and occupational asthma: rationale, study design and follow-up rates among bakery, pastry and hairdressing apprentices. *BMC Public Health* 2009; 9: 113.
- 21 Minette A. Questionnaire of the European Community for Coal and Steel (ECSC) on respiratory symptoms. 1987—updating of the 1962 and 1967 questionnaires for studying chronic bronchitis and emphysema. *Eur Respir J* 1989; 2: 165–177.
- 22 Kennedy S M, Chan-Yeung M, Teschke K, Karlen B. Change in airway responsiveness among apprentices exposed to metalworking fluids. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 87–93.
- 23 Moscato G, Pignatti P, Yacoub M R, Romano C, Spezia S, Perfetti L. Occupational asthma and occupational rhinitis in hairdressers. *Chest* 2005; 128: 3590–3598.
- 24 Crockcroft D W, Murdock K Y, Berscheid B A. Relationship between atopy and bronchial responsiveness to histamine in a random population. *Ann Allergy* 1984; 53: 26–29.
- 25 Peat J K, Britton W J, Salome C M, Woolcock A J. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian schoolchildren. III. Effect of exposure to environmental allergens. *Clin Allergy* 1987; 17: 291–300.
- 26 Backer V, Ulrik C S, Hansen K K, Laursen E M, Dirksen A, Bach-Mortensen N. Atopy and bronchial responsiveness in random population sample of 527 children and adolescents. *Ann Allergy* 1992; 69: 116–122.
- 27 Burrows B, Sears M R, Flannery E M, Herbison G P, Holdaway M D. Relations of bronchial responsiveness to allergy skin test reactivity, lung function, respiratory symptoms, and diagnoses in thirteen-year-old New Zealand children. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 548–556.
- 28 Helenius I J, Tikkanen H O, Sarna S, Haahtela T. Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: atopy and sport event as risk factors. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 646–652.
- 29 Scott M, Raza A, Karmaus W, et al. Influence of atopy and asthma on exhaled nitric oxide in an unselected birth cohort study. *Thorax* 2010; 65: 258–262.
- 30 Remen T, Acouetey D S, Paris C, et al. Early incidence of occupational asthma is not accelerated by atopy in the bakery/pastry and hairdressing sectors. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 973–981.
- 31 Mounier-Geyssant E, Barthelemy J F, Mouchot L, Paris C, Zmirou-Navier D. Exposure of bakery and pastry apprentices to airborne flour dust using PM2.5 and PM10 personal samplers. *BMC Public Health* 2007; 7: 311.
- 32 Bousquet J, Heinzlering L, Bachert C, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012; 67: 18–24.
- 33 Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 54: 268–272.
- 34 Gautrin D, Ghezzi H, Infante-Rivard C, Malo J L. Natural history of sensitization, symptoms and occupational diseases in apprentices exposed to laboratory animals. *Eur Respir J* 2001; 17: 904–908.

APPENDIX

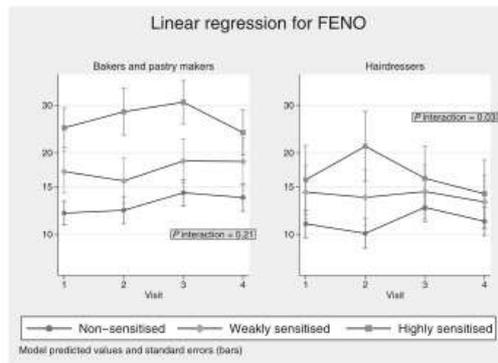


Figure A Predicted values of FeNO by visit, degree of sensitisation and training track.

RESUME

CONTEXTE : L'atopie est reconnue comme un des déterminants majeurs de l'inflammation bronchique.

OBJECTIF : Examiner si des marqueurs précoces de l'asthme professionnel augmentent avec le degré de sensibilisation.

MÉTHODES : Cette étude était fondée sur une étude prospective d'apprentis boulangers, pâtisseries et coiffeurs pendant leurs 2 ans d'apprentissage. Ce suivi a inclus quatre visites avec un questionnaire standardisé, un test de provocation bronchique (BRH) à la méthacholine et la mesure de l'oxyde nitrique exhalé (FeNO). Le degré de sensibilisation a été évalué par le nombre de prick test cutanés positifs (SPT) pour 12 allergènes communs. Des modèles mixtes ont été utilisés pour examiner l'association entre le degré de

sensibilisation d'une part et les niveaux de FeNO, le BRH et le statut éosinophilique ($>3\%$ des cellules d'un liquide de lavage nasal) d'autre part.

RÉSULTATS : Sur les 441 apprentis qui ont accepté de participer, 417 avaient au moins un SPT utilisable. Le degré de sensibilisation était lié au BRH et aux niveaux de FeNO. Ce dernier était plus élevé de 83% ($P < 0,01$) chez les sujets fortement sensibilisés et de 30% chez les sujets faiblement sensibilisés ($P < 0,01$) comparé au groupe des sujets non-sensibilisés. Cependant le degré de sensibilisation n'était pas prédictif de l'évolution de ces marqueurs.

CONCLUSION : Le degré de sensibilisation est lié aux marqueurs précoces de l'inflammation bronchique.

RESUMEN

MARCO DE REFERENCIA: La atopía ha surgido como un determinante mayor de la inflamación de las vías respiratorias.

OBJETIVO: Investigar si los marcadores tempranos del asma profesional aumentan en función del grado de sensibilización.

MÉTODO: El estudio se fundamentó en un seguimiento prospectivo de los aprendices en panadería, pastelería o peluquería durante los 2 años de su período de aprendizaje. Se realizaron cuatro consultas, que incluían un cuestionario normalizado, una prueba de provocación con metacolina a fin de examinar la hiperreactividad bronquial (BRH) y mediciones de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO). El grado de sensibilización se evaluó según el número de resultados positivos a las pruebas cutáneas por punción (SPT) para 12 alérgenos frecuentes. Se aplicó un modelo de efectos fijos a fin de examinar la asociación entre el grado de

sensibilización y las concentraciones de FeNO, la BHR y el estado eosinofílico (más de 3% de las células en el líquido del lavado nasal).

RESULTADOS: Aceptaron participar en el estudio 441 aprendices, de los cuales 417 presentaron por lo menos una sesión de SPT con resultados utilizables. El grado de sensibilización se relacionó con la BHR y la concentración de FeNO. En comparación con las personas no sensibilizadas, la concentración de FeNO fue 83% más alta en las personas altamente sensibilizadas ($P < 0,01$) y 30% más alta en las personas con una baja sensibilización ($P < 0,01$). Sin embargo, el grado de sensibilización no permitió pronosticar la evolución de estos marcadores.

CONCLUSIÓN: El grado de sensibilización guarda relación con los marcadores tempranos de inflamación de las vías respiratorias.

2. Annexe 2 : 1^{er} Avis CCTIRS

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE

Direction générale pour la recherche et l'innovation

Paris, le 12 février 2014

Comité Consultatif sur le traitement de l'information
en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS)
1, rue Descartes - 75231 Paris Cedex 05

Tél : 01 55 55 87 82
Mel : michele.quillemot@recherche.gouv.fr
DGR1 lettre chrono n°MG/CP/2014.137 – Recommandée avec AR
Votre Réf. : L.EE/040/VD/JGD

Dossier CCTIRS n° 14.074 (à rappeler dans toute correspondance)

Madame,

Conformément aux dispositions de la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994, vous avez adressé au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, un projet de traitement automatisé de données nominatives relatif à une étude intitulée : « Allergies Respiratoires Professionnelles Et Interactions Gènes-Environnement (ARPEIGE) ».

Après examen, le Comité consultatif a réservé son avis sur votre projet. En effet, le Comité a émis les réserves suivantes :

Avis de l'expert 1 :

- La lettre d'information doit notifier assez vite le droit de refus de participer à la cohorte et le droit de retrait à tout moment, sans conséquence sur la qualité des soins ou la relation avec le médecin ou, ici, la condition professionnelle ; il est à remarquer que le fait de donner le nom de l'entreprise et sa localisation est une information indirectement identifiante qui doit donc être sortie du CRF pour figurer avec les données identifiantes dans la base de données indépendante prévue dans le protocole ; il serait alors utile de définir un code pour les entreprises.
- Les termes « anonyme », « anonymat » sont inexacts puisqu'une correspondance existe quelque part qui permet de remonter à l'identité. Il est préférable de notifier que les données sont « rendues confidentielles par un codage sans mention des noms et prénoms » ou « codées sans mention des noms et prénoms » ; le comité souhaite la correction des documents concernés (lettre d'information).
- La lettre d'information précise les droits d'accès et de rectification relatifs à la loi « Informatique et Libertés », mais doit aussi rappeler le droit de retrait ou d'opposition, là encore sans conséquence sur la qualité des soins et la relation avec le médecin.
- La lettre d'information doit notifier le droit d'être informé des résultats globaux de l'étude.
- Le protocole présenté, les lettres d'information et les questionnaires associés sont cohérents avec l'approche épidémiologique et cliniques mais ne comportent aucune approche de nature génétique ce qui met le titre de l'étude en porte-à-faux avec son contenu réel : il convient donc de donner un titre en cohérence avec le contenu de cette étude.
- La banque ou collection qui doit être faite à cette occasion ne constitue d'ailleurs pas une recherche en tant que telle ; sa constitution doit évidemment recevoir l'accord d'un CPP et être déclarée au ministère de la recherche et le recueil de sang en vue de cela doit faire l'objet d'un consentement éclairé signé des patients volontaires, à la fois pour la banque et pour les différents types d'investigations génétiques pouvant être faits à partir de celle-ci. Tout protocole de recherche et d'investigations génétiques à partir de cette banque demandera, dans les textes actuels, un avis du CCTIRS et une autorisation de la CNIL.

Madame Valérie DEMANGE
INRS
Département Epidémiologie en Entreprise
1 rue du Morvan - CS 60027
54511 VANDOEUVRE Les NANCY

Copie à : Monsieur Wilfried STRAUSS
INRS - Direction
1 rue du Morvan - CS 60027
54519 VANDOEUVRE Les NANCY

<http://www.recherche.gouv.fr>

.../...



2- (CGTIRS n° 14074)

Avis de l'expert 2 :

Dans les documents d'informations, il convient de remplacer la notion d'anonymat par celle de confidentialité avec codage des informations ne faisant pas apparaître l'identité de la personne.

Enfin, un volet médico-économique est évoqué dans le dossier impliquant la soumission de questionnaires spécifiques aux patients du groupe ART. Ces questionnaires ne sont pas fournis dans le dossier et les personnes ne sont pas informées de ce volet. Cela supposerait donc, lors de la mise en œuvre de ce volet, la délivrance d'une nouvelle information aux salariés concernés et une nouvelle demande d'avis au comité avec la lettre d'information et les questionnaires dédiés.

Le Comité vous prie de tenir compte de ces observations pour le retour de votre dossier. Celui-ci comportera une lettre d'accompagnement précisant les modifications apportées ou non au dossier.

Toute modification apportée doit être **présentée dans la lettre d'envoi et surlignée dans le nouveau protocole (un dossier complet doit être constitué à nouveau).**

Dans l'attente des **trois exemplaires** de votre nouveau dossier revu en ce sens, je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de mes salutations les meilleures.

Jean-Louis SERRE
Président du Comité consultatif

3. Annexe 3 : 2^e Avis CCTIRS

Secrétariat d'Etat
à l'Enseignement supérieur et à la recherche

Direction générale de la recherche et de l'innovation

Direction générale
de la recherche
et de l'innovation

Paris le 16 avril 2014

Comité Consultatif pour
le Traitement de l'Information en
matière de Recherche dans le
domaine de la Santé

DSRI CCTIRS n°MGUD/14.323
Fax : 01 55 56 88 60
Mél:secrétariat.ccin@recherche.gouv.fr

1 rue Descartes
75231 Paris Cedex 05

Recommandé avec AR
Dossier n°14.074bis
(à rappeler dans toute correspondance)

Madame,

Conformément aux dispositions de la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994, vous avez adressé au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, un projet de traitement automatisé de données nominatives relatif à une étude intitulée : «Sévérité et contrôle des asthmes en milieu de travail.».

Après réexamen de votre dossier, le Comité consultatif a émis l'avis ci-joint. Il appelle par ailleurs votre attention sur le fait que toute modification ultérieure du projet que vous lui avez soumis doit être portée à sa connaissance, par courrier postal incluant un dossier unique où les éléments anciens figurent en «**barrés** » et les éléments nouveaux sont **surlignés**.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de mes salutations les meilleures.

Michèle Guillemot
Secrétaire générale du Comité

Madame Valérie DEMANGE
INRS
Département Epidémiologie en Entreprise
1 rue du Morvan – CS 60027
54511 VANDOEUVRE-LES-NANCY

Copie : Monsieur Wilfrid STRAUSS (INRS – Direction)

<http://www.recherche.gouv.fr>



Secrétariat d'Etat
à l'Enseignement supérieur et à la recherche
Direction générale de la recherche et de l'innovation

**Comité consultatif sur le traitement de l'information
en matière de recherche dans le domaine de la santé**

Dossier n° 14.074bis

Intitulé de la demande : Sévérité et contrôle des asthmes en milieu de travail.

Demandeur : INRS
Monsieur Wilfrid STRAUSS
Direction
1 rue du Morvan – CS 60027
54519 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex

Responsable : Valérie DEMANGE

Dossier reçu le : 25 février 2014

Dossier examiné le : 10 avril 2014

Avis du Comité consultatif :

Avis favorable

Fait à Paris, le 16 avril 2014

Le Président du Comité consultatif
Jean-Louis SERRE

4. Annexe 4 : Autorisation de la CNIL



Le Vice-Président délégué

Monsieur Wilfrid STRAUSS
 DIRECTEUR
 INSTITUT NATIONAL DE RECHERCHE ET DE
 SECURITE
 INRS
 1 RUE DU MORVAN CS 60027
 54519 - VANDOEUVRE LES NANCY



Paris, le 14 OCT. 2014

N/Réf. : MMS/CV/AR149330

Objet : NOTIFICATION D'AUTORISATION

Décision DR-2014-387 autorisant l'Institut National de Recherche et de Sécurité à mettre en œuvre un traitement de données ayant pour finalité une étude épidémiologique visant à mieux connaître la sévérité et le contrôle des asthmes en milieu de travail. (Demande d'autorisation n° 914241)

Monsieur le Directeur,

Vous avez saisi notre Commission d'une demande d'autorisation relative à un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité :

**UNE ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE VISANT À MIEUX CONNAITRE LA SÉVÉRITÉ
 ET LE CONTRÔLE DES ASTHMES EN MILIEU DE TRAVAIL**

Ce traitement relève de la procédure des articles 54 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Les services de notre Commission ont étudié les conditions définies dans le dossier de formalités préalables déposé à l'appui de cette demande et notamment celles relatives à l'exercice effectif des droits des participants à l'étude.

Après avoir examiné les catégories de données traitées et les destinataires, je vous rappelle que conformément au 3^{ème} alinéa de l'article 55, la présentation des résultats du traitement de données ne peut, en aucun cas, permettre l'identification directe ou indirecte des personnes concernées.

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

8 rue Vivienne CS 30223 75083 PARIS Cedex 02 - Tél: 01 53 73 22 22 - Fax: 01 53 73 22 00 - www.cnil.fr

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Les données nécessaires au traitement des courriers et des dossiers de formalités reçus par la CNIL sont enregistrées dans un fichier informatisé réservé à son usage exclusif pour l'accomplissement de ses missions. Vous pouvez exercer votre droit d'accès aux données vous concernant et les faire rectifier en vous adressant au correspondant informatique et libertés (CIL) de la CNIL.



Le Vice-Président délégué

Monsieur Willfried STRAUSS
 DIRECTEUR
 INSTITUT NATIONAL DE RECHERCHE ET DE
 SECURITE
 INRS
 1 RUE DU MORVAN CS 60027
 54519 - VANDOEUVRE LES NANCY



Paris, le 14 OCT. 2014

N/Réf. : MMS/CV/AR149330

Objet : NOTIFICATION D'AUTORISATION

Décision DR-2014-387 autorisant l'Institut National de Recherche et de Sécurité à mettre en œuvre un traitement de données ayant pour finalité une étude épidémiologique visant à mieux connaître la sévérité et le contrôle des asthmes en milieu de travail. (Demande d'autorisation n° 914241)

Monsieur le Directeur,

Vous avez saisi notre Commission d'une demande d'autorisation relative à un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité :

**UNE ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE VISANT À MIEUX CONNAÎTRE LA SÉVÉRITÉ
 ET LE CONTRÔLE DES ASTHMES EN MILIEU DE TRAVAIL**

Ce traitement relève de la procédure des articles 54 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Les services de notre Commission ont étudié les conditions définies dans le dossier de formalités préalables déposé à l'appui de cette demande et notamment celles relatives à l'exercice effectif des droits des participants à l'étude.

Après avoir examiné les catégories de données traitées et les destinataires, je vous rappelle que conformément au 3^{ème} alinéa de l'article 55, la présentation des résultats du traitement de données ne peut, en aucun cas, permettre l'identification directe ou indirecte des personnes concernées.

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

8 rue Vivienne CS 30223 75083 PARIS Cedex 02 - Tél: 01 53 73 22 22 - Fax: 01 53 73 22 00 - www.cnil.fr

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Les données nécessaires au traitement des courriers et des dossiers de formalités reçus par la CNIL sont enregistrées dans un fichier informatisé réservé à son usage exclusif pour l'accomplissement de ses missions. Vous pouvez exercer votre droit d'accès aux données vous concernant et les faire rectifier en vous adressant au correspondant informatique et libertés (CIL) de la CNIL.

5. Annexe 5 : Article Arpeige

Mével et al. *BMC Public Health* (2016) 16:1164
DOI 10.1186/s12889-016-3824-0

BMC Public Health

STUDY PROTOCOL

Open Access



Assessment of work-related asthma prevalence, control and severity: protocol of a field study

Hermine Mével^{1,2}, Valérie Demange^{1*} , Emmanuelle Penven^{2,3}, Christian Trontin¹, Pascal Wild^{1,2} and Christophe Paris^{2,3}

Abstract

Background: There are still uncertainties regarding the respective prevalence, diagnosis and management of occupational asthma (OA) and work-exacerbated asthma (WEA). There is as yet no standardized methodology to differentiate their diagnosis. A proper management of both OA and WEA requires tools for a good phenotyping in terms of control, severity and quality of life in order to propose case-specific therapeutical and preventive measures. Moreover, there is a lack of knowledge concerning their actual costs.

Methods: This project aims at comparing 3 groups of asthmatic subjects at work: subjects with OA, with WEA, and with non-work-related asthma (NWRA) in terms of control, severity and quality of life on the one hand, and estimating the prevalence of OA, WEA and NWRA in active workers and the economic costs of OA and WEA, on the other hand. Control will be assessed using the Asthma Control Test questionnaire and the daily Peak Expiratory Flow variability, severity from the treatment level, and quality of life using the Asthma Quality of Life Questionnaire. A first step will be to apply a standardized diagnosis procedure of WEA and OA. This study includes an epidemiological part in occupational health services by volunteering occupational physicians, and a clinical case-study based on potentially asthmatic subjects referred to ten participating University Hospital Occupational Diseases Departments (UHODD) because of a suspected WRA. The subjects' characterization with respect to OA and WEA is organized in three steps. In Step 1 (epidemiological part), occupational physicians screen for potentially actively asthmatics through a questionnaire given to workers seen in mandatory medical visit. In step 2 (both parts), the subjects with a suspicion of work-related respiratory symptoms answer a detailed questionnaire and perform a two-week OASYS protocol enabling us, using a specifically developed algorithm, to classify them into probably NWRA, suspected OA, suspected WEA. The two latter groups are referred to UHODD for a final harmonized diagnosis (step 3). Finally, direct and indirect disease-related costs during the year preceding the diagnosis will be explored among WRA cases, as well as these costs and the intangible costs, during the year following the diagnosis.

Discussion: This project is an attempt to obtain a global picture of occupational asthma in France thanks to a multidisciplinary approach.

