



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>

THESE

En vue d'obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE HENRI POINCARÉ

mention « Sciences de la Vie et de la Santé »

Présentée et soutenue publiquement par

Thomas REMEN

**ÉTUDE DE L'INCIDENCE PRÉCOCE DE L'ASTHME
PROFESSIONNEL CHEZ DE JEUNES TRAVAILLEURS
EXERÇANT DANS DES PROFESSIONS A RISQUE
ET INVESTIGATION DE SES FACTEURS DE RISQUE.**

Le 13 Juillet 2011

Composition du jury :

M. Jacques AMEILLE, PU-PH, Hôpital Raymond Poincaré, Garches	Rapporteur
M. Frédéric DE BLAY, PU-PH, Hôpitaux Lyautey, Strasbourg	Rapporteur
Mme Isabella ANNESI-MAESANO, Dr INSERM, Université Paris 6, Paris	Examineur
M. Bruno CHENUUEL, PU-PH, Hôpital Brabois Adultes, Nancy	Examineur
M. Christophe PARIS, PU-PH, INSERM U954, Nancy Université, Nancy	Examineur
M. Denis ZMIROU-NAVIER, PU-PH, INSERM U954, Nancy Université, Nancy	Directeur de thèse

*« La véritable culture, celle qui est utile, est toujours
une synthèse entre le savoir accumulé et l'inlassable
observation de la vie. »*

*Francesco Alberoni
Vie publique et vie privée (1988)*

Etude ABCD (*Asthme en Boulangerie et Coiffure Débutant*) :
Etude de l'incidence précoce de l'asthme professionnel chez de jeunes travailleurs
exerçant dans des professions à risque et investigation de ses facteurs de risque.

RESUME

Contexte - La boulangerie-pâtisserie et la coiffure sont des activités reconnues à risque d'asthme professionnel (AP). Concernant l'histoire naturelle de l'AP, les évidences s'accumulent sur le fait que le processus inflammatoire menant à l'asthme clinique se développe tôt dans le cursus des travailleurs, dès la phase d'apprentissage. L'étude ABCD « Asthme en Boulangerie et Coiffure Débutant » prolonge et approfondi les questions scientifiques posées par l'étude MIBAP « Marqueurs d'Inflammation Bronchique de l'Asthme Professionnel » réalisée auprès d'une population d'apprentis des secteurs de la boulangerie-pâtisserie et de la coiffure.

Objectifs – 1) Décrire l'évolution temporelle de l'incidence de l'asthme professionnel au cours des premières années d'exposition de boulangers-pâtisseries et coiffeurs et 2) identifier les facteurs de risque personnels, professionnels et nutritionnels influençant cette incidence.

Méthode – L'étude ABCD comporte deux facettes intriquées. La première consiste en une cohorte longitudinale rétrospective d'anciens apprentis diplômés entre 2001 et 2006 dans les secteurs de la boulangerie-pâtisserie et de la coiffure (populations exposées) et dans les métiers de bouche ou de la vente (populations non exposées). Conduite au moyen d'une enquête téléphonique associée à des mesures objectives réalisées au cours d'une visite médicale, elle permet l'estimation de l'incidence précoce de l'asthme professionnel. Sa seconde facette s'appuie sur une étude de type cas-témoin nichée dans la cohorte qui permet une exploration de certains facteurs de risque de l'asthme professionnel.

Résultats – 866 sujets (âge moyen : 25,3 ans – 43,8% de femmes) acceptèrent de compléter un questionnaire court sur leurs symptômes en relation avec leur travail. Parmi eux, 282 réalisèrent la visite médicale. Chez les boulangers-pâtisseries, et dans un moindre degré, chez les coiffeurs, l'incidence cumulée de l'AP 'confirmé ou probable' est élevée lors des 4 premières années d'exposition. 50% des cas d'AP chez les boulangers-pâtisseries et 57% chez les coiffeuses ont développé leurs symptômes respiratoires au cours des 3 premières années. Chez les boulangers, le risque d'AP dépend du statut atopique et de la durée d'exposition alors que chez les coiffeurs – principalement des femmes - il est positivement associé à l'intensité d'exposition, et dans une moindre mesure, à l'indice de masse corporelle et à certains facteurs nutritionnels (apports en vitamines A et D).