Keywords: Asthma control, Asthma diagnosis, Asthma quality of life, Asthma severity, Occupational epidemiology, Occupational asthma, Work-related asthma, Work-exacerbated asthma, Medico-economical evaluation

* Correspondence: valerie.demange@inrs.fr

¹INRS, Institut National de Recherche et de Sécurité, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2016 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Rationale

While occupational asthma (OA) has been identified a long time ago, the concept work-exacerbated asthma (WEA) has been defined in the literature more recently [1–3]. The American College of Chest Physicians (ACCP) committee defines work-related asthma (WRA) as “the broad term that refers to asthma that is exacerbated or induced by inhalation exposures in the workplace” [1]. WRA includes both occupational asthma (OA) and work-exacerbated asthma (WEA). The ACCP committee defines OA as “asthma caused by exposure to sensitizing agents and/or irritants in the workplace” [1]. WEA is defined by the American Thoracic Society (ATS) as “pre-existing or concurrent asthma that is worsened by workplace conditions” [2]. An ATS statement [3] estimates that 15% of adult asthma can be attributed to occupation (OA). With respect to WEA, knowledge is comparatively less precise, leading to uncertainty regarding the prevalence (a rough estimate of 21.5% of adults with asthma has however been given [2]), diagnosis and management. In 2014, Aasen et al. [4] proposed a general WRA diagnostic approach based on the patient interview and repeated PEF (peak expiratory flow) or FEV (forced expiratory volume) measurements, at work and away from work. The final etiological diagnosis for OA relies on immunological testing with the specific inhalation challenge (SIC), considered as the gold standard. When SIC is not possible, comparative non-specific bronchial challenges and bronchial inflammation measurements at work and out of work are usually considered. However, despite some available guidelines [5–9] there is as yet no standardized methodology in the different diagnoses within WRA. The more precise definition of asthma phenotypes [10] based on stricter severity and control criteria proposed recently has led to changes in the clinical management of asthma. Asthma control has two domains: asthma symptom control, assessed from the frequency of daytime and nighttime asthma symptoms and short-term relief treatment use, as well as from activity limitation on the one hand, and future risk of adverse outcomes, assessed by lung function, on the other hand. The level of asthma control is determined by the subject’s genetic background, underlying disease processes, the treatment taken, and environmental and psychosocial factors. Asthma severity is classified from “mild” to “severe”, and assessed by the level of treatment required to control symptoms and exacerbations [10–13]. Health related quality of life in asthmatics, based on the patient’s perception, is a subjective aspect of asthma control and severity and must be considered to have a complete picture of the burden of asthma [14–17]. Thus a better phenotyping of WRA in terms of control and severity,

but also quality of life, is critical if we want to propose case-specific therapeutical and preventive measures. Finally, although WRA is recognized as a heavy burden in the developed countries, there is a lack of knowledge concerning its actual costs. Considering only costs related to compensation considerably underestimates social and occupational damages of WRA. Two studies [18, 19] focusing on the cost of OA have been conducted and found the social and financial costs of OA to be very high. One study [20] found that asthma-related costs of both WEA and OA were 10 fold greater than the costs related to NWRA.

Study objectives

The project presented in this paper (the Arpeige project) encompasses several concepts to describe the disease of asthma in active workers (Fig. 1). The goals of this study are:

- To define and characterize asthma phenotypes in terms of control, severity and quality of life, between 3 groups of working asthmatic subjects: (a) subjects with OA, (b) subjects with WEA, and (c) subjects with non-work-related asthma (NWRA);
- To estimate the prevalence of OA, WEA and NWRA in the workers and to compare their occupational exposures;
- To devise and apply a standardized diagnosis procedure of WEA and OA with or without SIC;
- To estimate the economic costs of OA and WEA, encompassing direct costs (healthcare and non-healthcare) as well as indirect costs (productivity losses and a contingent evaluation: “willingness to pay”).

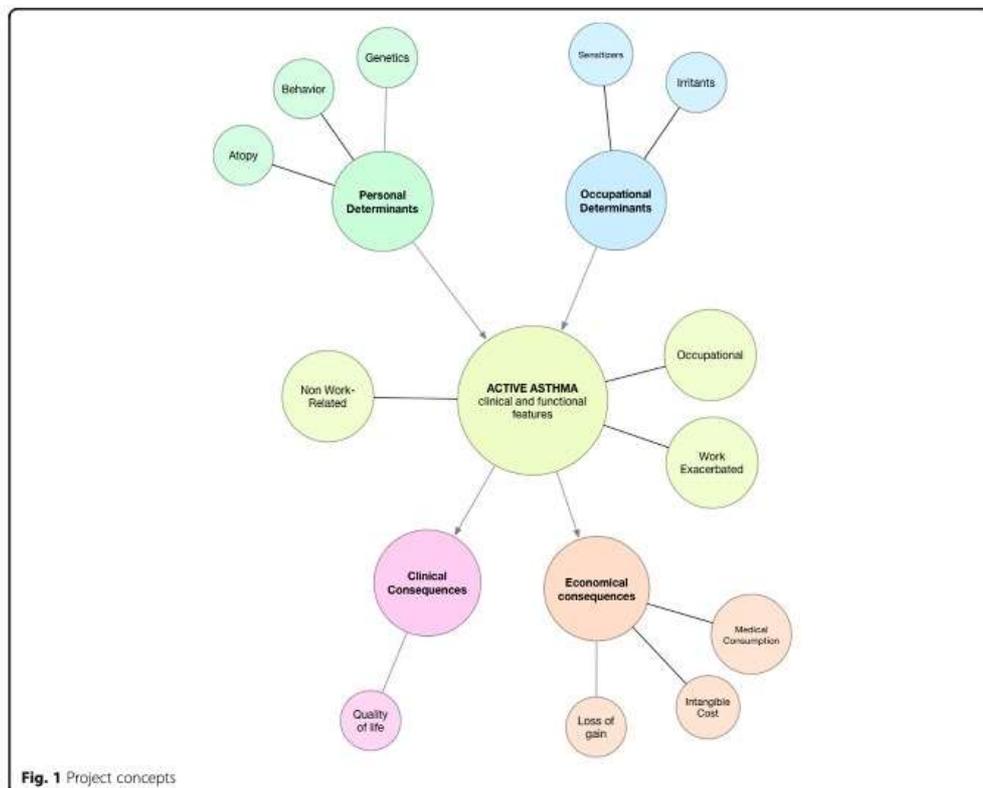
Methods

In France, employers are legally requested to monitor on a regular basis their employees’ work-related health. This follow up is done by occupational physicians usually organized in occupational health services, funded by employers, and concerns all employees whether or not any presumed occupational risk factors might exist. These occupation physicians usually cover several industrial sectors. In addition to this surveillance system, University Hospital Occupational Diseases Departments (UHODD) assess the occupational origin of health issues of patients referred by occupational physicians, general practitioners or other health specialists.

The present study is based on these two structures.

Study design

This study is comprised of an epidemiological part and a clinical part. The epidemiological part includes any volunteer subject aged from 16 to 65 active workers,



seen in mandatory medical examination over a 2 week period by occupational physicians who agreed to participate. The clinical part includes any suspected WRA cases referred to the 10 participating UHODD as well as the asthmatic subjects identified in the epidemiological part of the study.

Sample size

We expect each UHODD to recruit between 20 and 30 subjects per year within two years, totaling 400 subjects with work-related asthma. We expect to recruit 100 occupational physicians, each following an average number of 100 workers in two weeks. Assuming an asthma prevalence of 5% in the working population, the number of identified asthmatics within 10,000 screened subjects is thus expected to be 500, among which 75 work-related asthmatics, applying the percentages mentioned in the introduction: 15% (OA) + 21.5% (WEA). This allows a precision of 4.6–5.4% in the estimation of the prevalence of working asthmatics and a global

precision of 32.2–41.0% in the percentage of WRA. Assuming a clinical feature (e.g., intermittence of symptoms) with a 75% prevalence in one group of asthmatics (of NWRA, OA and WEA), these numbers allow to detect a significant difference of -8% to +7% with an 80% power.

Data collection strategy for the identification of WRA

The characterization of the study subjects with respect to WRA is organized in 3 steps (Fig. 2). The data collected for each concept of the project are summarized in Table 1.

Step 1 (*a priori* classification) is a screening step carried out among active workers followed for the mandatory health examinations. It is based on a quick self-administered screening questionnaire (one recto-verso page), adapted from the European Community Respiratory Health Survey [21] asthma questionnaire. It comprises items regarding asthma antecedents (childhood asthma), active asthma symptoms, and

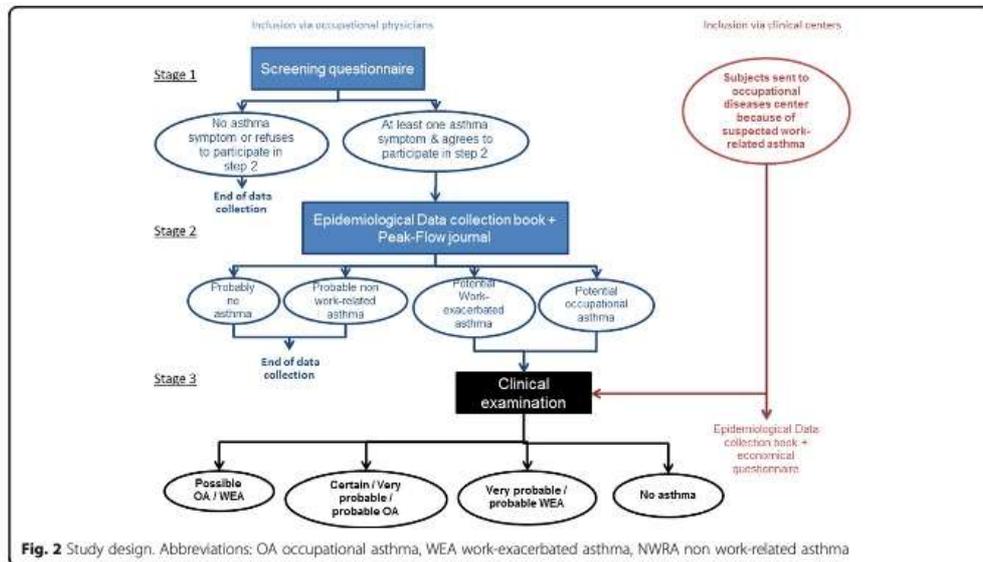


Fig. 2 Study design. Abbreviations: OA occupational asthma, WEA work-exacerbated asthma, NWRA non work-related asthma

smoking status. Additional questions about asthma symptoms occurring at work or hours following work shift are adapted from the Occupational Asthma Screening Questionnaire–11 items (OASQ-11) previously evaluated in a clinical setting by Pralong et al. [22]. The collected demographic data items are sex, age and occupation. A subject is considered as potentially asthmatic, and invited to undertake the next step if s/he answers positively to at least one of the questions on asthma symptoms (see Additional file 1). The

subject's symptoms are considered as potentially work-related if at least one of them occurs or is exacerbated at work (or a few hours after work) and/or if they improve or disappear when away from work. Each worker is then classified as "probably not actively asthmatic", "potentially actively asthmatic" or "potentially actively asthmatic with work-related symptoms", based on the answers to the screening questionnaire.

Step 2 (intermediate classification): when a subject with a potential active asthma (work-related or not)

Table 1 Concepts and collected data

Concepts	Collected data
PERSONAL DETERMINANTS	genetics behavior atopy
OCCUPATIONAL DETERMINANTS	occupational exposures occupational sensitization
ACTIVE ASTHMA: WEA, OA, NWRA	control severity if well-controlled asthma
CLINICAL CONSEQUENCES	quality of life
ECONOMICAL CONSEQUENCES	consumption due to asthma loss of gain due to asthma direct intangible costs
	tobacco status skin prick tests or serological specific IgE to common allergens occupational history occupational exposures to sensitizers and irritants (task based questionnaire) SPT, specific IgE, Specific Inhalation Challenge to occupational allergens clinical control: score of the Asthma Control Test questionnaire respiratory functional control: PEF daily variation GINA's steps of treatment Asthma Quality of Life questionnaire score medical care consumption and improvements in the housing environment job changes, workshift changes, sick leaves phone interview – scenario

identified in step 1, gives his consent, the occupational physician invites him to take home a peak flow meter (Oasys II protocol) and a data collection book, consisting of:

- a medical questionnaire adapted from standardized questionnaires [23–25], with a detailed asthma and allergy personal and familial history, asthma treatment, link between symptoms and work,
- a detailed job history and questions about a possible change in job status due to an asthma or respiratory condition,
- a task-based questionnaire, based on the tasks exposing to occupational allergens and irritants that are likely to induce or aggravate asthma, listed in the French national occupational disease surveillance and prevention network RNV3P and in the literature. The starting date and the frequency of each task are asked,
- the Asthma Control Test (ACT) [26] to assess the asthma control level,
- the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) [14] to assess asthmatic subjects' quality of life,
- a list of every drug prescribed for their asthma along with the dose and frequency of intake.

The same procedure is applied to any subject with suspected WRA referred to the UHODD participating in the study. The Oasys protocol is adapted as follows: 4 PEF measurements a day over a 2-week period in case of epidemiological recruitment and over a 4 to 6-week period in case of clinical recruitment. The OASYS-2 tool [27, 28], a validated diagnostic aid for WRA, is used to generate PEF summary plots and indexes. The used indexes and their interpretation are summarized in Table 2.

Based on all data collected at the 2 previous steps, the included potential asthmatics are then classified by consensus of two occupational physicians from one UHODD and two epidemiologists into 4 categories: "probably no active asthma", "probably NWRA", "suspected WEA" and "suspected OA". Subjects with suspected WRA are invited to participate in step 3 (clinical examinations) in one of the UHODD. Non-work-related asthmatics are those with childhood asthma, without any exposure to known asth-mogen and no work-related pattern in symptoms and

the recorded PEFs. If the symptoms appear to be poorly controlled, they are advised to see a physician.

Step 3 (final classification): all suspected WRA patients selected in step 2 will be diagnosed as WEA and OA based on clinical examinations in the UHODD participating. In order to obtain a standardized and reproducible classification, we developed a decisional algorithm summarized in Fig. 3 in two stages based on the latest guidelines on WRA diagnosis approach [5–9, 29]. This algorithm was aimed at being adaptable to the existing diagnostic tools available in the different clinical centers, particularly the possibility to perform SIC or not (Table 3):

- In a first clinical stage, subjects will be classified into « non-asthmatic », « probably not work-related asthma », « probable WRA » (« probable OA », « probable WEA », « possible OA or WEA ») based on spirometry, reversibility tests, non-specific bronchial challenge test, specific IgE and/or skin prick tests and the OASYS score.
- The possible or probable WRA cases will undergo the second stage, including complementary tests leading to the final "objective" classification as « non-asthmatic », «NWRA », « certain OA », « probable OA » or « probable WEA ».

Finally, this classification will be confirmed or invalidated based on a consensus among specialists of work-related asthma, considering all available data.

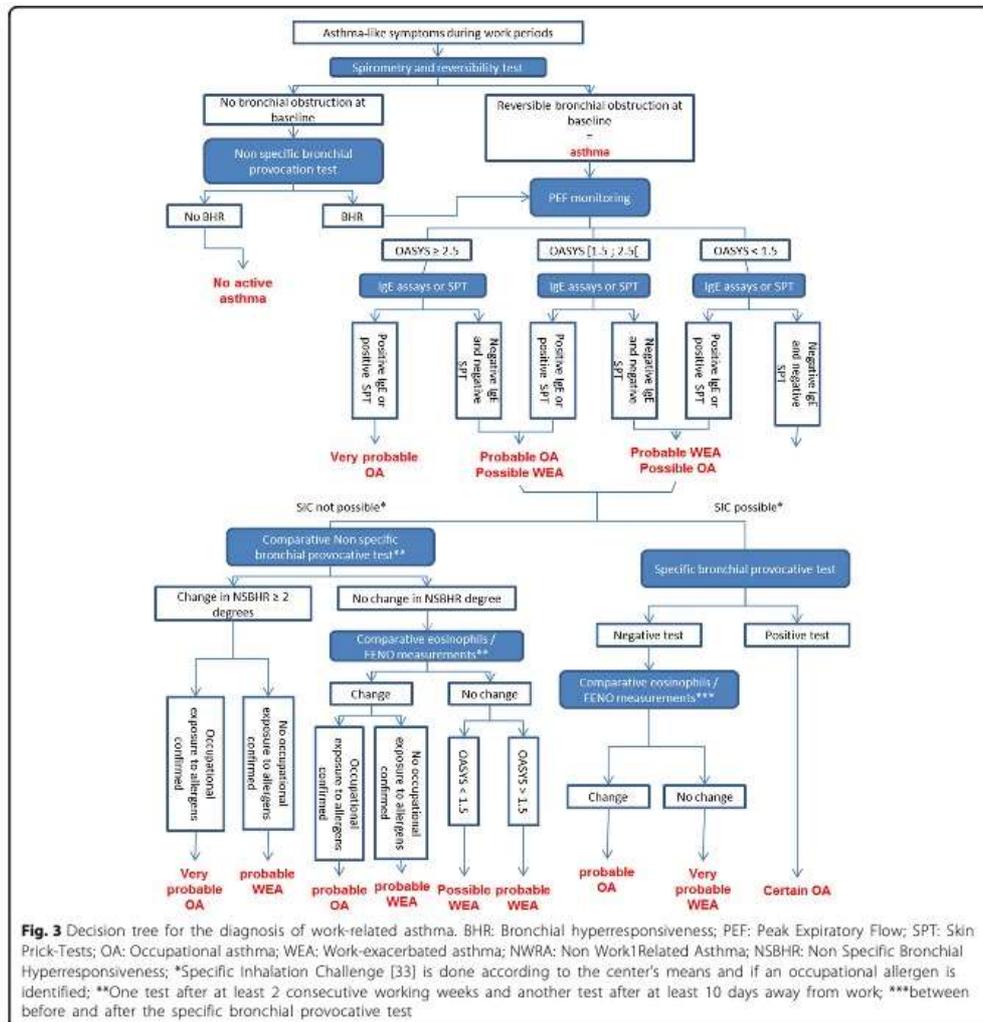
Asthma control assessment

Parallel to the above classification, asthma symptom control is assessed using 3 criteria:

- The ACT (Asthma Control Test) during step 2. It is a simple self-administered, five-point questionnaire. It includes four symptom/reliever questions plus a patient self-assessed level of control. Each item is scored from one (poor control) to five (good control) and the scores added to give a final score that ranges from 5 to 25. Scores of 20–25 are classified as well-controlled asthma, 16–20 as not well-controlled, and 5–15 as very poorly controlled asthma.

Table 2 Oasys protocol and interpretation

Part of the study	Duration of PEF measurements period	Used indexes	Interpretation
Epidemiological	2 weeks	20% daily variation of PEF	Active asthma
Clinical	4–6 weeks	Oasys score	>2.5: in favor of OA 1.5–2.5 in favor of WEA <2.4: in disfavor of WEA



– The daily PEF variability: the symptoms are poorly controlled if the daily variability is over 20% at least once per week.

The frequency of severe exacerbations: during Step 3 (clinical examination), the subject is asked how many times they had to see their physician or go to an emergency department because of an exacerbation of their asthma in the past year.

Asthma severity is assessed from the treatment level for well-controlled asthma only [30]. Subjects are classified in four severity levels:

- Intermittent asthma for Step 1,
- Mild persistent asthma for Step 2 treatment,
- Moderate persistent asthma for a Step 3 treatment,
- Severe persistent asthma for a Step 4 or Step 5 treatment.

Table 3 Clinical examination in step 3, according to the diagnosis means

	In all centers	where possible
STAGE 1	<ul style="list-style-type: none"> • detailed medical interview (occupational exposures, medical history and symptoms) • extended OASYS protocol (4–6 weeks) • skin-prick-tests to common airborne allergens and to potentially allergenic occupational agents • flow-volume curves with beta2 agonist reversibility test • methacholine challenge test • total serum IgE measurements and, if possible, allergen specific IgE 	<ul style="list-style-type: none"> • exhaled Nitric Oxide measurements • induced sputum to make a cytological analysis (polynuclear cells, neutrophils and eosinophils)
STAGE 2 (if suspected WRA)	<ul style="list-style-type: none"> • one or several specific inhalation challenge (SIC) with the potential occupational allergen • one bronchial exposure test at the work station • comparative methacholine challenge tests, in working period and resting period. 	<ul style="list-style-type: none"> • comparative exhaled Nitric Oxide measurements before and after exposure • induced sputum cytologic analysis before and after exposure

Medico-economic evaluation

Disease costs are usually classified in direct and indirect, and are sustained by the subject with WRA and their family, by their employer, and by the Society. Direct costs can be easily converted into economic terms, and are classified in medical costs (diagnosis, drug therapy, medical care, in-patient treatment, etc.) and non-medical costs (patient's out-of-pocket expenses, like transport, cost of making changes to house...). Indirect costs measure the value of resources lost due to WRA (time off work due to sick leave, reduced productivity at work ...). The societal cost of OA, in a cost-of-illness approach, includes both direct and indirect costs. Intangible costs are the value placed on reduced quality of life, pain, suffering... One method of estimating the monetary value of intangible costs is contingent valuation method, a stated preference method based on the elicitation of levels of willingness to pay (WTP). Despite the conceptual debates (valuing pain in monetary terms as there is no real market existing) and the inherent difficulties measuring the WTP (subjective responses, double counting), the estimation of intangible costs is necessary in the individual perspective. In practice, as soon as a diagnosis of WRA is established, subjects at the UHODDs are given a questionnaire comprised of questions regarding, during the past year, the number of physician visits and hospitalizations because of the respiratory symptoms and how much they paid, drugs or devices bought for respiratory symptoms specifically, the number of days being absent from work because of respiratory symptoms, as well as any change in employment status caused by respiratory symptoms. This questionnaire is a tool to evaluate direct and indirect costs of WRA during the year preceding the diagnosis of WRA. Along with the questionnaire, the subjects are given a notebook to have them note each month for one year all forms of expenses relative to their occupational asthma (medication, physician visits, hospitalizations, absences

from work, cost of making changes to house...), repaid or not by Social Security or their health insurance. This notebook is used as a reminder for the subject, who is phone-interviewed one year later and asked about all their asthma-related expenses and changes in employment status during the year following the diagnosis of WRA. This enables us to evaluate more precisely the direct and indirect costs (for the subject himself or their family, their company or the health system) of WRA during the year following the diagnosis. Another part of the phone interview will consist in the WTP scenario to quantify intangible costs of WRA. The subject will be asked how much they would pay for a drug that would cure their asthma for good, although this drug is more expensive than what the subject pays for their current treatment and is not repaid by the Social Security at all.