Conclusions - L'étude ABCD a permis de produire des données originales sur l'incidence de l'asthme professionnel et sur son évolution lors des premières années d'exposition de jeunes travailleurs exerçant dans des secteurs à risque. Ces données constituent un support au développement de campagnes de prévention, notamment pour la détection précoce de la maladie dès les premières années d'exposition.

MOTS CLEFS : Asthme professionnel, incidence précoce, facteurs de risque, boulangerie, coiffure

ABCD study (*Early asthma in bakery and hairdressing sectors*):
Study of the early incidence of occupational asthma among young workers
engaged in at risk occupations and investigation of its risk factors.

ABSTRACT

Context – Bakery, pastry-cooking and hairdressing rank high among occupations at risk of occupational asthma (OA). Regarding the natural history of OA, there is increasing evidence that the inflammatory process leading to clinical asthma appears early after inception of exposure, since apprenticeship. The ABCD study (French acronym for early asthma in bakery and hairdressing) extends and deepens scientific questions raised in the MIBAP study (French acronym for markers of bronchial inflammation in occupational asthma) conducted among apprentices in the bakery, pastry-cooking and hairdressing sectors

Objectives – 1) Describe the temporal evolution of the OA incidence in the early years of exposure of bakers and hairdressers and 2) identify personal, occupational and nutritional risk factors.

Method – The ABCD study has two intertwined facets. The first one is a retrospective longitudinal cohort of apprentices who graduated between 2001 and 2006 in the bakery or hairdressing sectors (exposed populations) and in the food or sale sectors (unexposed populations). It involved a telephone interview, associated with objectives measurements realized during a medical visit and allows the estimation of early asthma incidence. The second facet is based on a nested case-control study to explore some risk factors of OA.

Results – 866 subjects (mean age: 25.3 years, 43.8% females) agreed to complete a short questionnaire about their symptoms related to work, and 282 realized the medical visit. Among bakers and pastry-makers, and to a lesser degree among hairdressers, the cumulative incidence of 'confirmed or probable' OA is high during the first 4 years of exposure. 50% of OA cases among bakers-pastry-makers and 57% among hairdressers developed respiratory symptoms during the first 3 years. For bakers, the OA risk depends on atopic status and duration of exposure while for hairdressers – mainly women – it is positively associated with exposure intensity and, to a lesser extent, to body mass index and with some nutritional factors (intakes for vitamins A and D).

Conclusions – The ABCD study has produced original data on OA incidence and its evolution during the first years of exposure of young workers in at risk sectors. These data provide support for the development of preventive campaigns, in particular for detection of OA in the early years of exposure.

KEY WORDS: Occupational asthma, early incidence, risk factors, bakery, hairdressing

Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement le **Professeur Denis Zmirou-Navier** qui m'a fait l'honneur d'être mon directeur de thèse. Je vous remercie de m'avoir fait confiance en me proposant ce sujet de thèse. Au travers de cette expérience, j'ai pu apprécier vos qualités humaines et scientifiques. Pour votre écoute, vos conseils, votre disponibilité et pour le savoir que vous avez pu me transmettre, soyez assuré de ma profonde gratitude.

Je remercie le **Professeur Christophe Paris** pour son implication dans ce projet, pour ses conseils et remarques toujours pertinentes. Merci du temps que vous m'avez consacré notamment lors de la démarche diagnostique et lors de la rédaction de l'article princeps.

Merci au **Professeur Jacques Ameille** d'avoir accepté de juger mon travail en qualité d'expert sur l'asthme professionnel. Je suis très honoré de votre présence au sein de mon jury en tant que rapporteur.

Je remercie également le **Professeur Frédéric de Blay** pour l'attention particulière qu'il a portée à mon travail et pour ses remarques pertinentes et constructives. Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse.

J'adresse également au **Docteur Isabella Annesi-Maesano** et le **Professeur Bruno Chenuel** ma profonde reconnaissance pour avoir accepté de juger ce travail et de figurer dans la composition de mon jury de thèse.

Ce manuscrit consiste en l'aboutissement d'un travail plus collectif que personnel. Ainsi, je tiens à partager les mérites de ce travail avec toutes les personnes qui ont collaboré de près ou de loin à ce travail et/ou qui m'ont soutenu par leur présence, leur attention et leurs encouragements :

- Les Directeurs des CFA lorrains et leurs équipes administratives qui ont collaboré au projet et sans qui ce travail n'aurait pu être réalisé :
 - pour les CFA Ernet Meyer à Metz, Camille Weiss à Forbach et de l'Ecole Pratique des Métiers à Thionville : M. Ancel (Directeur), Mme Lafaysse (Secrétaire de Direction), Mme Giannuzzi (Secrétaire principale du CFA Ernet Meyer) ; Mme Stab (Secrétaire au CFA Camille Weiss) ; Mme Vagner (Secrétaire à l'EPDM) ;
 - pour le CEPAL de Laxou : M. Bissat (Directeur) M. Thomas (Intendant) ;
 - pour le CFA Louis Prioux de Bar-Le-Duc : Mme Monlibert (Directrice), Mme Jubert (Secrétaire) ;
 - pour le CFA du Pôle des Métiers à Epinal : M. Jallifier-Arden (ancien Directeur), Mme Henry (Secrétaire de Direction) ;
 - pour le CFA de la restauration de Meurthe et Moselle à Nancy : Mme Prugne (Directrice), Mme Jeudy (Secrétaire) ;
 - pour le CFA Henri Nominé de Sarreguemines : M. Kieffert (Directeur), M. Cunat (Coordonateur pédagogique), Mme Magniez (Secrétaire) ;
 - pour le CFA Hôtelier de Gérardmer : M. Poissenot (ancien Directeur), Mme Jeandel (Coordinatrice) ;
 - pour le CFA LP Labroise de Sarrebourg : M. François (Directeur), Mme Bonnin (Secrétaire).
- Tous les jeunes travailleurs (et leurs parents) qui ont accepté de participer à notre étude et en particulier ceux qui ont accepté de nous accueillir ou de se déplacer pour la visite médicale.
- Les internes de Santé Publique qui se sont succédés et qui ont apporté leur pierre à l'édifice. Un grand merci à Sigrid Thierry pour sa participation dans la rédaction du protocole de l'étude. Merci également à Marie-Cécile Daval pour sa participation. Un grand merci à mes « compagnons de route » : Dovi-Stéphanie Acouetey, Arnaud Florentin, Vincent Coevoet et Sébastien Mambié.
- Evodie Claude pour son aide précieuse lors de l'organisation des visites.

- Iris Leroy et Virginie Antoine, assistantes de gestion PME-PMI qui ont effectué leur stage de BTS dans notre unité et qui ont réalisé un travail remarquable auprès des représentants légaux des anciens apprentis.
- L'Institut de Formation des Soins Infirmiers de Nancy pour sa collaboration dans cette étude. Merci à tous les étudiants en stage de Santé Publique qui se sont investis dans ce projet : Mylène Arnould, Delphine Caillet, Samia Daoud, Amandine Delbeck, Annabelle Di-Marco, Aurore Drosne, Julien Entzmann, Camille Galand, Maryline Golab Antoine, Clémence Gérard, Olivier Kleber, Nadia Lefevre, Emmanuelle Martin, Marie Mulot, Carine Mussard, Camille Pierrat, Roxane Ritter Gilles, Emmanuel Rocq, Sophie Schmitt, Emmanuelle Simonet, Sen-Gürbet Simsek, Marion Stiefert.
- Mathias Poussel et Bernard Hannhart pour leur expertise des EFR.
- Catherine Masson, Féréchté Amoghly et Siwei Dong pour leur aide et leurs conseils pour les dosages immunologiques.
- L'équipe du Pr Hercberg et tout particulièrement Nathalie Arnault.
- La société TNL Marketing, en particulier M. Perin et Mme Anki pour leur collaboration dans l'aspect logistique de l'étude.

Merci également :

- A toute l'équipe INSERM U954, notamment Aline, Claudia, Dan, Jean-Pierre et Michelle. Merci de votre aide et de votre gentillesse. Une pensée toute particulière envers Bernard pour qui j'espère des jours meilleurs.
- Aux collègues et ex-collègues des portes vertes (Aurélie, Elodie, Ira, Kossar, Nelly et Sigrid...).
- A l'équipe du LEST/INSERM : Audrey, Gaëlle (merci de ton aide sur l'étude), Julie, Nicolas B, Nicolas C, Nouh, Paul (mon frère), Philippe, Sylvie et Valérie. Pour ces bons moments passés en votre compagnie et pour toutes ces pauses-café partagées.
- A Nelly et Marie-Line pour votre écoute et vos conseils avisés.
- A Amandine, notamment pour ton « aide alimentaire » estimable.