Implementation aspects, logistics and first results

Based on the estimation that about 5% of the general population have an active asthma – with a crisis during the past 12 months [31], and that occupational physicians can see about 100 workers over a 2-week period, 100 screening questionnaires and 5 data collection books as well as 5 peak-flow meters are sent to each participating occupational physician. A protocol for the physicians to follow, an information note for the workers, and pre-paid envelopes to send the questionnaires back are joined too. Four occupational physicians and the workers they monitor and Nancy's UHODD and their patients with suspected WRA have tested our screening questionnaire and epidemiological data collection book. To help the subject take PEF measurements and fill out the diary, we published an instructional video on YouTube (<http://youtu.be/9vLKrygWQWc>). Additional epidemiological data collection books and peak-flow meters are sent to the occupational physicians if they estimate more than five are necessary. Screening questionnaires are entered in database by optical scanning device, and

technicians enter other questionnaires and PEF measurements in the computer system.

At the 1st of July 2015, after 6 months, 17 physicians included 1139 subjects in step 1, with 144 potential asthmatics who received the PEF meter and the questionnaires, among which 38 have returned the epidemiological data collection book. Of these, 28 were staffed at phase 2: 3 were classified as “probably without asthma”, for 2 we had no suspicion of WRA and 23 were classified as potential WRA. At this stage, none had a final step 3 diagnosis.

Discussion

The presented project is an attempt to obtain a global picture of occupational asthma in France. Consequently it covers many aspects and consequences of work-related asthma in a holistic approach. This includes clinical aspects for the precise diagnosis, public health aspects in assessing the prevalence of asthma globally and the different subtypes of work-related asthma in the working population with their corresponding phenotypes as well as social aspects by assessing both the direct and indirect cost of WRA. To set up this project, a multidisciplinary research group was set up including epidemiologists, occupational health specialists, chest physicians, and economists. This study has several strengths some of which are due to the dual recruitment. Thus, most of the WRA cases seen in a clinical setting are OA, as these are more readily identified as work-related. Moreover, most of these cases are due to standard asthmagens [32] (flour, persulfate salts, isocyanates...), so that they are easier to detect by occupational physicians or chest physicians. Moreover the severity of asthma is probably more important among clinical cases. The systematic screening of active workers is thus expected to yield more WEA cases but less severe cases. On the other hand this screening might detect an increased asthma prevalence in sectors not exposed to standard asthmagens, as compared with a clinical setting. As step 1 consists of the systematic recruitment of workers, every worker will fill in at least the screening questionnaire, already giving us some data about the potential presence of symptoms of an active asthma, the evolution of the symptoms when away from work and the professional occupation. Hence, even for subjects not agreeing to participate in step 2 or 3, we will be able to have some information that can be used to estimate baseline prevalence of asthma-like symptoms in a working population. As a side-effect this screening will allow us to include asthmatics (both non-work-related and work-related) that may have not been detected and might thus get a better medical follow-up. All this will enable us to estimate more accurately the prevalence of WRA in a working population. A first product of this project is in the standardized procedure developed for the differential

diagnosis of WRA that is designed to yield reproducible and comparable results between clinical centers with different diagnostic tools. This study will enable us to test the feasibility and reproducibility of the procedure as well as its sensitivity and specificity with respect to a consensus statement of a group of specialized clinicians. If validated, this procedure could be used later as a harmonized routine procedure in all UHODDS and be proposed as a standard “objective” diagnostic. A final strength is the economical part of our project. As the estimation of the costs involved will be based on a standardized diagnosis with through the epidemiological part, it would allow us a better estimation of the global cost of WRA as it would include an estimation of the cost of the WRA cases which would not have been recognized as such without a systematical screening study such as the one we conduct in this project. Of particular interest, though a side-issue in this global estimation, is the estimation of the contingent costs, through as self-declared “Willingness to pay” approach, which could be considered as a self-perceived control. This project is however not exempt of weaknesses: our study relies on occupational physicians’ and subjects’ willingness to participate so that the recruitment is very work-intensive and our expected number of subjects might be difficult to meet. A second drawback, related to the first, is that despite the large expected population to be included, this population cannot be considered representative of the total French workforce. Indeed, some sectors (agriculture, craftsmen...) are not followed up by occupational physicians, which limits the comparison with the source population of the UHODDS. As a result, the prevalence of asthma in the epidemiological part is estimated only out of a part of French industries. It must also be stressed that for all subjects who do not participate in the clinical phase (Step 3), the final classification of subjects into groups (OA, WEA, NWRA, no asthma) is based on their answers to self-administered questionnaires and peak-flow measurements during 2 weeks only, so that no final diagnosis can be made. However, sensitivity was privileged in the detection of WRA: any suspicion of work-relation leads to classification as potential WRA. With respect to the asthma severity: according to the GINA consensus (Global strategy for asthma management and prevention) [10], it should be assessed once the subject has been on controlled treatment for several months, it is thus not estimable from the present study. In our population, subjects are at different therapeutical steps, which does not enable us to assess severity levels according to GINA’s definition. However, exacerbations frequencies and symptoms, non-specific bronchial hyperreactivity and bronchial inflammation intensity are taken into account. It must be noted, though, that our study cannot

be considered as an etiological study, as the precision of the exposure assessment varies greatly between the three steps of our assessment. Finally, in this study we identify an important number of asthmatic and non-asthmatic subjects who agreed to participate. This database could be the basis of ancillary studies, such as exploring etiological aspects by comparing the occupational settings between the different groups of subjects having similar personal factors. A longitudinal follow-up could assess the effectiveness of an early screening of the disease. Moreover, the possibility of getting genetic material would allow to study gene-environment interactions (GEI).

The occupational setting-based recruitment of the epidemiological part of the study will enable us to estimate more accurately the prevalence of WRA in a working population. The diagnosis procedure elaborated for the clinical part of the study could be proposed as a standard objective diagnostic procedure if validated. Due to a combined epidemiological and clinical protocol with a multidisciplinary approach, this project covers a broad series of issues regarding WRA.

Additional file

Additional file 1: This file presents the items used to determine the status of potential asthmatic subject in a short table. (PDF 22 kb)

Acknowledgements

We are grateful to the participating occupational physicians, occupational health services and University Hospital Occupational Diseases Departments, as well as to Mrs Christine Bertrand, Mr Mathieu Dziurla, Mrs Amandine Luc and Mrs Monique Veillé for their precious technical work.

Funding

The epidemiological part is financed by the core funding of the INRS, the kickoff of the clinical study was financed by a grant of the ANSES.

Availability of data and materials

Not applicable.

Authors' contributions

All authors listed have contributed sufficiently to the project to be included as authors. HM was involved in identification of articles, developing the methodology, carrying out the epidemiological data collection, and drafting the manuscript. VD was involved in developing the methodology, carrying out the epidemiological data collection and helped drafting the manuscript. EP developed the clinical criteria and was involved in developing the methodology and providing critical review of the draft. CT developed the methodology of the economical part of the project. CP and PW are the project supervisors; they were involved in the design of the whole project and development of the methodology and provided critical review of the draft. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

Both the epidemiological and the clinical parts of the present project were submitted to and approved by the French ethics committee of the national data protection agency (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé) under the numbers 14.074 bis and 15.811 respectively. The data are collected only if the subjects give their written consent to participate in the study.

Author details

¹INRS, Institut National de Recherche et de Sécurité, Vandoeuvre-lès-Nancy, France. ²EA7298 INGRES, Université de Lorraine, Nancy, France. ³Occupational Diseases Department, University Hospital, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

Received: 14 July 2016 Accepted: 4 November 2016

Published online: 16 November 2016

References

- Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American college of chest physicians consensus statement. *Chest*. 2008;134(3 Suppl):15–41. doi:10.1378/chest.08-0201.
- Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemiére C, Martin J, et al. An official american thoracic society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(3):368–78. doi:10.1164/rccm.812011ST.
- Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American thoracic society statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):787–97. doi:10.1164/rccm.167.5.787.
- Aasen TO, Kongerud J. [Work-related asthma—diagnostics and follow-up]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række*. 2014;134(20):1955–9. doi:10.4045/tidsskr.13.1225.
- Aasen TB, Burge PS, Henneberger PK, Schlunssen V, Baur X. Diagnostic approach in cases with suspected work-related asthma. *J Occup Med Toxicol*. 2013;8(1):17. doi:10.1186/1745-6673-8-17.
- Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Gomez RM. Diagnosis of occupational asthma: an update. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(3):221–31. doi:10.1007/s11882-012-0259-2.
- Moscato G. Focus on work-related asthma. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2013;45(3):67–73.
- Moscato G, Pala G, Barnig C, De Blay F, Del Giacco SR, Folletti I, et al. EAAACI consensus statement for investigation of work-related asthma in non-specialized centres. *Allergy*. 2012;67(4):491–501. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02784.x.
- Lemiére C. When to suspect occupational asthma. *Can Respir J*. 2013;20(6):442–4.
- Reddel HK, Hurd SS, FitzGerald JM. World Asthma Day. GINA 2014: a global asthma strategy for a global problem. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(5):505–6. doi:10.5588/ijtld.14.0246.
- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):59–99. doi:10.1164/rccm.200801-060ST.
- Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008;32(3):545–54. doi:10.1183/09031936.00155307.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–73. doi:10.1183/09031936.00202013.
- Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the asthma quality of life questionnaire. *Chest*. 1999;115(5):1265–70.
- Siroux V, Boudier A, Bousquet J, Vignoud L, Gormand F, Just J, et al. Asthma control assessed in the EGEA epidemiological survey and health-related quality of life. *Respir Med*. 2012;106(6):820–8. doi:10.1016/j.rmed.2012.01.009.
- Chen H, Gould MK, Blanc PD, Miller DP, Kamath TV, Lee JH, et al. Asthma control, severity, and quality of life: quantifying the effect of uncontrolled disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):396–402. doi:10.1016/j.jaci.2007.04.040.

17. Moy ML, Israel E, Weiss ST, Juniper EF, Dube L, Drazen JM. Clinical predictors of health-related quality of life depend on asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(4):924–9. doi:10.1164/ajrccm.163.4.2008014.
18. Ayres JG, Boyd R, Cowie H, Hurley JF. Costs of occupational asthma in the UK. *Thorax*. 2011;66(2):128–33. doi:10.1136/thx.2010.136762.
19. Ameille J, Patron JC, Bayeux MC, Brochard P, Choudat D, Conso F, et al. Consequences of occupational asthma on employment and financial status: a follow-up study. *Eur Respir J*. 1997;10(1):55–8.
20. Lemièrre C, Boulet LP, Chaboillez S, Forget A, Chirý S, Villeneuve H, et al. Work-exacerbated asthma and occupational asthma: do they really differ? *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):704–10. doi:10.1016/j.jaci.2012.08.024.
21. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 1994;7(5):954–60.
22. Pralong JA, Moullec G, Suarathana E, Gerin M, Gautrin D, Archeveque JL, et al. Screening for occupational asthma by using a self-administered questionnaire in a clinical setting. *J Occup Environ Med*. 2013;55(5):527–31. doi:10.1097/JOM.0b013e3182851790.
23. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *The European respiratory journal*. 1996;9(4):687–95.
24. Bliino G, Rezzani C, Grassi M, Marinoni A. ECRHS screening questionnaire scoring: a methodological suggestion for asthma assessment. *European Community Health Survey. J Outcome Meas*. 2000;4(4):740–62.
25. Ravault C, Kauffmann F. Validity of the IUATLD (1986) questionnaire in the ECEA study. *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Epidemiological study on the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy. Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(2):191–6.
26. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):59–65. doi:10.1016/j.jaci.2003.09.008.
27. Baldwin DR, Gannon P, Bright P, Newton DT, Robertson A, Venables K, et al. Interpretation of occupational peak flow records: level of agreement between expert clinicians and Qasys-2. *Thorax*. 2002;57(10):860–4.
28. Gannon PF, Newton DT, Belcher J, Pantin CF, Burge PS. Development of OASYS-2: a system for the analysis of serial measurement of peak expiratory flow in workers with suspected occupational asthma. *Thorax*. 1996;51(5):484–9.
29. 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*. 2012;21(124):125–39. doi:10.1183/09059180.00004711.
30. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>. Accessed 25 Oct 2015.
31. Meredith S, Nordman H. Occupational asthma: measures of frequency from four countries. *Thorax*. 1996;51(4):435–40.
32. Paris C, Ngatchou-Wandji J, Luc A, McNamee R, Bensefa-Colas L, Larabi L, et al. Work-related asthma in France: recent trends for the period 2001–2009. *Occup Environ Med*. 2012;69(6):391–7. doi:10.1136/oemed-2011-100487.
33. 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;43(6):1573–87. doi:10.1183/09031936.00180313.

Submit your next manuscript to BioMed Central
and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



6. Annexe 6 : Mail de contact pour les CCPP

Bonjour,

Nous vous contactons de la part du Dr Penven et du Pr Paris du CCPP de Nancy dans le cadre du projet **ARPEIGE**. Nous travaillons dans le Département Épidémiologie en Entreprise (DEE), qui pilote le volet épidémiologique du projet. Le CCTIRS a délivré un accord favorable pour cette étude. La demande d'autorisation de la CNIL a été déposée le 17 avril mais nous préparons le lancement de l'étude dès à présent.

Nous avons besoin du nom d'un **réfèrent pour l'étude** dans votre CCPP, qui puisse nous communiquer les coordonnées (nom, numéro de téléphone, adresse postale et/ou email) des **médecins du travail qui vous ont adressé des salariés** (quel que soit le motif de consultation) de 2012 à aujourd'hui. Le but est que nous les contactions pour leur proposer de participer à l'étude en nous aidant à recruter des salariés potentiellement asthmatiques.

Le réfèrent peut nous envoyer la liste par fichier électronique (Excel, Word, pdf...) ou courrier (à l'adresse ci-dessous) ou fax (03-83-50-20-15).

Nous vous remercions pour votre aide précieuse et sommes à votre disposition si vous avez la moindre question concernant notre demande.

Nous vous adressons nos meilleures salutations,

Hermine MÉVEL, doctorante
hermine.mével@inrs.fr
03 83 50 21 23

Dr Valérie DEMANGE, Responsable d'études
valerie.demange@inrs.fr
03 83 50 98 05

Secrétariat du DEE : 03 83 50 21 61

INRS
Département Épidémiologie en Entreprise
1, rue du Morvan CS 60027
54519 Vandoeuvre-lès-Nancy Cedex

Ps : Pour rappel, il s'agit d'une étude transversale menée auprès des services de santé au travail et qui a pour principal objectif d'estimer la prévalence de l'asthme en général et de l'asthme en relation avec le travail en particulier (ART) au sein d'une population de sujets actifs.

7. Annexe 7 : Présentation de l'étude aux médecins du travail



Affaire suivie par :

Hermine MÉVEL, hermine.mével@inrs.fr, 03 83 50 21 23
 Dr Valérie DEMANGE, valerie.demange@inrs.fr, 03 83 50 98 05
 Secrétariat : 03 83 50 21 61

Objet : Étude « Santé respiratoire et travail » -Projet ARPEIGE

Vandœuvre, le 24 octobre 2014

Madame et chère Consoeur, Monsieur et cher Confrère,

Nous vous proposons de participer à une étude sur la santé respiratoire et le travail, pilotée par le Professeur Paris du service de Consultations de Pathologies Professionnelles du CHU de Nancy, en collaboration avec le Docteur Demange du département Épidémiologie en Entreprise de l'INRS Vandœuvre-lès-Nancy.

Une étude multicentrique

Le contexte

Il existe un manque de connaissances sur l'influence du travail sur les sujets asthmatiques en activité (en particulier les asthmes aggravés par le travail), tant sur les critères diagnostiques que sur le contrôle de l'asthme et son retentissement en termes socio-économique et de qualité de vie.

Les objectifs

Cette étude permettra de construire une démarche diagnostique concertée des asthmes aggravés par le travail et des asthmes professionnels en vue d'améliorer leur prévention.

Elle permettra aussi de décrire le rôle de l'exposition professionnelle et de facteurs personnels, tel le tabagisme, sur la sévérité et le contrôle de ces asthmes.

L'étude vise à décrire et comparer la répartition de la sévérité et du contrôle de l'asthme en cas d'asthme professionnel, d'asthme aggravé par le travail et d'asthme sans relation avec le travail.

La population concernée

Les salariés en activité, asthmatiques ou présentant des symptômes respiratoires pouvant évoquer un asthme, sont concernés par l'étude, qu'il y ait suspicion d'une composante professionnelle ou non.

Quel est votre rôle ?

Vous-même n'aurez aucun questionnaire à remplir ou à administrer. Nous vous demanderons de distribuer des auto-questionnaires à tous les salariés en salle d'attente pendant 2 semaines consécutives à votre convenance, jusqu'à concurrence de 100 auto-questionnaires remplis (à nous renvoyer à la fin des 2 semaines), ou 5 débitmètres remis (voir ci-après).

Des questions-clés de ces auto-questionnaires permettent de repérer un asthme actif potentiel.

Votre rôle sera ensuite de remettre un second auto-questionnaire à remplir au domicile ainsi qu'un débitmètre aux 5 premiers salariés qui auront répondu positivement à au moins une de ces questions-clés.

Une lettre d'informations, des consignes et une vidéo (lien direct : <http://youtu.be/9vLKryqWQWc> ou taper « soufflez c'est noté » sur Youtube) détaillent la marche à suivre au salarié, pour vous éviter de perdre du temps en explications pendant la consultation. Si le salarié donne son accord, nous le contacterons directement par téléphone pour répondre à toutes ses questions.

L'ensemble du matériel nécessaire est fourni (questionnaires, débitmètres, enveloppes de retour à l'INRS prépayées).

.../...

Centre de Lorraine
 Institut nationale de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
 1, rue du Morvan – CS 60027 – 54519 Vandœuvre cedex – Tél. : 03 83 50 20 00 – Fax : 03 83 50 20 97 – www.inrs.fr – Siret : 775 671 456 00074
 Siège social : 65, Blvd Richard Lenoir – 75011 Paris – Tél. : 01 40 44 30 00 – Siret : 775 671 456 00082 – APE : 7219Z – TVA : FR 94 775 671 456

Confidentialité

Les données à caractère personnel recueillies feront l'objet d'un traitement informatique. Les données nominatives ont pour seul destinataire le département Épidémiologie en Entreprise de l'INRS, Vandoeuvre-lès-Nancy, et sont utilisées par ce dernier **aux seules fins de l'étude**.

Toutes les informations obtenues seront traitées de façon **confidentielle** par le département Épidémiologie en Entreprise de l'INRS en collaboration avec le Centre de Consultations de Pathologies Professionnelles du CHU de Nancy.

Et après votre participation ?

Vous aurez un rendu individuel pour les sujets qui acceptent que l'on vous transmette leurs résultats et dans tous les cas, un descriptif global des questionnaires de repérage remplis.

Votre aide nous est indispensable pour mener à bien notre projet, certes ambitieux, mais qui devrait, nous l'espérons, apporter beaucoup à nos pratiques et nos connaissances dans le domaine des asthmes en relation avec le travail.

Comment participer à l'étude ?

Si vous êtes intéressé(e) par l'étude et souhaitez davantage d'informations, merci de nous donner vos coordonnées en précisant à quel moment vous souhaitez être joint pour parler plus en détail du projet :

Hermine MÉVEL, hermine.mével@inrs.fr, 03 83 50 21 23
Dr Valérie DEMANGE, valerie.demange@inrs.fr, 03 83 50 98 05
Secrétariat : 03 83 50 21 61
Fax : 03 83 50 21 15



Hermine MÉVEL
Doctorante



Dr Valérie DEMANGE
Responsable d'études

8. Annexe 8 : Note parue dans RST

Identification et description des asthmes en milieu de travail

Moins étudié que l'asthme professionnel, l'asthme aggravé par le travail est une circonstance clinique fréquente, qui peut s'avérer difficile à prendre en charge. Dans les deux cas, plusieurs facteurs communs concourent à des difficultés diagnostiques et à une sous-estimation du nombre de cas. Comme dans d'autres pathologies associées à une exposition professionnelle, la difficulté des médecins à identifier les nuisances potentiellement en cause est une des explications de cette sous-estimation. Le repérage s'avère souvent complexe dans le cas d'expositions à des allergènes chimiques.

Objectifs :

- Estimer la prévalence de l'asthme et de l'asthme en relation avec le travail dans des populations suivies en médecine du travail.
- Décrire le rôle de l'exposition professionnelle et de facteurs personnels par des autoquestionnaires, tel le tabagisme, sur la sévérité et le contrôle de l'asthme en relation avec le travail.
- Décrire et comparer la répartition de la sévérité et du contrôle de l'asthme en cas d'asthme professionnel, d'asthme aggravé par le travail et d'asthme sans relation avec le travail.
- Construire une démarche diagnostique concertée des asthmes aggravés par le travail et des asthmes professionnels en vue d'améliorer leur prévention.

Méthodologie :

Ce projet est dirigé par le Centre de consultation de pathologie professionnelle de Nancy, l'Equipe d'Accueil EA7298 (Nancy), et le département Épidémiologie en Entreprises (DEE) de l'INRS.

Une première étape repèrera des sujets présentant un asthme actif probable par un autoquestionnaire systématiquement proposé à tous les salariés venant en consultation dans le service de santé au travail. Les dates de cette première étape seront définies avec chaque médecin du travail volontaire. Si le salarié répond positivement à une des questions ciblées « asthme potentiellement actif », un cahier de recueil comprenant d'autres autoquestionnaires à remplir à domicile ainsi qu'un journal de débit expiratoire de pointe (DEP) à tenir sur deux semaines lui seront remis par le médecin du travail ou l'un de ses collaborateurs. Le DEE contactera le salarié qui aura donné ses coordonnées pour répondre à ses questions éventuelles.

Tout le matériel nécessaire (lettres d'information, questionnaires, débitmètres, enveloppes de retour affranchies) est fourni par le DEE.

Dans un second temps, en fonction de ces informations, analysées de façon confidentielle par le centre de consultation de pathologie professionnelle de Nancy, les sujets seront classés en « asthme professionnel », « asthme aggravé par le travail » et « asthme sans relation avec le travail ». Ceux pour lesquels une suspicion d'asthme en relation avec le travail sera établie se verront proposer des

Identification et description des asthmes en milieu de travail

Moins étudié que l'asthme professionnel, l'asthme aggravé par le travail est une circonstance clinique fréquente, qui peut s'avérer difficile à prendre en charge. Dans les deux cas, plusieurs facteurs communs concourent à des difficultés diagnostiques et à une sous-estimation du nombre de cas. Comme dans d'autres pathologies associées à une exposition professionnelle, la difficulté des médecins à identifier les nuisances potentiellement en cause est une des explications de cette sous-estimation. Le repérage s'avère souvent complexe dans le cas d'expositions à des allergènes chimiques.

Objectifs :

- Estimer la prévalence de l'asthme et de l'asthme en relation avec le travail dans des populations suivies en médecine du travail.
- Décrire le rôle de l'exposition professionnelle et de facteurs personnels par des autoquestionnaires, tel le tabagisme, sur la sévérité et le contrôle de l'asthme en relation avec le travail.
- Décrire et comparer la répartition de la sévérité et du contrôle de l'asthme en cas d'asthme professionnel, d'asthme aggravé par le travail et d'asthme sans relation avec le travail.
- Construire une démarche diagnostique concertée des asthmes aggravés par le travail et des asthmes professionnels en vue d'améliorer leur prévention.

Méthodologie :

Ce projet est dirigé par le Centre de consultation de pathologie professionnelle de Nancy, l'Equipe d'Accueil EA7298 (Nancy), et le département Épidémiologie en Entreprises (DEE) de l'INRS.

Une première étape repèrera des sujets présentant un asthme actif probable par un autoquestionnaire systématiquement proposé à tous les salariés venant en consultation dans le service de santé au travail. Les dates de cette première étape seront définies avec chaque médecin du travail volontaire. Si le salarié répond positivement à une des questions ciblées « asthme potentiellement actif », un cahier de recueil comprenant d'autres autoquestionnaires à remplir à domicile ainsi qu'un journal de débit expiratoire de pointe (DEP) à tenir sur deux semaines lui seront remis par le médecin du travail ou l'un de ses collaborateurs. Le DEE contactera le salarié qui aura donné ses coordonnées pour répondre à ses questions éventuelles.

Tout le matériel nécessaire (lettres d'information, questionnaires, débitmètres, enveloppes de retour affranchies) est fourni par le DEE.

Dans un second temps, en fonction de ces informations, analysées de façon confidentielle par le centre de consultation de pathologie professionnelle de Nancy, les sujets seront classés en « asthme professionnel », « asthme aggravé par le travail » et « asthme sans relation avec le travail ». Ceux pour lesquels une suspicion d'asthme en relation avec le travail sera établie se verront proposer des

9. Annexe 9 : Mode opératoire détaillé

Étude « Santé respiratoire et travail » - Projet ARPEIGE

Mode opératoire détaillé

Contenu du colis du fond du paquet vers le dessus :

- Une check-list, une lettre d'information générale, un mode opératoire détaillé et schématisé
- 100 questionnaires de repérage et leur lettre d'information
- 5 enveloppes pré-timbrees, adressées au Docteur V. Demange du département Épidémiologie en Entreprise de l'INRS, Vandoeuvre-les-Nancy, contenant chacune une lettre d'information du salarié, un cahier de recueil et un débitmètre
- Une enveloppe pré-timbree, adressée au Docteur V. Demange du département Épidémiologie en Entreprise de l'INRS, Vandoeuvre-les-Nancy, pour le retour des 100 questionnaires de repérage remplis

Les questionnaires

Ce sont des auto-questionnaires. **Vous-même n'avez aucun questionnaire à remplir ou à administrer.**

- **Le questionnaire de repérage pour tous les salariés (1 feuille recto-verso)**

Il est accompagné d'une lettre d'information à destination du salarié. Il est à remplir par le salarié en salle d'attente avant de vous voir. On vous demande de le faire remplir par tous les salariés venant en consultation pour pouvoir décrire la population de salariés dont seront issus les cas repérés d'asthme. Il permet de repérer les salariés ayant eu des symptômes respiratoires de type asthme dans les 12 derniers mois.

- **Le cahier de recueil (pour les 5 premiers salariés ayant des problèmes respiratoires dans les 12 derniers mois selon le questionnaire de repérage) à remplir à domicile**

Une lettre d'information à destination du salarié l'accompagne, ainsi qu'une enveloppe pré-timbree et pré-adressée au Docteur V. Demange du département Épidémiologie en Entreprise de l'INRS, Vandoeuvre-les-Nancy.

- **Partie 1 : Le questionnaire médical (4 pages)**

Il explore le tabagisme, le terrain atopique personnel et familial, le traitement de l'asthme et le rythme des symptômes par rapport au travail.

- **Partie 2 : Le test de contrôle de l'asthme (Asthma Control Test) (1 page)**
- **Partie 3 : Le questionnaire sur les expositions professionnelles (15 pages)**

Il commence par recueillir un résumé de la carrière professionnelle (1^{er} emploi, emploi actuel, emploi le plus long). Puis il inventorie différentes tâches exposant à des allergènes ou à des irritants des voies respiratoires en recueillant la durée et l'intensité de chaque tâche. Les

Étude « Santé respiratoire et travail » - Projet ARPEIGE

questions portent sur les tâches de fabrication de produits, puis d'utilisation de produits et enfin sur l'ambiance dans laquelle elles sont effectuées.

- Partie 4 : Le questionnaire sur la qualité de vie des personnes asthmatiques (Asthma Quality of Life Questionnaire) (5 pages)
- Partie 5 : Le journal de DEP (3 pages) et le débitmètre

Nous avons mis en ligne une vidéo détaillant la marche à suivre pour remplir le journal de DEP ((lien direct : <http://youtu.be/9vLKrygWQWc> ou taper « soufflez c'est noté » sur Youtube).

Quel est votre rôle ?

Dès réception de ce colis, merci de vérifier son contenu en cochant la check-list et de la faxer au Docteur V. Demange au numéro suivant : **03-83-50-20-15** ou l'envoyer par mail à valerie.demange@inrs.fr.

Nous vous demandons de choisir deux semaines consécutives de consultations qui soient proches de votre activité habituelle de consultation. Pendant ces deux semaines, la secrétaire demandera à tout salarié venant en consultation de remplir dans la salle d'attente le questionnaire de repérage, même s'il n'a aucun problème de santé. Quand le salarié vous le remettra en consultation, merci de vérifier qu'il n'y a pas de réponse manquante.

Si le salarié a répondu **positivement à au moins une des questions numérotées en bleu**, c'est-à-dire :

Question 5 : Avez-vous eu une crise d'asthme dans les 12 derniers mois ?

Question 11 : Avez-vous des sifflements dans la poitrine à un moment quelconque dans les 12 derniers mois ?

Question 12 : Vous êtes-vous réveillé avec une sensation de gêne respiratoire à un moment quelconque dans les 12 derniers mois ?

Question 13 : Avez-vous eu une crise d'essoufflement au repos pendant la journée à un moment quelconque dans les 12 derniers mois ?

Question 14 : Avez-vous eu des sifflements dans la poitrine après un effort intense à un moment quelconque dans les 12 derniers mois ?

Question 15 : Avez-vous été réveillé par une crise d'essoufflement à un moment quelconque dans les 12 derniers mois ?

Question 17 : Avez-vous été réveillé par une quinte de toux à un moment quelconque dans les 12 derniers mois ?

Question 20 : (Quand vous êtes à votre poste de travail, ou dans les heures qui suivent, vous arrive-t-il :) de vous mettre à tousser ?

Question 21 : (Quand vous êtes à votre poste de travail, ou dans les heures qui suivent, vous arrive-t-il :) de vous mettre à avoir des sifflements dans la poitrine en respirant ?

Question 22 : (Quand vous êtes à votre poste de travail, ou dans les heures qui suivent, vous arrive-t-il :) d'avoir un essoufflement, une sensation d'oppression ou de serrement dans la poitrine ?

Étude « Santé respiratoire et travail » - Projet ARPEIGE

Nous vous demandons de bien vouloir respecter strictement le mode opératoire, même si les symptômes respiratoires cochés par le salarié ne vous semblent pas relever d'un asthme.

Vérifiez ensuite qu'il a répondu à :

Question 33 : Accepteriez-vous de répondre ultérieurement à d'autres questionnaires dans le cadre d'une étude sur la santé respiratoire et le travail ?

Puis vérifiez qu'il a écrit lisiblement ses **coordonnées, et en particulier le numéro de téléphone** dans le cadre en dessous.

Si c'est le cas, il vous faudra :

- **recopier les 3 derniers caractères du numéro d'identification** du questionnaire de repérage sur le cahier de recueil,
- **remettre au salarié l'enveloppe de retour** pré-timbrée et pré-adressée au V. Demange du département Épidémiologie en Entreprise de l'INRS, Vandoeuvre-les-Nancy, contenant un débitmètre et le cahier de recueil avec la lettre d'information,
- **cocher** à la fin du questionnaire de repérage la case indiquant que vous avez remis un débitmètre au salarié,
- **faxer** au Docteur V. Demange au **03-83-50-20-15** la page du questionnaire de repérage avec les coordonnées du salarié. Cela permettra à Mme Hermine Mével de contacter le salarié pour l'aider en cas de difficulté à remplir les documents,
- **renvoyer** dans l'enveloppe pré-timbrée le questionnaire de repérage avec tous les autres à la fin des deux semaines.

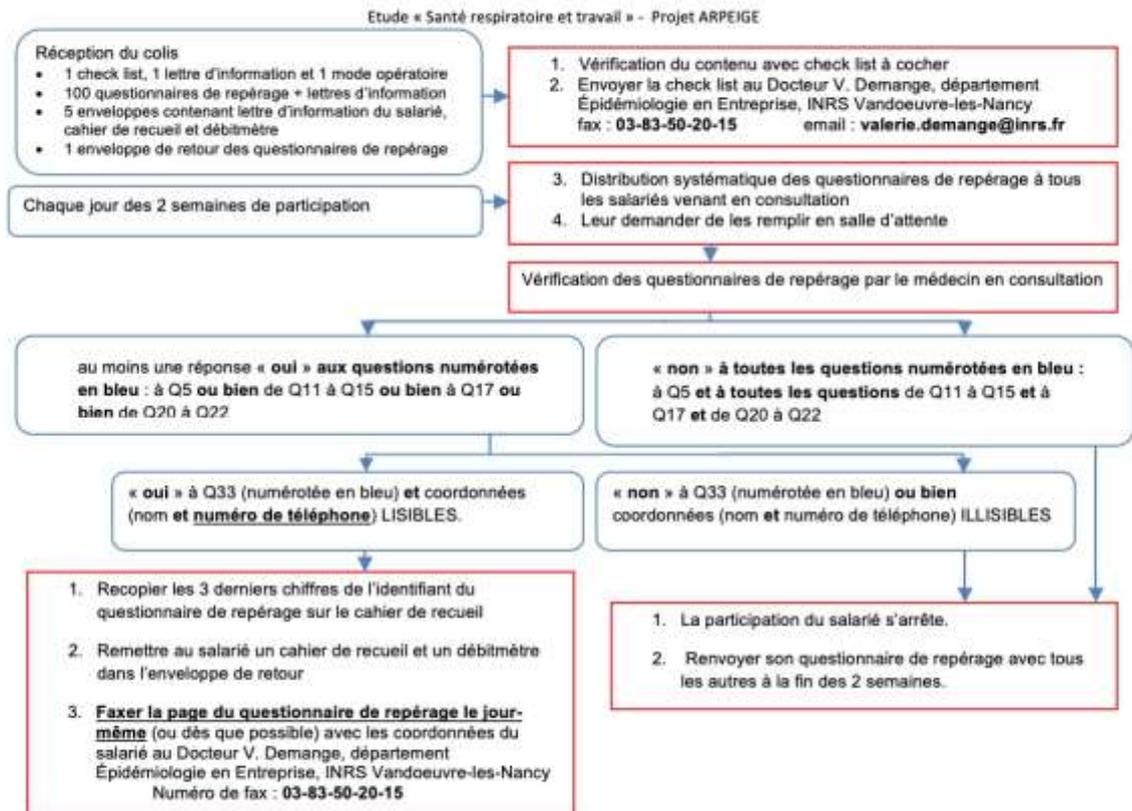
Si le salarié n'a répondu positivement **ni à la question n°5 ni à aucune question du n°11 au n°15 inclus, ni à la question n°17, ni à aucune question du n°20 au n°22 inclus**, sa participation s'arrête.

Si le salarié a répondu **positivement à la question n°5** ou bien à au moins une question parmi les questions **n°11 à n°15 incluse**, ou à la **question n°17** ou à au moins une question parmi les questions **n°20 à n°22 incluse**, mais s'il a répondu **négativement à la question n°33** ou qu'il **n'a pas donné ses coordonnées**, sa participation s'arrête.

Arrêtez le recueil au bout des deux semaines ou avant si 100 questionnaires de repérage ont été remplis. Si vous n'avez pas distribué les 100 questionnaires au bout des deux semaines, vous pouvez arrêter le recueil. Cependant, si votre emploi du temps vous le permet, poursuivez jusqu'à distribuer les 100 questionnaires. Si un sujet répond aux critères d'asthmatique potentiel mais que vous avez déjà distribué tous les débitmètres, faxez son questionnaire de repérage et nous lui enverrons directement le matériel.

Renvoyez dans l'enveloppe pré-timbrée l'ensemble des questionnaires de repérage recueillis au cours des deux semaines.

10. Annexe 10 : Mode opératoire schématisé



11. Annexe 11 : Checklist

Check-list n°

À la réception du colis, merci de vérifier que les documents suivants sont bien dans le colis (cocher les cases si c'est le cas), puis de faxer la présente liste au Dr V. Demange, département Épidémiologie en Entreprise, INRS, Vandoeuvre-les-Nancy, au 03 83 50 20 15.

- 1 lettre d'information pour le médecin du travail
- 1 document « Mode opératoire » pour le médecin du travail
- 100 lettres d'information pour les salariés
- 100 questionnaires « Repérage »
- 1 débitmètre à remettre au salarié avec symptôme(s) respiratoire(s)
- 5 enveloppes adressées au Docteur V. Demange du département Épidémiologie en Entreprise de l'INRS, Vandoeuvre-les-Nancy, à remettre au salarié avec symptôme(s) respiratoire(s), contenant chacune :
 - 1 lettre d'information
 - 1 cahier de recueil
- 1 enveloppe de retour des questionnaires « Repérage », adressée au département Épidémiologie en Entreprise de l'INRS, Vandoeuvre-les-Nancy

13. Annexe 13 : Lettre d'information pour le repérage

ETUDE SANTE RESPIRATOIRE ET TRAVAIL
Lettre d'information des salariés participants

L'INRS est l'Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. Il est placé sous l'égide de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie et dispose de départements de recherche en santé au travail, dont le département Epidémiologie¹ en Entreprise. Ce département réalise une étude sur la santé respiratoire et le travail en collaboration avec les Services de Santé au Travail et plusieurs Centres de Consultations de Pathologies Professionnelles.

Votre médecin du travail participe à cette étude.

Objectif de l'étude

Cette étude vise à mieux connaître la santé respiratoire en fonction du travail. Les symptômes respiratoires pouvant évoquer un asthme sont ciblés, mais même si vous n'avez ni asthme ni symptômes respiratoires, vos réponses au questionnaire ci-joint sont importantes pour l'étude.

Une des retombées de cette étude sera de repérer des situations d'expositions professionnelles où, soit du fait de leur fréquence, soit de leur sévérité, ce type de pathologie pourra faire l'objet de mesures de prévention.

Déroulement de l'étude

Tous les salariés en activité sont concernés. Votre médecin du travail vous a remis aujourd'hui le questionnaire de repérage à remplir par vous-même. Votre accord pour participer à l'étude vous est demandé au cours de ce questionnaire. Si vous souhaitez participer à l'étude, le médecin du travail peut vous remettre des questionnaires supplémentaires ainsi qu'un petit appareil portatif pour surveiller votre souffle, à remplir et utiliser à votre domicile. Une enveloppe pré-affranchie vous sera fournie pour retourner l'ensemble au département Epidémiologie en Entreprise de l'INRS.

Les données concernant votre souffle et vos réponses aux questionnaires seront rendues confidentielles par un codage sans mention de vos nom et prénom et leur bilan sera réalisé de manière confidentielle par le Centre de Consultations de Pathologies Professionnelles partenaire de l'INRS. Il sera envoyé si vous le souhaitez, au médecin de votre choix (médecin du travail, médecin traitant ou pneumologue).

A l'issue de l'étude, vous serez informé(e) des résultats globaux de la recherche.

Vous pouvez, bien sûr, refuser de participer ou vous retirer de l'étude à tout moment, sans aucune conséquence dans vos relations ni avec votre médecin du travail, ni avec votre employeur. Votre participation est donc souhaitée mais reste facultative.

Confidentialité

Les données à caractère personnel recueillies feront l'objet d'un traitement informatique. Les données nominatives (vos coordonnées) ont pour seul destinataire le département

¹ L'épidémiologie étudie la fréquence et la répartition dans le temps et dans l'espace des problèmes de santé dans des populations humaines, ainsi que le rôle des facteurs qui les déterminent.

Epidémiologie en Entreprise de l'INRS et sont utilisées par ce dernier de façon strictement confidentielle et dans le seul cadre de cette étude. Le département conservera vos coordonnées pendant 3 ans et pourra vous recontacter pendant ce laps de temps :

- dans les 15 jours si vous avez reçu des questionnaires supplémentaires pour vous apporter une aide à utiliser l'appareil portatif ou à répondre aux questions ;
- éventuellement dans le cadre d'une future étude décrivant les expositions professionnelles de salariés non asthmatiques et de salariés asthmatiques, dont l'asthme est en lien ou non avec le travail.

La confidentialité de vos données sera garantie par un codage sans mention de vos nom et prénom, sous la responsabilité de V. Demange.

Droit d'accès aux informations

Comme le prévoit la loi Informatique et Libertés, vous avez des « droits d'accès et de rectification, ainsi que le droit d'opposition » et de retrait concernant vos données à caractère personnel, sans aucune conséquence dans vos relations ni avec votre médecin du travail, ni avec votre employeur. Vous pouvez exercer ces droits en contactant :

Madame Valérie Demange

Département Epidémiologie en Entreprise INRS

Rue du Morvan, CS 60027

54519 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex

Ou par courrier électronique à l'adresse suivante : valerie.demange@inrs.fr

Cette étude a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés).

14. Annexe 14 : Lettre information accompagnant le cahier de recueil

ETUDE SANTE RESPIRATOIRE ET TRAVAIL Lettre d'information des salariés participants

D'après vos réponses au questionnaire rempli en salle d'attente, nous vous proposons de participer à une étape supplémentaire de l'étude.

Vous pouvez, bien sûr, refuser de participer ou vous retirer de l'étude à tout moment, sans aucune conséquence dans vos relations ni avec votre médecin du travail, ni avec votre employeur. Votre participation est donc souhaitée mais reste facultative.

Nous vous demandons de remplir le cahier de recueil ci-joint sans dégrafer aucune page, après avoir lu attentivement les informations ou consignes notées avant chaque partie. Le cahier est volumineux mais vous n'aurez pas à répondre à toutes les questions si elles ne vous concernent pas. Madame Hermine Mével, INRS vous contactera à titre systématique après votre visite auprès du médecin du travail pour répondre aux questions que vous pourriez vous poser. Une fois que vous aurez rempli l'ensemble des questionnaires, merci de les renvoyer, ainsi que le **débitmètre** (appareil portatif pour mesurer votre souffle), dans l'enveloppe pré-timbrée et pré-adressée que vous a remise votre médecin du travail.

Les données à caractère personnel recueillies feront l'objet d'un traitement informatique. Les données nominatives (vos coordonnées) ont pour seul destinataire le département Epidémiologie en Entreprise de l'INRS et sont utilisées par ce dernier de façon strictement confidentielle et dans le seul cadre de cette étude. Le département conservera vos coordonnées pendant 3 ans et pourra vous recontacter pendant ce laps de temps :

- dans les 15 jours si vous avez reçu des questionnaires supplémentaires pour vous apporter une aide à utiliser l'appareil portatif ou à répondre aux questions ;
- éventuellement dans le cadre d'une future étude décrivant les expositions professionnelles de salariés non asthmatiques et de salariés asthmatiques, dont l'asthme est en lien ou non avec le travail.

La confidentialité de vos données sera garantie par un codage sans mention de vos nom et prénom, sous la responsabilité de V. Demange, INRS.

Les données concernant votre souffle et vos réponses aux questionnaires seront rendues confidentielles par un codage sans mention de vos nom et prénom et leur bilan sera réalisé de manière confidentielle par le Centre de Consultations de Pathologies Professionnelles partenaire de l'INRS. Il sera envoyé si vous le souhaitez au médecin de votre choix (médecin du travail, médecin traitant ou pneumologue), que **vous devez dans ce cas nous indiquer à la fin de cette lettre**. Un suivi pourra vous être proposé auprès du médecin de votre choix ou du service de Consultations de Pathologies Professionnelles le plus proche de votre domicile, selon ce que vous souhaitez.

A l'issue de l'étude, vous serez informé des résultats globaux de la recherche.

Comme le prévoit la loi Informatique et Libertés, vous avez des « droits d'accès et de rectification, ainsi que le droit d'opposition » et de retrait concernant vos données à caractère

personnel, sans aucune conséquence dans vos relations ni avec votre médecin du travail, ni avec votre employeur. Vous pouvez exercer ces droits en contactant :

Madame Valérie Demange
Département Epidémiologie en Entreprise INRS
Rue du Morvan, CS 60027
54519 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex

Ou par courrier électronique à l'adresse suivante : valerie.demange@inrs.fr

Cette étude a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés).

Merci de joindre cette partie, après l'avoir remplie, aux questionnaires et au débitmètre dans l'enveloppe de retour.

Coordonnées du médecin à qui vous souhaitez que votre bilan soit transmis :

NOM : _____ Prénom : _____

COMMUNE D'EXERCICE : _____ Code postal : _____

Est-ce que vous nous autorisez à transmettre votre bilan également à votre médecin du travail ? (Cochez votre réponse) OUI NON

3. Avez-vous déjà eu des allergies nasales, y compris le rhume des foins ? oui non*Si non, allez directement à la QUESTION 4***Si oui**

3.a. Ce diagnostic a-t-il été confirmé par un médecin ?

 oui non

3.b. Cela vous arrive-t-il toute l'année ou plus fréquemment certains mois de l'année ?

 toute l'année plus fréquemment certains mois de l'année

3.c. Si vous avez coché "plus fréquemment certains mois de l'année" à la question 3.b, veuillez préciser quel(s) mois (vous pouvez cocher plusieurs cases).

 Janvier Juillet Février Août Mars Septembre Avril Octobre Mai Novembre Juin Décembre**4. Dans les 12 derniers mois, avez-vous eu des crises d'éternuements (au moins 5 éternuements d'affilée) en dehors d'un rhume ou d'une grippe ?** oui non**5. Dans les 12 derniers mois, avez-vous eu le nez bouché ou le nez qui coule en dehors d'un rhume ou d'une grippe ?** oui non**6. Avez-vous déjà eu une conjonctivite allergique ?** oui non*Si non, allez directement à la QUESTION 7***Si oui**

6.a. Ce diagnostic a-t-il été confirmé par un médecin ?

 oui non

6.b. Cela vous arrive-t-il toute l'année ou plus fréquemment certains mois de l'année ?

 toute l'année plus fréquemment certains mois de l'année

6.c. Si vous avez coché "plus fréquemment certains mois de l'année" à la question 6.b, veuillez préciser quel(s) mois (vous pouvez cocher plusieurs cases).

 Janvier Juillet Février Août Mars Septembre Avril Octobre Mai Novembre Juin Décembre**7. Dans les 12 derniers mois, avez-vous eu les yeux qui piquent, qui pleurent ou qui grattent, en dehors d'un rhume ou d'une grippe ?** oui non

8. Avez-vous eu de l'eczéma dans l'enfance ? oui non*Si non, allez directement à la QUESTION 9***Si oui**

8.a. Cet eczéma d'enfance a-t-il nécessité un traitement ?

 oui non**9. Avez-vous eu des tests cutanés allergiques dans votre vie ?** oui non*Si non, allez directement à la QUESTION 10***Si oui**

9.a. Votre peau a-t-elle réagi ?

 oui non

9.b. Si oui, cocher le(s) produit(s) au(x)quel(s) votre peau a réagi dans la liste ci-dessous :

 Acariens Pollens Animaux Moisissures Latex Blattes Autres**10. Avez-vous habituellement une sensation d'essoufflement ou de sifflement dans la poitrine dans une ou plusieurs des circonstances suivantes : froid, brouillard, effort, parfum/odeur fort(e), pièce enfumée ?** oui non**11. Vos parents ou vos frères et sœurs ont-ils déjà eu de l'asthme ?** oui non*Si non, allez directement à la QUESTION 12***Si oui**

11.a. Qui (plusieurs réponses possibles) ?

 Père Mère Frère(s)/Soeur(s)**12. Vos parents et/ou vos frères/sœurs ont-ils déjà eu de l'eczéma, une allergie de la peau, une allergie nasale ou le rhume des foins ?** oui non*Si non, allez directement à la QUESTION 13***Si oui**

12.a. Qui (plusieurs réponses possibles) ?

 Père Mère Frère(s)/Soeur(s)

13. Avez-vous eu un traitement pour l'asthme dans les 12 derniers mois ?

oui

non

Si non, allez directement à la QUESTION 19

Si oui : Veuillez compléter le tableau ci-dessous, en citant TOUS les médicaments que vous utilisez ACTUELLEMENT pour traiter votre asthme :

Nom du médicament	Dosage	Fréquence de prise	Nombre de bouffée(s) ou de comprimé(s) par prise
<i>Exemple</i> SÉRÉTIDE DISKUS	250 µg	<input checked="" type="checkbox"/> Matin <input type="checkbox"/> Midi <input checked="" type="checkbox"/> Soir <input type="checkbox"/> Quand vous en ressentez le besoin	<u> 2 </u> <hr/> <u> 2 </u> <hr/>
<i>Exemple</i> VENTOLNE	100 µg	<input type="checkbox"/> Matin <input type="checkbox"/> Midi <input type="checkbox"/> Soir <input checked="" type="checkbox"/> Quand vous en ressentez le besoin	<hr/> <hr/> <hr/> <u> 2 </u>
		<input type="checkbox"/> Matin <input type="checkbox"/> Midi <input type="checkbox"/> Soir <input type="checkbox"/> Quand vous en ressentez le besoin	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
		<input type="checkbox"/> Matin <input type="checkbox"/> Midi <input type="checkbox"/> Soir <input type="checkbox"/> Quand vous en ressentez le besoin	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
		<input type="checkbox"/> Matin <input type="checkbox"/> Midi <input type="checkbox"/> Soir <input type="checkbox"/> Quand vous en ressentez le besoin	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
		<input type="checkbox"/> Matin <input type="checkbox"/> Midi <input type="checkbox"/> Soir <input type="checkbox"/> Quand vous en ressentez le besoin	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
		<input type="checkbox"/> Matin <input type="checkbox"/> Midi <input type="checkbox"/> Soir <input type="checkbox"/> Quand vous en ressentez le besoin	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
		<input type="checkbox"/> Matin <input type="checkbox"/> Midi <input type="checkbox"/> Soir <input type="checkbox"/> Quand vous en ressentez le besoin	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/>

Veillez répondre aux questions 14 à 18 en encerclant le chiffre qui correspond à votre réponse.

14. AU COURS DES 4 DERNIÈRES SEMAINES, votre asthme vous a-t-il gêné(e) dans vos activités, au travail ou chez vous ?

Tout le temps	La plupart du temps	Quelquefois	Rarement	Jamais
1	2	3	4	5

15. AU COURS DES 4 DERNIÈRES SEMAINES, avez-vous été essoufflé(e) ?

Plus d'une fois par jour	Une fois par jour	3 à 6 fois par semaine	1 ou 2 fois par semaine	Jamais
1	2	3	4	5

16. AU COURS DES 4 DERNIÈRES SEMAINES, les symptômes de L'ASTHME (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?

4 nuits ou + par semaine	2 à 3 nuits par semaine	Une nuit par semaine	1 ou 2 fois en tout	Jamais
1	2	3	4	5

17. AU COURS DES 4 DERNIÈRES SEMAINES, avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple Ventoline, Bricanyl) ?

3 fois par jour ou plus	1 ou 2 fois par jour	2 ou 3 fois par semaine	1 fois par semaine ou moins	Jamais
1	2	3	4	5

18. Comment évalueriez-vous votre asthme AU COURS DES 4 DERNIÈRES SEMAINES ?

Pas contrôlé du tout	Très peu contrôlé	Un peu contrôlé	Bien contrôlé	Totalement contrôlé
1	2	3	4	5

19. Dans les 12 derniers mois, comment vos symptômes respiratoires ont-ils évolué quand vous étiez absent(e) de votre travail (weekends, congés) ?

- Ils ont disparu ou se sont améliorés Ils sont restés pareils Ils ont empiré

20. Quand vous êtes à votre poste de travail, vous arrive-t-il :

- 20.a. de vous mettre à tousser ? oui non
 20.b. de vous mettre à avoir des sifflements dans la poitrine en respirant ? oui non
 20.c. d'avoir un essoufflement, une sensation d'oppression ou de serrement dans la poitrine ? oui non

21. Avez-vous dû renoncer à une (ou des) formation(s) scolaire(s) ou professionnelle(s) À CAUSE DE VOS SYMPTÔMES RESPIRATOIRES ?

- oui non

Si non, allez directement à la QUESTION 22

Si oui

21.a. Quelle(s) formation(s) ?

22. Avez-vous dû renoncer à l'un de vos emplois À CAUSE DE VOS SYMPTÔMES RESPIRATOIRES ?

- oui non

Si non, allez directement à la QUESTION 23

Si oui

22.a. Quel(s) emploi(s) ?

23. Quel est le diplôme le plus élevé que vous ayez obtenu (ou le niveau maximum d'études que vous ayez atteint) ?

- Certificat d'études Baccalauréat
 Brevet des Collèges-BEPC Études supérieures
 CAP Autre, lequel :
 BEP

24. Renseignements concernant votre premier emploi (ou stage supérieur à 6 mois) :

Date de début:

Date de fin:

Nom de l'entreprise :

Code postal :

Secteur d'activité de l'entreprise :

Profession exercée (intitulé du poste occupé, ex : conducteur de raboteuse sur bois) :

Principales tâches :

25. Renseignements concernant votre emploi actuel (si différent de votre premier emploi) :

Date de début:

Nom de l'entreprise :

Code postal :

Principales tâches :

26. Renseignements concernant l'emploi que vous avez occupé le plus longtemps (si différent des deux précédents) :

Date de début :

Date de fin :

Nom de l'entreprise :

Code postal :

Secteur d'activité de l'entreprise :

Profession exercée (intitulé du poste occupé, ex : conducteur de raboteuse sur bois) :

Principales tâches :

DEUXIÈME PARTIE

Les questions 1 à 53 concernent votre travail ACTUEL.

Veuillez lire attentivement TOUTES les questions.

Pour répondre aux questions « À quelle fréquence ? », dont les réponses sont présentées en pourcentage de votre temps de travail (« moins de 5% » ; « 5 à 25% » ; « 25 à 50% » ; « 50 à 75% » ; « plus de 75% »), veuillez vous référer au tableau ci-dessous, qui présente les correspondances en temps de travail pour chaque choix de réponse.

Si vous effectuez la tâche en question :

Par jour (8 heures travaillées)	Moins de 30 minutes	De 30 à 120 minutes	De 2 à 4 heures	De 4 à 6 heures	Plus de 6 heures
Par semaine (5 jours travaillés)	Moins de 2 heures	De 2 à 8 heures	De 1 à 2 jours	De 2 à 3 jours	Plus de 3 jours
Par mois (20 jours travaillés)	Moins d'un jour	De 1 à 6 jours	De 6 à 10 jours	De 10 à 15 jours	Plus de 15 jours
Par an (270 jours travaillés)	Moins de 15 jours	De 15 jours à 3 mois	De 3 à 6 mois	De 6 à 10 mois	Plus de 10 mois
	↓	↓	↓	↓	↓
Choisissez la réponse :	Moins de 5 % de votre temps de travail	5 à 25% de votre temps de travail	25 à 50% de votre temps de travail	50 à 75% de votre temps de travail	plus de 75% de votre temps de travail

Exemple : Si vous effectuez des travaux de soudure tous les jours pendant 2 à 4 h par jour, choisissez la réponse « 25 à 50% ». Si ce n'est pas tous les jours, mais toutes les semaines, pendant 2 à 3 jours, choisissez la réponse « 50 à 75% ». Si c'est quelques fois par mois, l'équivalent de 1 à 6 jours, choisissez la réponse « 5 à 25% ». Si c'est moins d'une fois par mois, pendant l'équivalent de moins de 15 jours par an, choisissez la réponse « moins de 5% ».

1. Dans votre travail, participez-vous directement à la fabrication de produits cosmétiques (maquillage, produits d'hygiène corporelle...)? oui non**Si oui** 1.a. Depuis quelle année ?

1.b. À quelle fréquence ?

 Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%**2. Dans votre travail, participez-vous directement à la fabrication de produits pharmaceutiques ?** oui non**Si oui** 2.a. Depuis quelle année ?

2.b. À quelle fréquence ?

 Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%**3. Dans votre travail, participez-vous directement à la fabrication de produits de nettoyage (désinfectants, détergents, décapants...)?** oui non**Si oui** 3.a. Depuis quelle année ?

3.b. À quelle fréquence ?

 Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%**4. Dans votre travail, participez-vous directement à la fabrication de produits phytosanitaires (insecticides, herbicides, fongicides...)?** oui non**Si oui** 4.a. Depuis quelle année ?

4.b. À quelle fréquence ?

 Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%**5. Dans votre travail, participez-vous directement à la fabrication d'encre et/ou de colorants ?** oui non**Si oui** 5.a. Depuis quelle année ?

5.b. À quelle fréquence ?

 Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

6. Dans votre travail, participez-vous directement à la fabrication de pâte à papier ?

oui non

Si oui 6.a. Depuis quelle année ?

6.b. À quelle fréquence ?

Moins de 5%

5 à 25%

25 à 50%

50 à 75%

Plus de 75%

7. Dans votre travail, participez-vous directement à la fabrication de peintures / Vernis / Laques ?

oui non

Si oui 7.a. De quel(s) type(s) ?

polyuréthane

époxy

acrylate/méthacrylate/cyanoacrylate

ne sait pas

7.b. Depuis quelle année ?

7.c. À quelle fréquence ?

Moins de 5%

5 à 25%

25 à 50%

50 à 75%

Plus de 75%

8. Dans votre travail, participez-vous directement à la fabrication de colles / résines ?

oui non

Si oui 8.a. De quel(s) type(s) ?

polyuréthane

époxy

acrylate/méthacrylate/cyanoacrylate

ne sait pas

8.b. Depuis quelle année ?

8.c. À quelle fréquence ?

Moins de 5%

5 à 25%

25 à 50%

50 à 75%

Plus de 75%

9. Dans votre travail, participez-vous directement à la fabrication d'objets ou de matériaux en matière plastique (en dehors des colles et résines concernées par la question 8) ?

oui non

Si oui 9.a. Depuis quelle année ?

9.b. À quelle fréquence ?

Moins de 5%

5 à 25%

25 à 50%

50 à 75%

Plus de 75%

10. Dans votre travail, participez-vous directement à la fabrication de mousses flexibles ou rigides en polyuréthane (mousse de siège automobile, mousse d'isolation thermique ou acoustique...)?

 oui non

Si oui 10.a. Depuis quelle année ?

10.b. À quelle fréquence ?

 Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

11. Dans votre travail, participez-vous directement à la fabrication de textiles synthétiques type Elasthane (ou Lycra) ?

 oui non

Si oui 11.a. Depuis quelle année ?

11.b. À quelle fréquence ?

 Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

12. Dans votre travail, participez-vous directement à la fabrication d'objets ou matériaux en caoutchouc ou latex (gants de travail, préservatifs, jouets...)?

 oui non

Si oui 12.a. Depuis quelle année ?

12.b. À quelle fréquence ?

 Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

13. Dans le cadre de votre travail, êtes-vous amené(e) à manipuler des animaux et/ou à entretenir leur litière/cage ?

oui non

Si oui 13.a. Depuis quelle année ?

13.b. À quelle fréquence ?

Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

13.c. De quels animaux s'agit-il ?

chats/chiens rongeurs lapins autres

14. Dans le cadre de votre travail, utilisez-vous des produits de nettoyage (détergents,...) pour le sol et les surfaces ?

oui non

Si oui 14.a. Depuis quelle année ?

14.b. À quelle fréquence ?

Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

15. Dans le cadre de votre travail, utilisez-vous des sprays nettoyants pour le nettoyage de vitres, glaces, sanitaires ?

oui non

Si oui 15.a. Depuis quelle année ?

15.b. À quelle fréquence ?

Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

16. Dans le cadre de votre travail, utilisez-vous des sprays nettoyants pour le décapage/détartrage d'appareil électroménager (brûleur de gazinière, four...) ?

oui non

Si oui 16.a. Depuis quelle année ?

16.b. À quelle fréquence ?

Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

17. Dans le cadre de votre travail, effectuez-vous des travaux de cirage/lustrage de meubles ou de sol avec des produits en spray ?

oui non

Si oui 17.a. Depuis quelle année ?

17.b. À quelle fréquence ?

Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

18. Dans le cadre de votre travail, effectuez-vous des travaux de détachage de revêtement (sol, murs...) ou de tissus (vêtements, tapis...) ?

oui non

Si oui 18.a. Depuis quelle année ?

18.b. À quelle fréquence ?

Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

19. Dans le cadre de votre travail, participez-vous à la stérilisation / désinfection / décontamination de matériel médico-chirurgical ou de laboratoire à l'aide de produits chimiques (hors autoclave) ?

oui non

Si oui 19.a. Depuis quelle année ?

19.b. À quelle fréquence ?

Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

20. Dans le cadre de votre travail, vous arrive-t-il d'ajouter des produits désinfectants ou conservateurs à des liquides industriels (huiles de coupe ou hydraulique, bains de lavage...) ?

oui non ne sait pas

Si oui 20.a. Depuis quelle année ?

20.b. À quelle fréquence ?

Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

21. Dans le cadre de votre travail, travaillez-vous dans des locaux faisant l'objet d'une désinfection quotidienne spécifique (bloc opératoire, cuisine, usine agro-alimentaire, piscine...) ?

oui non ne sait pas

Si oui 21.a. Depuis quelle année ?

21.b. À quelle fréquence ?

Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

22. Dans le cadre de votre travail, utilisez-vous des produits phytosanitaires (insecticides, herbicides, fongicides...) ?

oui non

Si oui 22.a. Depuis quelle année ?

22.b. À quelle fréquence ?

Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

23. Dans le cadre de votre travail êtes-vous directement exposé(e) à de la poussière de bois ? oui non**Si oui** 23.a. Depuis quelle année ?

23.b. À quelle fréquence ?

 Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%**24. Dans le cadre de votre travail, réalisez-vous des tâches de ponçage ou de sciage d'objets ou matériaux en bois ?** oui non**Si oui** 24.a. Depuis quelle année ?

24.b. À quelle fréquence ?

 Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%**25. Dans le cadre de votre travail êtes-vous exposé(e) à de la farine (blé, orge, seigle...) ou à de la poussière de céréales (poussières de silo...) ?** oui non**Si oui** 25.a. Depuis quelle année ?

25.b. À quelle fréquence ?

 Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%**26. Dans le cadre de votre travail, manipulez-vous des améliorants de la farine (farine de soja ou de fève, malt, amylases fongiques...) ?** oui non ne sait pas**Si oui** 26.a. Depuis quelle année ?

26.b. À quelle fréquence ?

 Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%**27. Dans le cadre de votre travail, manipulez-vous des additifs alimentaires à base d'enzymes (moût de brasserie, enzyme coagulante en fromagerie, colle à viande en boucherie charcuterie industrielle...) ?** oui non ne sait pas**Si oui** 27.a. Depuis quelle année ?

27.b. À quelle fréquence ?

 Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

28. Dans le cadre de votre travail, portez-vous des gants de protection ?

oui non

Si oui 28.a. De quel(s) type(s) ?

- latex (type MAPA, type gants médicaux... poudré/non poudré)
 autre matière plastique (vinyl, nitrile, néoprène...)
 autre matière (tissus, cuir...)
- ne sait pas

28.b. Depuis quelle année ?

28.c. À quelle fréquence ?

- Moins de 5%
 5 à 25%
 25 à 50%
 50 à 75%
 Plus de 75%

29. Dans le cadre de votre travail, utilisez-vous des produits de coiffure tels que des poudres ou crèmes décolorantes, des teintures capillaires ?

oui non

Si oui 29.a. Depuis quelle année ?

29.b. À quelle fréquence ?

- Moins de 5%
 5 à 25%
 25 à 50%
 50 à 75%
 Plus de 75%

30. Dans le cadre de votre travail, utilisez-vous des produits de coiffure tels que des laques ou sprays coiffants ?

oui non

Si oui 30.a. Depuis quelle année ?

30.b. À quelle fréquence ?

- Moins de 5%
 5 à 25%
 25 à 50%
 50 à 75%
 Plus de 75%

31. Dans le cadre de votre travail, effectuez-vous des travaux d'usinage de matériaux métalliques (tournage, fraisage, alésage...)?

oui non

Si oui 31.a. Depuis quelle année ?

31.b. À quelle fréquence ?

- Moins de 5%
 5 à 25%
 25 à 50%
 50 à 75%
 Plus de 75%

32. Dans le cadre de votre travail, êtes-vous exposé directement au traitement électrochimique des métaux ou galvanoplastie (chromage, nickelage...)?

oui non

Si oui 32.a. Depuis quelle année ?

32.b. À quelle fréquence ?

Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

33. Dans le cadre de votre travail participez-vous à la transformation de sels de platine (affinage, fabrication de catalyseurs...)?

oui non

Si oui 33.a. Depuis quelle année ?

33.b. À quelle fréquence ?

Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

34. Dans le cadre de votre travail, appliquez-vous des peintures ou des laques (hors peintures et laques décoratives d'intérieure type acrylique ou glycérophthalique)?

oui non ne sait pas

Si oui 34.a. De quel(s) type(s)

- polyuréthane
- époxy
- acrylates
- ne sait pas

34.b. Depuis quelle année ?

34.c. À quelle fréquence ?

Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

35. Dans le cadre de votre travail, manipulez-vous des colles, des vernis ou des résines bi composants (mélange du durcisseur et de la résine de base au moment de l'utilisation) ?

oui non

Si oui 35.a. De quel(s) type(s) ?

- polyuréthane
 époxy
 acrylates
 ne sait pas

35.b. Depuis quelle année ?

35.c. À quelle fréquence ?

- Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

36. Dans le cadre de votre travail, effectuez-vous des travaux d'usinage ou de découpe de mousses flexibles ou rigides en polyuréthane (mousse de siège automobile, mousse d'isolation thermique ou acoustique...) ?

oui non ne sait pas

Si oui 36.a. Depuis quelle année ?

36.b. À quelle fréquence ?

- Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

37. Dans le cadre de votre travail, êtes-vous en contact avec des substances végétales sous forme de poudre ou de poussière (plantes aromatiques / médicinales / cosmétiques, épices, graines broyées, fibres textiles...) ?

oui non ne sait pas

Si oui 37.a. Depuis quelle année ?

37.b. À quelle fréquence ?

- Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

38. Dans le cadre de votre travail, effectuez-vous des travaux de débroussaillage, tonte, compostage, moissonnage, ensilage ?

oui non

Si oui 38.a. Depuis quelle année ?

38.b. À quelle fréquence ?

- Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

39. Dans le cadre de votre travail, manipulez-vous des végétaux moisiss (fourrage, bois, fruits, légumes...) ?

oui non

Si oui 39.a. Depuis quelle année ?

39.b. À quelle fréquence ?

Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

40. Dans le cadre de votre travail, manipulez-vous des colorants, alimentaires ou pour textiles, en poudre ?

oui non ne sait pas

Si oui 40.a. Depuis quelle année ?

40.b. À quelle fréquence ?

Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

41. Dans le cadre de votre travail, manipulez-vous des encres d'impression en poudre (toner...) ?

oui non

Si oui 41.a. Depuis quelle année ?

41.b. À quelle fréquence ?

Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

42. Dans le cadre de votre travail, effectuez-vous des travaux de découpage de matériaux (plastiques, métalliques, en pierre) à l'aide d'un lapidaire ou d'une scie circulaire ?

oui non

Si oui 42.a. Depuis quelle année ?

42.b. À quelle fréquence ?

Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

43. Dans le cadre de votre travail, effectuez-vous des travaux de soudure ?

oui non

Si oui 43.a. Depuis quelle année ?

43.b. À quelle fréquence ?

Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

44. Effectuez-vous plus particulièrement des travaux de soudure " inox " ? oui non**Si oui** 44.a. Depuis quelle année ?

44.b. À quelle fréquence ?

 Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%**45. Dans le cadre de votre travail, êtes-vous amené(e) à travailler dans une pièce ou un local particulièrement empoussiéré (poussière de maison au niveau de tapis, moquettes, tentures murales, vieilles archives...) ?** oui non**Si oui** 45.a. Depuis quelle année ?

45.b. À quelle fréquence ?

 Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%**46. Dans le cadre de votre travail, êtes-vous amené(e) à travailler dans une pièce ou un local où des moisissures sont apparentes (murs, plafond, canalisation, système de ventilation ou de chauffage) ?** oui non**Si oui** 46.a. Depuis quelle année ?

46.b. À quelle fréquence ?

 Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%**47. Dans le cadre de votre travail, êtes-vous amené(e) à travailler dans un local d'élevage (étable, volière, local d'élevage porcin...) ?** oui non**Si oui** 47.a. Depuis quelle année ?

47.b. À quelle fréquence ?

 Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%**48. Dans le cadre de votre travail, êtes-vous amené(e) à travailler dans une atmosphère particulièrement polluée par des gaz industriels ?** oui non**Si oui** 48.a. Depuis quelle année ?

48.b. À quelle fréquence ?

 Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

49. Dans le cadre de votre travail, êtes-vous amené(e) à travailler dans une atmosphère particulièrement polluée par des fumées de combustion (bois, charbon, végétaux, incendie...)?

oui non

Si oui 49.a. Depuis quelle année ?

49.b. À quelle fréquence ?

Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

50. Dans le cadre de votre travail, êtes-vous amené(e) à travailler dans une atmosphère particulièrement polluée par des poussières de chantier (plâtre, sable, ciment, carrière, démolition...)?

oui non

Si oui 50.a. Depuis quelle année ?

50.b. À quelle fréquence ?

Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

51. Dans le cadre de votre travail, êtes-vous amené(e) à travailler dans une atmosphère particulièrement polluée par des vapeurs de solvants (essence, white spirit, acétone...)?

oui non

Si oui 51.a. Depuis quelle année ?

51.b. À quelle fréquence ?

Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

52. Dans le cadre de votre travail, êtes-vous amené(e) à travailler dans une atmosphère particulièrement polluée par des vapeurs d'acides ?

oui non ne sait pas

Si oui 52.a. Depuis quelle année ?

52.b. À quelle fréquence ?

Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

53. Dans le cadre de votre travail, êtes-vous amené(e) à travailler dans une atmosphère particulièrement froide (< 6°C : activités en extérieur, travail en chambre froide...)?

oui non

Si oui 53.a. Depuis quelle année ?

53.b. À quelle fréquence ?

Moins de 5% 5 à 25% 25 à 50% 50 à 75% Plus de 75%

TROISIÈME PARTIE

Veillez répondre à TOUTES les questions (1 à 32) en encerclant le chiffre qui décrit le mieux comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 2 DERNIÈRES SEMAINES À CAUSE DE VOS SYMPTÔMES REPSIRATOIRES ET/OU DE VOTRE ASTHME.

À quel point vous êtes-vous senti(e) LIMITÉ(E) PAR VOS SYMPTÔMES RESPIRATOIRES ET/OU VOTRE ASTHME pour faire les activités suivantes AU COURS DE CES 2 DERNIÈRES SEMAINES ?

	Complètement limité(e)	Extrêmement limité(e)	Très limité(e)	Moyennement limité(e)	Un peu limité(e)	Très peu limité(e)	Pas limité(e) du tout
1. Activités demandant un EFFORT PHYSIQUE IMPORTANT (par exemple vous dépêcher, faire de l'exercice, monter un escalier en courant, faire du sport)	1	2	3	4	5	6	7
2. Activités demandant un EFFORT PHYSIQUE MODÉRÉ (par exemple faire une marche, faire le ménage, jardiner, faire les courses, monter un escalier)	1	2	3	4	5	6	7
3. ACTIVITÉS AVEC LES AUTRES (par exemple parler, jouer avec des animaux, jouer avec des enfants, rendre visite à des amis/des parents)	1	2	3	4	5	6	7
4. ACTIVITÉS PROFESSIONNELLES (tâches que vous devez faire au travail *)	1	2	3	4	5	6	7

** Si vous n'avez pas d'emploi rémunéré, pensez aux tâches que vous devez faire tous les jours.*

5. DORMIR	1	2	3	4	5	6	7
------------------	---	---	---	---	---	---	---

À quel point avez-vous été gêné(e) (PHYSIQUEMENT OU PSYCHOLOGIQUEMENT) AU COURS DE CES 2 DERNIÈRES SEMAINES ?

	Extrêmement gêné(e)	Très gêné(e)	Assez gêné(e)	Moyennement gêné(e)	Un peu gêné(e)	Presque pas gêné(e)	Pas gêné(e)
6. Au cours de ces 2 dernières semaines, avez-vous été gêné(e) (physiquement ou psychologiquement) par une sensation d'OPPRESSION DANS LA POITRINE ?	1	2	3	4	5	6	7

En général, AU COURS DE CES 2 DERNIÈRES SEMAINES :

	Tout le temps	Presque tout le temps	Assez souvent	Parfois	Rarement	Très rarement/ presque jamais	Jamais
7. Avez-vous été INQUIET(ÈTE) PARCE QUE VOUS AVEZ DES SYMPTÔMES RESPIRATOIRES ET/OU DE L'ASTHME ?	1	2	3	4	5	6	7
8. Avez-vous été ESSOUFLÉ(E) à cause de vos symptômes respiratoires et/ou votre asthme ?	1	2	3	4	5	6	7
9. Avez-vous eu des symptômes respiratoires ou des problèmes d'asthme À CAUSE D'UNE EXPOSITION À LA FUMÉE DE CIGARETTES ?	1	2	3	4	5	6	7
10. Avez-vous noté des SIFFLEMENTS dans votre poitrine quand vous respiriez ?	1	2	3	4	5	6	7
11. Avez-vous dû ÉVITER UNE SITUATION OU UN LIEU À CAUSE DE LA FUMÉE DE CIGARETTES ?	1	2	3	4	5	6	7

À quel point avez-vous été gêné(e) (PHYSIQUEMENT OU PSYCHOLOGIQUEMENT) AU COURS DE CES 2 DERNIÈRES SEMAINES ?

	Extrêmement gêné(e)	Très gêné(e)	Assez gêné(e)	Moyennement gêné(e)	Un peu gêné(e)	Presque pas gêné(e)	Pas gêné(e)
12. Au cours de ces 2 dernières semaines, avez-vous été gêné(e) (physiquement ou psychologiquement) par la TOUX?	1	2	3	4	5	6	7

En général, AU COURS DE CES 2 DERNIÈRES SEMAINES :

	Tout le temps	Presque tout le temps	Assez souvent	Parfois	Rarement	Très rarement/ presque jamais	Jamais
13. Avez-vous eu un SENTIMENT DE FRUSTRATION parce que vous ne pouviez pas faire ce que vous vouliez à cause de vos symptômes respiratoires et/ou de votre asthme ?	1	2	3	4	5	6	7
14. Avez-vous ressenti une sensation de PESANTEUR DANS LA POITRINE ?	1	2	3	4	5	6	7
15. Avez-vous été INQUIET(ÊTE) PARCE QUE VOUS DEVIEZ PRENDRE DES MÉDICAMENTS pour des symptômes respiratoires et/ou pour l'asthme ?	1	2	3	4	5	6	7
16. Avez-vous ressenti le besoin de vous RACLER LA GORGE ?	1	2	3	4	5	6	7
17. Avez-vous eu des symptômes respiratoires et/ou des problèmes d'asthme À CAUSE D'UNE EXPOSITION À LA POUSSIÈRE?	1	2	3	4	5	6	7
18. Avez-vous eu du MAL À EXPIRER OU INSPIRER (SOUFFLER OU PRENDRE DE L'AIR) à cause de vos symptômes respiratoires et/ou de votre asthme ?	1	2	3	4	5	6	7
19. Avez-vous dû ÉVITER UNE SITUATION OU UN LIEU À CAUSE DE LA POUSSIÈRE ?	1	2	3	4	5	6	7

En général, AU COURS DE CES 2 DERNIÈRES SEMAINES :

	Tout le temps	Presque tout le temps	Assez souvent	Parfois	Rarement	Très rarement/ presque jamais	Jamais
20. Vous êtes-vous RÉVEILLÉ(E) LE MATIN AVEC DES SYMPTÔMES RESPIRATOIRES ET/OU DES PROBLÈMES D'ASTHME ?	1	2	3	4	5	6	7
21. Avez-vous eu PEUR DE NE PAS AVOIR VOS MÉDICAMENTS POUR L'ASTHME ET/OU POUR VOS SYMPTÔMES RESPIRATOIRES SOUS LA MAIN ?	1	2	3	4	5	6	7
22. Avez-vous été gêné(e) parce que vous aviez du MAL À RESPIRER ?	1	2	3	4	5	6	7
23. Avez-vous eu des symptômes respiratoires et/ou des problèmes d'asthme à cause du TEMPS OU DE LA POLLUTION ?	1	2	3	4	5	6	7
24. Vous êtes-vous RÉVEILLÉ(E) LA NUIT À CAUSE DE VOS SYMPTÔMES RESPIRATOIRES ET/OU VOTRE ASTHME ?	1	2	3	4	5	6	7
25. AVEZ-VOUS DÛ ÉVITER D'ALLER DEHORS OU LIMITER VOS SORTIES À CAUSE DU TEMPS OU DE LA POLLUTION?	1	2	3	4	5	6	7
26. Avez-vous eu des symptômes respiratoires et/ou des problèmes d'asthme À CAUSE D'UNE EXPOSITION À DES ODEURS OU À DES PARFUMS FORTS ?	1	2	3	4	5	6	7
27. Avez-vous eu PEUR D'ÊTRE À BOUT DE SOUFFLE ?	1	2	3	4	5	6	7
28. Avez-vous dû ÉVITER UNE SITUATION OU UN LIEU À CAUSE D'ODEURS OU DE PARFUMS FORTS ?	1	2	3	4	5	6	7
29. Vos symptômes respiratoires et/ou votre asthme vous ont-t-ils EMPÊCHÉ DE PASSER UNE BONNE NUIT ?	1	2	3	4	5	6	7
30. Avez-vous eu l'impression DE DEVOIR FAIRE DE GROS EFFORTS POUR RESPIRER ?	1	2	3	4	5	6	7

À quel point vous êtes-vous senti(e) LIMITÉ(E), AU COURS DE CES 2 DERNIÈRES SEMAINES ?

	Extrêmement limité(e) (j'ai dû renoncer à la plupart de ces activités)	Très limité(e)	Moyennement limité(e) (j'ai dû renoncer à plusieurs de ces activités)	Un peu limité(e)	Très peu limité(e) (j'ai dû renoncer à très peu de ces activités)	Pratiquement pas limité(e)	Pas limité(e) du tout
31. Pensez à l'ENSEMBLE DES ACTIVITÉS que vous auriez aimé faire au cours de ces 2 dernières semaines. DANS QUELLE MESURE LE NOMBRE DE CES ACTIVITÉS A-T-IL ÉTÉ LIMITÉ à cause de vos symptômes respiratoires et/ou de votre asthme ?	1	2	3	4	5	6	7

	Complètement limité(e)	Extrêmement limité(e)	Très limité(e)	Moyennement limité(e)	Un peu limité(e)	Très peu limité(e)	Pas limité(e) du tout
32. De façon générale, en pensant à TOUTES LES ACTIVITÉS que vous avez faites au cours de ces 2 dernières semaines, à quel point vous êtes-vous senti(e) limité(e) ?	1	2	3	4	5	6	7

QUATRIÈME PARTIE

La surveillance de votre souffle est une étape essentielle dans l'évaluation de votre souffle et l'étude d'un lien avec votre travail.

À l'aide du débitmètre qui vous a été fourni par votre médecin du travail, veuillez remplir le journal de DEP (pages 28 et 29 de ce cahier de recueil).

Quelques instructions simples sont nécessaires pour une mesure efficace de votre souffle :

- Mesurer **4 fois par jour** votre souffle : **au lever avant votre traitement respiratoire, à la prise de votre poste, à la fin de votre poste et au coucher.**
- Prendre les mesures **tous les jours, même les week-ends et les jours non travaillés, et cela pendant 14 jours d'affilée.** Cocher sur la grille de surveillance les jours travaillés et les jours de repos. Pour les jours non travaillés, prendre une mesure le matin et une seconde l'après-midi à la place des mesures à la prise et fin de poste.
- Prendre une **grande et profonde inspiration.** Souffler **le plus rapidement et le plus fort possible** dans votre appareil, puis relever la valeur sur votre appareil.
- Faire **3 essais** à chaque fois et **noter la meilleure des 3 valeurs.**
- En cas de crise d'asthme ou de symptômes respiratoires inhabituels, le signaler dans la case « symptômes ». Faire **une mesure avant la prise de votre traitement habituel puis une seconde mesure 5 à 10 minutes après la prise de votre traitement.**

Cahier de recueil

Étude « Santé respiratoire et Travail »

28

DATE	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi	Dimanche
AU LEVER							
À LA PRISE DE POSTE							
À LA FIN DE POSTE							
AU COUCHER							
TRAVAIL (OUI)	<input type="checkbox"/>						
SYMPTÔMES							

Cahier de recueil

Étude « Santé respiratoire et Travail »

29

TRAITEMENTS							
--------------------	--	--	--	--	--	--	--

DATE	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi	Dimanche
AU LEVER							
À LA PRISE DE POSTE							
À LA FIN DE POSTE							
AU COUCHER							
TRAVAIL (OUI)	<input type="checkbox"/>						
SYMPTÔMES							
TRAITEMENTS							

Observations diverses :

Si vous avez des commentaires à faire (difficultés à remplir le cahier de recueil...), merci de les écrire ici.

16. Annexe 16 : Questionnaire médico-économique

Etude CLIN-ARPEIGE – Auto questionnaire médico-économique



ETUDE CLIN-ARPEIGE

AUTO QUESTIONNAIRE MEDICO-ECONOMIQUE

N° d'identification CLIN-ARPEIGE:

Deux premières lettres du nom : Première lettre du prénom :

Date de naissance (Mois/Année): /

Numéro de téléphone :

A remplir par le médecin du centre hospitalier d'inclusion

Le sujet est-il déjà inclus dans le volet épidémiologique de l'étude ARPEIGE ? oui non

Si oui, indiquez si possible le N° d'identification attribué dans le cadre de ce volet :

Etude CLIN-ARPEIGE – Auto questionnaire médico-économique

Date de remplissage / / Sexe : Homme Femme

1. Au cours des 12 derniers mois, combien de fois êtes-vous allé(e) chez le médecin en raison de vos symptômes respiratoires ou de votre asthme ?

 fois

2. Au cours des 12 derniers mois, avez-vous acheté des médicaments ou autres produits (phytothérapie, produits pour inhalation, huiles essentielles...) spécifiquement pour vos symptômes respiratoires ou votre asthme, et non remboursés par la Sécurité sociale ?

 Oui Non

3. Au cours des 12 derniers mois, avez-vous eu besoin de faire des examens complémentaires ou des traitements spécifiques pour vos symptômes respiratoires ou votre asthme ?

 Oui Non*Si non, allez directement à la QUESTION 6***Si oui :** 3a. Nombre de séances de kinésithérapie :

3b. Nombre de cures thermales :

3c. Durée totale des cures thermales :

 jour(s)

4. Votre mutuelle a-t-elle couvert l'ensemble de ces dépenses ?

 Oui Non*Si oui, allez directement à la QUESTION 6***Si non :** 5. Au total sur l'ensemble des 12 derniers mois, à quel montant estimez vous les dépenses qui sont restées à votre charge ? €

6. Au cours des 12 derniers mois, avez-vous dû être hospitalisé(e) pour une crise d'asthme ou une gêne respiratoire ?

 Oui Non*Si non, allez directement à la QUESTION 9***Si oui :**7. Combien de fois ? fois8. Pour quelle durée totale ? jour(s)

9. Au cours des 12 derniers mois, combien de trajets (aller-retour) avez vous effectué pour vous rendre chez votre médecin, votre kinésithérapeute ou à l'hôpital en raison de votre asthme ?

 trajets aller-retour10. Combien de trajets (aller-retour) avez vous effectué en transport en commun ? trajets11. Combien de trajets (aller-retour) avez vous effectué avec votre véhicule personnel ? trajets11.a. En moyenne, quelle était la distance (pour un aller-retour) de ces trajets ? km12. Combien de trajets (aller-retour) avez-vous effectué en taxi ? trajets12.a. En moyenne, quelle était la distance (pour un aller-retour) de ces trajets en taxi ? km13. Combien de fois avez vous eu recours au SAMU/pompiers ? fois

Etude CLIN-ARPEIGE – Auto questionnaire médico-économique

14. Au cours des 12 derniers mois, avez-vous dû faire des achats de matériels ou des installations spécifiques chez vous à cause de vos symptômes respiratoires ou de votre asthme ? (achat d'un nébuliseur, changement de literie,...)

Oui Non *Si non, allez directement à la QUESTION 15*

Si oui : 14.a. Lister ces dépenses dans le tableau ci-dessous :

Description du matériel ou de l'aménagement	Date d'achat	Montant total (en €)	Montant restant à votre charge après remboursement éventuel
		€	€
		€	€
		€	€

15. Au cours des 12 derniers mois, avez-vous dû vous absenter de votre travail en raison de vos symptômes respiratoires ou de votre asthme ?

Oui Non *Si non, allez directement à la QUESTION 18*

Si oui : 16. Combien de jours au total ? jours

17. Si vous êtes salarié(e), combien de jours ne vous ont pas été payés (jours de carence) ? jours

18. Au cours des 12 derniers mois, avez-vous dû passer à temps partiel à cause de vos symptômes respiratoires ou de votre asthme ?

Oui Non *Si non, allez directement à la QUESTION 21*

Si oui : 19. Depuis combien de temps êtes-vous à temps partiel ? mois

20. Quel est le pourcentage de votre temps partiel ? %

21. Au cours des 12 derniers mois, avez-vous quitté votre emploi, changé de poste, ou vécu une période de chômage en raison de vos symptômes respiratoires ou de votre asthme ?

Oui Non *Si non, allez directement à la QUESTION 24*

Si oui : 22. Avez-vous subi une perte de revenus à cette occasion ? Oui Non

23. Si oui, à quel montant global estimez-vous cette perte de revenus ? €

24. Au cours des 12 derniers mois, avez-vous eu des dépenses supplémentaires en lien avec le changement ou la perte de votre emploi (trajet plus long, déménagement, achat de véhicule...)?

Oui Non

Si oui : 25. Lister ces dépenses dans le tableau ci-dessous :

Description de la dépense	Date de la dépense	Montant approximatif (en €)
		€
		€
		€

17. Annexe 17 : Lettre d'information accompagnant le questionnaire médico-économique

ETUDE SANTE RESPIRATOIRE ET TRAVAIL
Lettre d'information des salariés participants

Nous vous proposons de remplir un questionnaire médico-économique, qui entre dans le cadre de l'étude santé respiratoire et travail. L'objectif est d'évaluer les conséquences économiques de votre pathologie pour la société et aussi pour vous.

Vous pouvez, bien sûr, refuser de participer ou vous retirer de l'étude à tout moment, sans aucune conséquence sur la prise en charge de votre pathologie. Votre participation est donc souhaitée mais reste facultative.

Nous vous demandons de remplir le questionnaire ci-joint et de le remettre au secrétariat du service du Centre de Consultations de Pathologies Professionnelles.

Les données à caractère personnel recueillies feront l'objet d'un traitement informatique. La confidentialité de vos données sera garantie par un codage sans mention de vos nom et prénom, sous la responsabilité de Christophe Paris, responsable du Centre de Consultations de Pathologies Professionnelles coordonateur de l'étude.

A l'issue de l'étude, vous serez informé des résultats globaux de la recherche.

Comme le prévoit la loi Informatique et Libertés, vous avez des « droits d'accès et de rectification, ainsi que le droit d'opposition » et de retrait concernant vos données à caractère personnel, sans aucune conséquence sur la prise en charge de votre pathologie. Vous pouvez exercer ces droits en contactant :

Professeur Christophe Paris
CHU de Nancy
Service de Consultations de Pathologies Professionnelles
Bâtiment Philippe Canton
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy

Ou par courrier électronique à l'adresse suivante : c.paris@chu-nancy.fr

Cette étude a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés).

18. Annexe 18 : Carnet de suivi médico-économique

Etude CLIN-ARPEIGE – Carnet de suivi médico-économique



ETUDE CLIN-ARPEIGE

Conséquences médico-économiques de l'Asthme en relation avec le Travail

Carnet de Suivi

N° d'identification CLIN-ARPEIGE: \$\$\$ \$\$\$\$\$
 Date de première consultation : \$\$ / \$\$ / \$\$\$\$
 Deux premières lettres du nom : \$\$ Première lettre du prénom : \$
 Date de naissance (Mois/Année): \$\$ / \$\$\$\$

Le sujet est-il déjà inclus dans le volet épidémiologique de l'étude ARPEIGE ? oui non

Si oui, indiquez si possible le N° d'identification attribué dans le cadre de ce volet :

□ □ □ □ □ □ □ □

Etude CLIN-ARPEIGE - Carnet de suivi médico-économique

Etude CLIN-ARPEIGE – Carnet de suivi médico-économique

Objectifs du suivi médico-économique

Ce suivi a pour but d'évaluer le coût de l'asthme en relation avec le travail au cours des mois suivant la confirmation du diagnostic. Peu d'études ont été faites sur ce thème, or c'est pourtant une information indispensable pour orienter les politiques de santé et inciter les entreprises à améliorer la prévention.

Dans cette étude, il s'agit non seulement de connaître le coût des soins ou des médicaments, mais aussi tous les coûts restant à votre charge comme par exemple les aménagements de votre maison que vous auriez pu faire, le coût de vos déplacements, le temps que vous avez consacré en consultations, etc.

Ce carnet est un pense-bête qui vous permettra de noter, mois par mois, tous les éléments et ceci pendant les 3 mois que durera l'enquête. A la fin de chaque mois, la partie d'expression libre concernant des événements particuliers s'intéresse plus particulièrement à des changements dans votre situation de travail (changement de poste, changement d'employeur, passage à temps partiel...).

A l'issue de ces 3 mois, nous prendrons contact avec-vous par téléphone afin de recueillir les données que vous avez inscrites dans ce carnet.

A titre d'exemple, les pages 4 et 5 expliquent, à partir d'un scénario fictif, comment les informations peuvent être notées dans les différents tableaux.

Etude CLIN-ARPEIGE – Carnet de suivi médico-économique

Exemple de remplissage du carnet...

Début janvier, M. TOUSSE ressent les premiers symptômes de la grippe (maux de tête, douleurs musculaires, fièvre). Son état respiratoire se dégrade également (renforcement de sa toux, respiration sifflante, essoufflement pour le moindre effort...). Il consulte son **médecin traitant** qui suspecte une évolution vers une bronchite. Il demande la réalisation d'une **radiographie pulmonaire** et prescrit un **traitement par antibiotique** ainsi qu'un **arrêt de travail** d'une semaine. Malgré tout, l'état de Mr TOUSSE se dégrade, et, une nuit, son épouse le conduit **aux urgences**. Le médecin urgentiste conclut à une crise d'asthme aiguë sur fond de bronchite et de pneumonie. Il lui administre des aérosols et un traitement anti-inflammatoire par intraveineuse. M. TOUSSE est transféré au service de pneumologie où il **reste hospitalisé 48h**, avant d'être autorisé à rentrer chez lui pour poursuivre sa convalescence. Encore très encombré, il doit poursuivre des **séances de kiné** respiratoire quotidiennes pendant 5 jours, en plus de son traitement par **antibiotiques, aérosols en nébulisation et corticoïdes oraux**. Quelques jours après sa sortie de l'hôpital, il revoit en consultation son **médecin traitant** qui prolonge de 15 jours son **arrêt de travail**, puis son **pneumologue** qui réajuste son traitement de fond de l'asthme.

1^{er} mois : mois de Janvier 2015

Consultations et examens médicaux en lien avec votre asthme	Date	Coût	Durée moyenne (y compris le temps de trajet)	Visite effectuée pendant le temps de travail Oui / Non	Transport (aller-retour)		
					Transport en commun (coût)	Véhicule personnel (km)	Taxi ou autre (coût)
Visites médicales	02/01	23. €	2 h 30 mn	non €	5 km €
	15/01	23. €	1 h 45 mn	non €	5 km €
	27/01	23. €	2 h 30 mn	non €	30 km €
	... / €	... h mn € km €
Radiographie des poumons	02/01		1 h 15 mn	non €	15 km €
Scanner thoracique	... / h mn € km €
Séances de kiné → à domicile!	09/01	22,65. €	... h 30 mn	non € km €
	10/01	22,65. €	... h 30 mn	non € km €
	17/01	22,65. €	... h 30 mn	non € km €
	22/01	22,65. €	... h 30 mn	non € km €
	23/01	22,65. €	... h 30 mn	non € km €
Autre	... / €	... h mn € km €
	... / €	... h mn € km €

	Date d'entrée	Nombre de nuits	Cette période a donné lieu à un congé maladie ? Oui / Non	Transport (pour l'aller et pour le retour)			
				Transport en commun (coût)	Véhicule personnel (km)	SAMU/ Pompiers Oui / Non	Taxi ou autre (coût)
Passage aux urgences	02/01	0	oui €	15 km €
	... / € km €
	... / € km €
Hospitalisation	06/01	2	oui €	15 km €
	... / € km €
	... / € km €

Etude CLIN-ARPEIGE - Carnet de suivi médico-économique

	Date de début	Date de fin	Cette cure a donné lieu à un congé maladie ? Oui / Non	Coût total (y compris du transport, du logement et des repas)	Montant pris en charge par la Sécurité sociale
Cure thermique en raison de votre asthme	... / / € €

	Date de début	Date de fin (sauf si toujours en cours au dernier jour du mois...)
Congés maladie dans le mois en lien avec votre asthme	02/01	... / ...

Médicaments achetés dans le mois en raison de votre asthme

Nom du médicament	Nombre de boîtes	Prix d'une boîte
CLAMOXYL	2	2 €
AUGMENTIN	2	6,50 €
ATROVENT	1	5,86 €
BRICANYL	1	18,78 €
CORTANCYL	1	1,88 €
		€
		€
		€

Achat de matériels ou installations spécifiques (nébuliseur, épurateur d'air, revêtement de sol, matelas anti-acariens,...)

Description du matériel	Montant payé	Montant remboursé par la Sécurité sociale
Nébuliseur (location)	19,30 €	19,30 €
	€	€
	€	€
	€	€

Autres dépenses supplémentaires en lien avec votre asthme

Description de la dépense	Montant payé
	€
	€
	€
	€

Evénements particuliers :

Etude CLIN-ARPEIGE - Carnet de suivi médico-économique

1^{er} mois : mois de

Consultations et examens médicaux en lien avec votre asthme	Date	Coût	Durée moyenne (y compris le temps de trajet)	Visite effectuée pendant le temps de travail Oui / Non	Transport (aller-retour)		
					Transport en commun (coût)	Véhicule personnel (km)	Taxi ou autre (coût)
Visites médicales	... / €	... h mn € km €
	... / €	... h mn € km €
	... / €	... h mn € km €
	... / €	... h mn € km €
Radiographie des poumons	... / €	... h mn € km €
Scanner thoracique	... / €	... h mn € km €
Séances de kiné	... / €	... h mn € km €
	... / €	... h mn € km €
	... / €	... h mn € km €
	... / €	... h mn € km €
Autre	... / €	... h mn € km €
	... / €	... h mn € km €

	Date d'entrée	Nombre de nuits	Cette période a donné lieu à un congé maladie ? Oui / Non	Transport (pour l'aller et pour le retour)			
				Transport en commun (coût)	Véhicule personnel (km)	SAMU/Pompiers Oui / Non	Taxi ou autre (coût)
Passage aux urgences	... / € km €
	... / € km €
	... / € km €
Hospitalisation	... / € km €
	... / € km €
	... / € km €

	Date de début	Date de fin	Cette cure a donné lieu à un congé maladie ? Oui / Non	Coût total (y compris du transport, du logement et des repas)	Montant pris en charge par la Sécurité sociale
Cure thermale en raison de votre asthme	... / / € €

	Date de début	Date de fin (sauf si toujours en cours au dernier jour du mois...)
Congés maladie dans le mois en lien avec votre asthme	... / / ...

Etude CLIN-ARPEIGE – Carnet de suivi médico-économique

Médicaments achetés dans le mois en raison de votre asthme

Nom du médicament	Nombre de boîtes	Prix d'une boîte
		€
		€
		€
		€

Achat de matériels ou installations spécifiques (nébuliseur, épurateur d'air, revêtement de sol, matelas anti-acariens,...)

Description du matériel	Montant payé	Montant remboursé par la Sécurité sociale
	€	€
	€	€
	€	€
	€	€

Autres dépenses supplémentaires en lien avec votre asthme

Description de la dépense	Montant payé
	€
	€
	€
	€

Evénements particuliers :

Etude CLIN-ARPEIGE – Carnet de suivi médico-économique

2^{ème} mois : mois de

Consultations et examens médicaux en lien avec votre asthme	Date	Coût	Durée moyenne (y compris le temps de trajet)	Visite effectuée pendant le temps de travail Oui / Non	Transport (aller-retour)		
					Transport en commun (coût)	Véhicule personnel (km)	Taxi ou autre (coût)
Visites médicales	... / €	... h mn € km €
	... / €	... h mn € km €
	... / €	... h mn € km €
	... / €	... h mn € km €
Radiographie des poumons	... / €	... h mn € km €
Scanner thoracique	... / €	... h mn € km €
Séances de kiné	... / €	... h mn € km €
	... / €	... h mn € km €
	... / €	... h mn € km €
	... / €	... h mn € km €
Autre	... / €	... h mn € km €
	... / €	... h mn € km €

	Date d'entrée	Nombre de nuits	Cette période a donné lieu à un congé maladie ? Oui / Non	Transport (pour l'aller et pour le retour)			
				Transport en commun (coût)	Véhicule personnel (km)	SAMU/Pompiers Oui / Non	Taxi ou autre (coût)
Passage aux urgences	... / € km €
	... / € km €
	... / € km €
Hospitalisation	... / € km €
	... / € km €
	... / € km €

	Date de début	Date de fin	Cette cure a donné lieu à un congé maladie ? Oui / Non	Coût total (y compris du transport, du logement et des repas)	Montant pris en charge par la Sécurité sociale
Cure thermale en raison de votre asthme	... / / € €

	Date de début	Date de fin (sauf si toujours en cours au dernier jour du mois...)
Congés maladie dans le mois en lien avec votre asthme	... / / ...

Etude CLIN-ARPEIGE – Carnet de suivi médico-économique

Médicaments achetés dans le mois en raison de votre asthme

Nom du médicament	Nombre de boîtes	Prix d'une boîte
		€
		€
		€
		€

Achat de matériels ou installations spécifiques (nébuliseur, épurateur d'air, revêtement de sol, matelas anti-acariens,...)

Description du matériel	Montant payé	Montant remboursé par la Sécurité sociale
	€	€
	€	€
	€	€
	€	€

Autres dépenses supplémentaires en lien avec votre asthme

Description de la dépense	Montant payé
	€
	€
	€
	€

Evénements particuliers :

Etude CLIN-ARPEIGE - Carnet de suivi médico-économique

3^{ème} mois : mois de

Consultations et examens médicaux en lien avec votre asthme	Date	Coût	Durée moyenne (y compris le temps de trajet)	Visite effectuée pendant le temps de travail Oui / Non	Transport (aller-retour)		
					Transport en commun (coût)	Véhicule personnel (km)	Taxi ou autre (coût)
Visites médicales	... / €	... h mn € km €
	... / €	... h mn € km €
	... / €	... h mn € km €
	... / €	... h mn € km €
Radiographie des poumons	... / €	... h mn € km €
Scanner thoracique	... / €	... h mn € km €
Séances de kiné	... / €	... h mn € km €
	... / €	... h mn € km €
	... / €	... h mn € km €
	... / €	... h mn € km €
Autre	... / €	... h mn € km €
	... / €	... h mn € km €

	Date d'entrée	Nombre de nuits	Cette période a donné lieu à un congé maladie ? Oui / Non	Transport (pour l'aller et pour le retour)			
				Transport en commun (coût)	Véhicule personnel (km)	SAMU/Pompiers Oui / Non	Taxi ou autre (coût)
Passage aux urgences	... / € km €
	... / € km €
	... / € km €
Hospitalisation	... / € km €
	... / € km €
	... / € km €

	Date de début	Date de fin	Cette cure a donné lieu à un congé maladie ? Oui / Non	Coût total (y compris du transport, du logement et des repas)	Montant pris en charge par la Sécurité sociale
Cure thermale en raison de votre asthme	... / / € €

	Date de début	Date de fin (sauf si toujours en cours au dernier jour du mois...)
Congés maladie dans le mois en lien avec votre asthme	... / / ...

Etude CLIN-ARPEIGE – Carnet de suivi médico-économique

Médicaments achetés dans le mois en raison de votre asthme

Nom du médicament	Nombre de boîtes	Prix d'une boîte
		€
		€
		€
		€

Achat de matériels ou installations spécifiques (nébuliseur, épurateur d'air, revêtement de sol, matelas anti-acariens,...)

Description du matériel	Montant payé	Montant remboursé par la Sécurité sociale
	€	€
	€	€
	€	€
	€	€

Autres dépenses supplémentaires en lien avec votre asthme

Description de la dépense	Montant payé
	€
	€
	€
	€

Evénements particuliers :

19. Annexe 19 : Algorithme décisionnel classement a priori

Algorithme décisionnel pour le pré-classement des asthmes à partir des questionnaires de repérage (QR) et 2ème niveau (Q2N*), et du journal de DEP sur 15 jours**Antécédent d'asthme dans l'enfance :**

réponse positive à :
QR 2 et/ou QR 3 et QR 4 <16 ans

Existence actuelle d'un asthme actif :

réponse positive à (oui/non et nombre de réponses positives):
QR 5 et/ou QR 11 et/ou QR 12 et/ou QR 13 et/ou QR 14 et/ou QR 15 et/ou QR 17

Symptômes d'asthme actuellement rythmés par le travail :

réponse positive à (oui/non et nombre de réponses positives):
(QR 16.1 ou QR16.3) et/ou (QR 18.1 ou QR 18.3) et/ou QR 19.1 et/ou QR 20 et/ou QR 21 et/ou QR 22

Existence d'un terrain atopique :

- **personnel** (réponse positive à) :
Q2N 3 et/ou Q2N 8 et/ou (Q2N 9 et Q2N9.a)
- **familial** (réponse positive à) :
QR 1 et/ou Q2N 11 et/ou Q2N 12

Existence d'exposition à des facteurs de risque professionnels :

- **d'allergie respiratoire** (oui/non et nombre de réponses positives) :
Deuxième partie : de Q2N 1 à Q2N 47
- **d'irritation des voies respiratoires** (oui/non et nombre de réponses positives):
Deuxième partie : de Q2N 48 à Q2N 53

Niveau de contrôle de l'asthme :

- score ACT :
- 20-25 : asthme bien contrôlé
 - 15-19 : asthme partiellement contrôlé
 - < 15 : asthme non contrôlé

traitement :**palier 1 :**

- rien ou beta2-mimétiques courte durée action ou action longue durée

palier 2 :

cortico-stéroïdes inhalés faible dose

palier 3 :

- cortico-stéroïdes inhalés dose moyenne ou forte
- cortico-stéroïdes inhalés dose faible et beta2-mimétiques action longue durée
- cortico-stéroïdes inhalés dose faible et anti-leucotriènes ou Théophylline

palier 4 :

- cortico-stéroïdes inhalés dose moyenne ou forte et beta2-mimétiques action longue durée et (anti-leucotriènes ou Théophylline)

palier 5 :

- corticothérapie systémique et Anti-IgE

variabilité quotidienne moyenne du DEP (réponse positive à) :

$\Delta > 20\%$

Variabilité professionnelle du DEP :

score Oasys < 1,5

score Oasys [1,5-2,5[

score Oasys > 2,5

** : B2M : Béta2 mimétiques ; CA : courte durée d'action ; LA : longue durée d'action ; CSI : Cortistéroïdes Inhalés ;
CS : Corticothérapie Systémique ; AL : anti-leucotriène

* : Q2N partie 1 : Q2NP1 ; Q2N

20. Annexe 20 : Traitement automatique des courriers

4. Par ailleurs, vos symptômes semblent :**a) *non/peu* influencés par votre activité professionnelle :**

Score OASYS<1.5 et **Q16.1** et **Q16.3** et **Q18.1** et **Q18.3** et **Q19.1** et **Q20** et **Q21** et **Q22** et **QN2 14.1** et **QN2 15.1**

b) *quelques peu/franchement* influencés par votre activité professionnelle :

et/ou Score OASYS≥1.5 et/ou **Q16.1** et/ou **Q18.1** et/ou **Q19.1** et/ou **Q20** et/ou **Q21** et/ou **Q22** et/ou **QN2 14.1** et/ou **QN2 15.1**

Légende :

Q = questionnaire de repérage ;

QN2 = questionnaire de 2^{ème} niveau ;

code couleur : **oui** / **non** / **valeur numérique** ;

En italique : propositions (rayer la mention inutile)

Courrier de réponse au patient

Nota bene : le texte peut être adapté en fonction des combinaisons de phrases retenues dans l'algorithme ci-dessus (cf : *propositions en italique*).

Madame, Monsieur,

Vous avez participé il y a peu, sur proposition de votre médecin du travail, à une étude intitulée « Santé respiratoire et Travail - ARPEIGE », organisée par le centre de consultation de pathologies professionnelles du CHU de NANCY et l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), en collaboration avec les services de santé au travail et centres de consultation de pathologies professionnelles de votre région.

Les réponses au questionnaire de repérage que vous avez renseigné en salle d'attente lors de votre visite médicale du travail suggérant l'existence d'un asthme, votre médecin du travail vous a proposé de compléter un cahier de recueil comprenant des questions complémentaires sur vos antécédents, votre état de santé respiratoire et vos conditions de travail. Un appareil de mesure du débit expiratoire de pointe (DEP) vous a également été remis afin de suivre, sur deux semaines, l'évolution de votre souffle en fonction de vos activités professionnelles.

1 :

Nous avons analysé vos réponses ainsi que le suivi quotidien de votre DEP qui **n'apparaissent finalement pas en faveur de l'existence d'une maladie asthmatique active. Nous ne vous proposons donc pas de poursuivre plus avant les investigations médicales.**

2a et 3a et 4a :

Nous avons analysé vos réponses ainsi que le suivi quotidien de votre DEP qui confirment que vous présentez **effectivement un asthme ancien, toujours actif, mais dont les symptômes paraissent actuellement bien contrôlés et non influencés par votre activité professionnelle. Dans ce contexte nous ne vous proposons pas de poursuivre plus avant les investigations médicales, mais nous vous encourageons à poursuivre le suivi régulier de votre asthme auprès de votre médecin traitant et/ ou de votre pneumologue.**

2a et (3b ou 3c) et 4a :

Nous avons analysé vos réponses ainsi que le suivi quotidien de votre DEP qui confirment que vous présentez **effectivement un asthme ancien, toujours actif, dont les symptômes paraissent actuellement insuffisamment contrôlés par votre traitement mais non influencés par votre activité professionnelle.**

Dans ce contexte nous vous encourageons vivement à reprendre contact avec votre médecin traitant et/ou votre pneumologue afin de refaire le point sur votre asthme et d'adapter au mieux votre traitement.

2a et 3a et 4b :

Nous avons analysé vos réponses ainsi que le suivi quotidien de votre DEP qui confirment que vous présentez **effectivement un asthme ancien, toujours actif, dont les symptômes, quoique bien contrôlés par votre traitement, paraissent actuellement influencés par votre activité professionnelle.**

Dans ce contexte nous vous proposons de rencontrer en consultation un médecin du centre de consultation de pathologie professionnelle de votre région afin de préciser l'impact de votre travail sur votre santé respiratoire et vous proposer la prise en charge la plus adaptée.

Pour ce faire, nous vous encourageons à contacter par téléphone le Centre de Consultation de Pathologies Professionnelle.....(tél.....) en précisant que vous sollicitez un rendez-vous de consultation suite à votre participation à l'étude ARPEIGE concernant la santé respiratoire au travail.

N'oubliez pas de vous munir de ce courrier ainsi que du compte rendu médical que nous y avons joint lors de votre rendez-vous de consultation.

2a et (3b ou 3c) et 4b :

Nous avons analysé vos réponses ainsi que le suivi quotidien de votre DEP qui confirment que vous présentez **effectivement un asthme ancien, toujours actif, dont les symptômes paraissent actuellement insuffisamment contrôlés par votre traitement et influencés par votre activité professionnelle.**

Dans ce contexte nous vous proposons de rencontrer en consultation un médecin du centre de consultation de pathologie professionnelle de votre région afin de préciser l'impact de votre travail sur votre santé respiratoire et vous proposer la prise en charge médicale et professionnelle la plus adaptée.

Pour ce faire, nous vous encourageons à contacter par téléphone le Centre de Consultation de Pathologies Professionnelle.....(tél.....) en précisant que vous sollicitez un rendez-vous de consultation suite à votre participation à l'étude ARPEIGE concernant la santé respiratoire au travail.

N'oubliez pas de vous munir de ce courrier ainsi que du compte rendu médical que nous y avons joint lors de votre rendez-vous de consultation.

2b et 3a et 4a :

Nous avons analysé vos réponses ainsi que le suivi quotidien de votre DEP qui confirment que vous présentez **un asthme actif apparu après l'âge de 16 ans, confirmé médicalement, bien contrôlé par votre traitement. L'apparition tardive de cet asthme pourrait être en rapport avec votre environnement professionnel, même si vos symptômes varient actuellement peu avec le travail.**

Dans ce contexte nous vous proposons de rencontrer en consultation un médecin du centre de consultation de pathologie professionnelle de votre région afin de préciser l'origine de votre asthme, ainsi que le lien éventuel avec votre activité professionnelle.

Pour ce faire, nous vous encourageons à contacter par téléphone le Centre de Consultation de Pathologies Professionnelle.....(tél.....) en précisant que vous sollicitez un rendez-vous de consultation suite à votre participation à l'étude ARPEIGE concernant la santé respiratoire au travail.

N'oubliez pas de vous munir de ce courrier ainsi que du compte rendu médical que nous y avons joint lors de votre rendez-vous de consultation.

2b et (3b ou 3c) et 4a :

Nous avons analysé vos réponses ainsi que le suivi quotidien de votre DEP qui confirment que vous présentez un asthme actif apparu après l'âge de 16 ans, confirmé médicalement, semblant insuffisamment contrôlé par votre traitement. L'apparition tardive de cet asthme pourrait être en rapport avec votre environnement professionnel, même si vos symptômes varient actuellement peu avec le travail.

Dans ce contexte nous vous proposons de rencontrer en consultation un médecin du centre de consultation de pathologie professionnelle de votre région afin de préciser l'origine de votre asthme, ainsi que le lien éventuel avec votre activité professionnelle.

Pour ce faire, nous vous encourageons à contacter par téléphone le Centre de Consultation de Pathologies Professionnelle.....(tél.....) en précisant que vous sollicitez un rendez-vous de consultation suite à votre participation à l'étude ARPEIGE concernant la santé respiratoire au travail.

N'oubliez pas de vous munir de ce courrier ainsi que du compte rendu médical que nous y avons joint lors de votre rendez-vous de consultation.

2c et (3a ou 3b ou 3c) et 4a :

Nous avons analysé vos réponses ainsi que le suivi quotidien de votre DEP qui confirment que vous présentez peut-être un asthme actif, jusqu'à présent non confirmé médicalement. L'apparition tardive de ces symptômes respiratoires pourrait être en rapport avec votre environnement professionnel, même s'ils varient actuellement peu avec le travail.

Dans ce contexte nous vous proposons de rencontrer en consultation un médecin du centre de consultation de pathologie professionnelle de votre région afin de confirmer le diagnostic d'asthme et d'en préciser l'origine, ainsi que le lien éventuel avec votre activité professionnelle.

Pour ce faire, nous vous encourageons à contacter par téléphone le Centre de Consultation de Pathologies Professionnelle.....(tél.....) en précisant que vous sollicitez un rendez-vous de consultation suite à votre participation à l'étude ARPEIGE concernant la santé respiratoire au travail.

N'oubliez pas de vous munir de ce courrier ainsi que du compte rendu médical que nous y avons joint lors de votre rendez-vous de consultation.

2c et (3a ou 3b ou 3c) et 4b :

Nous avons analysé vos réponses ainsi que le suivi quotidien de votre DEP qui confirment que vous présentez peut-être un asthme actif, jusqu'à présent non confirmé médicalement, dont les symptômes paraissent influencés par votre activité professionnelle.

Dans ce contexte nous vous proposons de rencontrer en consultation un médecin du centre de consultation de pathologie professionnelle de votre région afin de confirmer le diagnostic d'asthme et d'en préciser l'origine, ainsi que le lien éventuel avec votre activité professionnelle.

Pour ce faire, nous vous encourageons à contacter par téléphone le Centre de Consultation de Pathologies Professionnelle.....(tél.....) en précisant que vous sollicitez un rendez-vous de consultation suite à votre participation à l'étude ARPEIGE concernant la santé respiratoire au travail.

N'oubliez pas de vous munir de ce courrier ainsi que du compte rendu médical que nous y avons joint lors de votre rendez-vous de consultation.

Vous trouverez ci-joint un résumé, destiné à vos médecins (médecin traitant, pneumologue...) de l'analyse de vos réponses aux questionnaires et du suivi de votre Débit Expiratoire de Pointe (DEP) que vous avez réalisé sur 15 jours.

- si pas d'autorisation d'envoi au médecin traitant/médecin du travail :

Nous vous laissons le soin de le leur communiquer, si vous le souhaitez.

- sinon :

Comme vous nous y avez autorisé, nous avons également adressé directement ce résumé à votre médecin du travail.

Compte rendu médical

Nota bene : surligner les propositions correspondantes

Cher confrère,

Votre patient, Mr X, a récemment participé à une étude intitulée « Santé respiratoire et Travail - ARPEIGE », organisée par le centre de consultation de pathologies professionnelles du CHU de NANCY et l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), en collaboration avec les services de santé au travail et centres de consultation de pathologies professionnelles de votre région.

L'analyse de ses réponses aux questionnaires et du suivi journalier de son Débit Expiratoire de Pointe (DEP) qu'il a effectué sur deux semaines nous a permis de faire les constatations suivantes :

Cas de figure 1 : antécédent d'asthme (Q1 et Q2)

Sur le plan médical :

1. Mr X rapporte un asthme :

Q2 et Q3

2. Apparue à l'âge de :

Q4=

3. Dans un contexte d'atopie :

✓ familiale :

a) Possible :

Q2N 11 et/ou Q2N12

a. et personnelle :

b) Possible (notion de rhinite/asthme/eczéma atopique non documenté médicalement) :

(Q2N3 et Q2N3a) et/ou (Q2N6 et Q2N6a) et/ou (Q2N8 et Q2N8a)

c) Probable (notion de rhinite/asthme/eczéma atopique observé par un médecin mais non confirmé par des tests allergologiques spécifiques) :

(Q2N3 et Q2N3a) et/ou (Q2N6 et Q2N6a) et/ou (Q2N8 et Q2N8a)

d) Certaine (notion de rhinite/asthme/eczéma atopique confirmé par des tests allergologiques spécifiques : sensibilisation à) :

(Q2N3 et Q2N3a) et/ou (Q2N6 et Q2N6a) et/ou (Q2N8 et Q2N8a) et Q2N9 et Q2N9a

4. En l'absence de contexte d'atopie personnelle ou familiale :

Q2N3 et Q2N6 et Q2N8 et Q2N9 et Q2N 11 et Q2N12

5. Il :

a) nous a rapporté des symptômes pouvant évoquer la persistance d'un asthme actif au cours des derniers mois

(.....)

.....)

Q5 et/ou Q11 et/ou Q12 et/ou Q13 et/ou Q14 et/ou Q15 et/ou Q17

b) ne nous a pas rapporté des symptômes pouvant évoquer la persistance d'un asthme actif au cours des derniers mois.

Q5 et Q10 et Q11 et Q12 et Q13 et Q14 et Q15 et Q17

6. Par ailleurs, le questionnaire de contrôle de l'asthme (ACT) et le suivi journalier du DEP :

a. montrent un bon contrôle clinique et fonctionnel de la maladie asthmatique :

i) Score au test de contrôle de l'asthme (ACT) $\geq 20/25$:/25

ii) Variabilité journalière du DEP pouvant dépasser 20% : moyenne sur les 15 jours =% (de% à%)

b. montrent un contrôle clinique et fonctionnel insuffisant de la maladie asthmatique :

i) Score au test de contrôle de l'asthme (ACT) $< 20/25$:/25

iii) Variabilité journalière moyenne du DEP $\geq 20\%$: moyenne sur les 15 jours =% (de% à%)

c. Suggère que le contrôle clinique et fonctionnel de la maladie asthmatique pourrait être insuffisant :

ii) Score au test de contrôle de l'asthme (ACT) $\geq / < 20/25$:/25

iv) Variabilité journalière moyenne du DEP $\geq / < 20\%$: moyenne sur les 15 jours =% (de% à%)

7. Enfin, cet asthme semble :

a. *Possiblement/probablement* influencé par ses activités professionnelles au vu de:

i. ses réponses concernant la rythmicité de ses symptômes par rapport au travail

Q16.1 et/ou Q18.1 et/ou Q19.1 et/ou Q20 et/ou Q21 et/ou Q22 et/ou QN2 14.1 et/ou QN2 15.1

ii. la variabilité du DEP en fonction du travail (score OASYS =):

4. En l'absence de contexte d'atopie personnelle ou familiale :

Q2N3 et Q2N6 et Q2N8 et Q2N9 et Q2N 11 et Q2N12

5. Il :

a) nous a rapporté des symptômes pouvant évoquer la persistance d'un asthme actif au cours des derniers mois

(.....)

(.....) :

Q5 et/ou Q11 et/ou Q12 et/ou Q13 et/ou Q14 et/ou Q15 et/ou Q17

b) ne nous a pas rapporté des symptômes pouvant évoquer la persistance d'un asthme actif au cours des derniers mois.

Q5 et Q10 et Q11 et Q12 et Q13 et Q14 et Q15 et Q17

6. Par ailleurs, le questionnaire de contrôle de l'asthme (ACT) et le suivi journalier du DEP :

a. montrent un bon contrôle clinique et fonctionnel de la maladie asthmatique :

i) Score au test de contrôle de l'asthme (ACT) $\geq 20/25$:/25

ii) Variabilité journalière du DEP pouvant dépasser 20% : moyenne sur les 15 jours =% (de% à%)

b. montrent un contrôle clinique et fonctionnel insuffisant de la maladie asthmatique :

i) Score au test de contrôle de l'asthme (ACT) $< 20/25$:/25

iii) Variabilité journalière moyenne du DEP $\geq 20\%$: moyenne sur les 15 jours =% (de% à%)

c. Suggère que le contrôle clinique et fonctionnel de la maladie asthmatique pourrait être insuffisant :

ii) Score au test de contrôle de l'asthme (ACT) $\geq / < 20/25$:/25

iv) Variabilité journalière moyenne du DEP $\geq / < 20\%$: moyenne sur les 15 jours =% (de% à%)

7. Enfin, cet asthme semble :

a. *Possiblement/probablement* influencé par ses activités professionnelles au vu de:

i. ses réponses concernant la rythmicité de ses symptômes par rapport au travail

Q16.1 et/ou Q18.1 et/ou Q19.1 et/ou Q20 et/ou Q21 et/ou Q22 et/ou QN2 14.1 et/ou QN2 15.1

ii. la variabilité du DEP en fonction du travail (score OASYS =):

b. et personnelle :

- g) Possible (notion de rhinite/asthme/eczéma atopique non documenté médicalement) :**
(Q2N3 et Q2N3a) et/ou (Q2N6 et Q2N6a) et/ou (Q2N8 et Q2N8a)
- h) Probable (notion de rhinite/asthme/eczéma atopique observé par un médecin mais non confirmé par des tests allergologiques spécifiques) :**
(Q2N3 et Q2N3a) et/ou (Q2N6 et Q2N6a) et/ou (Q2N8 et Q2N8a)
- i) Certaine (notion de rhinite/asthme/eczéma atopique confirmé par des tests allergologiques spécifiques : sensibilisation à):**
(Q2N3 et Q2N3a) et/ou (Q2N6 et Q2N6a) et/ou (Q2N8 et Q2N8a) et Q2N9 et Q2N9a

4. Ces symptômes semblent :

b. Possiblement/probablement influencé par ses activités professionnelles au vu de:

i. ses réponses concernant la rythmicité de ses symptômes par rapport au travail

Q16.1 et/ou Q18.1 et/ou Q19.1 et/ou Q20 et/ou Q21 et/ou Q22 et/ou QN2 14.1 et/ou QN2 15.1

ii. la variabilité du DEP en fonction du travail (score OASYS =):

Score OASYS≥1.5

a. Ne pas être influencé par ses activités professionnelles au vu de ses réponses concernant la rythmicité de ses symptômes par rapport au travail et la faible variabilité du DEP entre jours travaillés et non travaillés (score OASYS =):

Score OASYS<1.5 et Q16.1 et Q16.3 et Q18.1 et Q18.3 et Q19.1 et Q20 et Q21 et Q22 et QN2 14.1 et QN2 15.1

Sur le plan professionnel :

5. on relève une exposition à un (des) facteur(s) professionnel(s) susceptible(s) d'engendrer un asthme professionnel ou d'aggraver un asthme préexistant

(.....
.....
.....):

Q2N 1 et/ou Q2N2 et/ou...→Q2N53

6. on ne relève pas d'exposition patente à un (des) facteur(s) professionnel(s) susceptible(s) d'engendrer un asthme professionnel ou d'aggraver un asthme préexistant :

Q2N 1 et Q2N 2 et ... et Q2N 53

En conséquence, nous avons proposé à votre patient (reprendre conclusion du courrier patient).

Résumé :

La thèse s'intéresse aux asthmes en relation avec le travail (ART), qui incluent l'asthme professionnel (AP), dû à des causes et conditions attribuables à un environnement professionnel particulier, et l'asthme aggravé par le travail (AAT), qui est une forme pré-existante ou coïncidente d'asthme, aggravée par l'environnement professionnel. Le diagnostic des ART constitue un véritable enjeu pour le praticien, compte-tenu du pronostic médical et socio-professionnel.

Le premier chapitre est basé sur une revue de la littérature, et reprend les données relatives à l'incidence, la prévalence, les facteurs de risques et les stratégies diagnostiques des ART, en mettant en évidence les points actuellement discutés et notamment la place éventuelle des marqueurs de l'inflammation (NO exhalé et éosinophiles dans l'expectoration induite). Le deuxième chapitre est consacré à une analyse de données épidémiologiques chez 417 apprentis coiffeurs et boulangers, des filières à risques d'AP. Des modèles mixtes appliqués à ces données, issues de la cohorte MIBAP, ont permis de montrer une association entre le degré de sensibilisation à douze allergènes communs et l'hyperréactivité bronchique (HBR) ainsi que les niveaux de FeNO expiré. Ce dernier est plus élevé de 83% ($p < 0,01$) chez les sujets fortement sensibilisés et de 30% chez les sujets faiblement sensibilisés ($p < 0,01$) comparé au groupe des sujets non sensibilisés. Le troisième chapitre est consacré à l'élaboration d'un protocole de recherche (ARPEIGE) visant à acquérir des connaissances cliniques, épidémiologiques et économiques sur les ART, et plus particulièrement au développement et au choix des outils et algorithmes décisionnels, notamment un questionnaire de repérage d'asthmatiques potentiels en population de travail, puis des questionnaires relatifs au contrôle de l'asthme, à la qualité de vie, aux expositions et aux conséquences socio-économiques, ainsi qu'au suivi du débit expiratoire de pointe (DEP). L'analyse des questionnaires de repérage a permis de montrer qu'en visite de routine en médecine du travail, une part non négligeable de salariés déclare des symptômes respiratoires évoquant un asthme actif, dont certains pourraient être en lien avec le travail. Ce protocole a aussi mis en évidence la difficulté d'effectuer un dépistage des ART par le faible taux de retours des questionnaires approfondis et des journaux de DEP. Malgré l'importance du diagnostic des ART, les stratégies diagnostiques restent discutées comme le montrent les revues de la littérature récentes. Si les données de l'étude MIBAP ont pu montrer une association entre certains marqueurs de l'inflammation bronchique (FeNO) et des marqueurs d'atopie (tests cutanés), leur place dans le diagnostic clinique de l'asthme reste discutée, comme le montrent les publications récentes relatives à la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives négatives et positives de ces différents marqueurs, seuls ou en association avec par exemple la recherche d'HRB. Au-delà des stratégies visant au diagnostic individuel, se pose également la question des stratégies diagnostiques utilisables en population professionnelle, notamment dans le cadre d'études épidémiologiques, avec la difficulté de distinguer AP et AAT. Ainsi, dans l'étude ARPEIGE, un questionnaire de repérage des symptômes a permis de fournir des données relatives à la prévalence des symptômes évocateurs d'asthme. Cependant, peu de sujets repérés acceptent de poursuivre les investigations, notamment avec la réalisation de journaux de DEP. De façon similaire dans la littérature, les campagnes de dépistages relatives à l'asthme ou la BPCO basées sur la réalisation de tests spirométriques semblent difficiles à mettre en œuvre. On voit ici l'importance de réfléchir à des stratégies qui permettraient un dépistage des ART au-delà de l'étape de repérage.

Mots clés : asthme professionnel, asthme aggravé par le travail, expositions professionnelles, étude épidémiologique

Abstract:

Work-related asthma (WRA) includes work aggravation of preexisting asthma (WEA) and new-onset asthma induced by occupational exposure (OA). Making an accurate diagnosis of WRA is important, the condition having significant health consequences and substantial socio-economic impacts. The first part is based on a literature review including data on prevalence, risk factors and diagnosis procedures of WRA. The issues in diagnosing WRA are also discussed, as well as the use of airway inflammation markers (FeNO levels and sputum eosinophils).

The second part shows an analysis of epidemiological data in 417 apprentices in baking, pastry-cooking and hairdressing, which are populations at risk of OA. Mixed-effect models were applied and showed that the degree of sensitization was related to bronchial hyperresponsiveness (BHR) and to FeNO levels. Compared to non-sensitized subjects, FeNO levels were 83% higher ($p > 0,01$) in highly sensitized subjects and 30% higher ($p < 0,01$) in weakly sensitized subjects. The third part describes the protocol of a field study aiming to collect new data on clinical, epidemiological and economical aspects of WRA. It focuses especially on the design of tools and decision algorithms, such as a screening questionnaire, and more advanced questionnaires on control, quality of life, expositions and socio-economic consequences, as well as a peak-flow journal. Screening results show that a substantial number of workers declare asthma-like respiratory symptoms, some of which being possibly related to work.

Despite the importance of WRA diagnosis, diagnostic procedures are still being discussed. Although the apprentice study showed an association between airway inflammation markers (FeNO levels) and atopy markers (prick-tests), their use in the diagnostic procedure is still under discussion, as shown in different papers regarding specificity, sensitivity, negative and positive predictive values of these markers, alone or combined with the assessment of bronchial hyperreactivity.

Diagnostic procedures that could be used in populations at work are also subject to think about, in particular in epidemiological study, with the difficulty of differentiating OA from WEA. Thus, in the ARPEIGE study, a screening questionnaire was useful to collect data on asthma-like respiratory symptoms. Nevertheless, few screened workers agreed to go further and fill in the peak flow journal. Similarly, in the literature asthma and COPD screening campaigns using spirometry seemed difficult to implement. There is a lack of strategies that would enable a more accurate screening of WRA.

Keywords : occupational asthma, work exacerbated asthma, occupational exposures, epidemiological study