Pour des motifs plus personnels, je dédie cette thèse à quelques personnes en particulier :

- ➡ **A Laetitia** : parce que cette thèse, nous l'avons vécue ensemble et que tu as été un soutien de tous les instants. Parce que ton aide, tes conseils et tes encouragements m'ont été précieux, il n'existe pas de terme assez fort pour te remercier.
- ➡ **A Stéphanie** : parce qu'au travers de cette expérience, j'ai découvert en toi une amie. Merci de m'avoir fait partager ta bonne humeur au quotidien et merci de ton implication dans cette étude. Je te souhaite plein de courage pour la suite.
- ➡ **A Vincent** : merci de m'avoir épaulé comme tu l'as fait lors de ton stage dans notre service et merci pour tes encouragements.
- ➡ **A mes amis d'ici...** : Arnaud, Manager, Mathieu, Oriane pour votre amitié profonde, à Olivier et Vanessa, à Valérie et Philippe, à Guillaume (mon décompresseur) et tous les autres ; **...et d'ailleurs** : Manoël et Vanessa pour leur amitié.
- ➡ **Et enfin à ma famille, notamment à mes parents**: merci de votre soutien et de vos encouragements tout au long de ce parcours. Cette réussite est aussi la vôtre. Un grand merci également à Jocelyne et à Jean-Paul.

Sommaire

A LA DECOUVERTE DE L'ASTHME PROFESSIONNEL	1
I. HISTOIRE DE L'ASTHME PROFESSIONNEL	2
II. DEFINITIONS ET CLASSIFICATIONS	6
II.1. Définition de l'asthme	6
II.2. Définition de l'asthme professionnel et classification	6
III. EPIDEMIOLOGIE DE L'ASTHME PROFESSIONNEL	7
III.1. Etude de prévalence	7
III.2. Etude d'incidence	8
III.3. Agents étiologiques	10
III.4. Métiers à risque	10
III.5. Histoire naturelle de l'asthme professionnel et facteurs de risque	11
IV. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES	19
IV.1. Asthme professionnel à mécanisme immunologique	19
IV.2. Asthme professionnel à mécanisme non-immunologique	20
V. PARTICULARITES PHYSIOLOGIQUES DE L'ASTHME PROFESSIONNEL	21
V.1. Inflammation des voies aériennes	21
V.2. Hyperréactivité bronchique	22
V.3. L'obstruction bronchique	22
VI. DIAGNOSTIC DE L'ASTHME PROFESSIONNEL	24
VI.1. Histoire et examen clinique	24
VI.2. Investigations immunologiques	26
VI.3. Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR)	27
VI.4. Hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBns)	28
VI.5. Monitoring du débit expiratoire de pointe (DEP)	29
VI.6. Tests de provocation bronchique spécifiques (TPBs)	29
VI.7. Les méthodes émergentes	32
VII. CONDUITE A TENIR EN CAS D'ASTHME PROFESSIONNEL ET PRONOSTIC	33
VIII. IMPACTS SOCIO-ECONOMIQUES	34
IX. PREVENTION DE L'ASTHME PROFESSIONNEL	35
IX.1. Prévention primaire	35
IX.2. Prévention secondaire	35
IX.3. Prévention tertiaire	36

DE MIBAP A ABCD...	37
METHODOLOGIE DE L'ETUDE ABCD	39
I. PROTOCOLE DE L'ETUDE	40
I.1. Objectifs de la recherche (= objectifs de la thèse)	40
I.2. Design de l'étude	41
II. MATERIEL ET METHODE	42
II.1. Constitution de la population cible	42
II.2. Méthode de recrutement	43
II.3. Visites médicales	45
II.4. Diagnostic de l'asthme professionnel	48
II.5. Autres variables d'intérêt	54
II.6. Evaluation des expositions	56
II.7. Validation des données et analyse statistique	57
II.8. Analyses statistique	60
II.9. Aspects réglementaires	61
III. ENREGISTREMENT ET PUBLICATION DU PROTOCOLE	62
III.1. Enregistrement du protocole	62
III.2. Publication du protocole	62
RESULTATS : ETUDE DE COHORTE	74
I. DESCRIPTION DE LA POPULATION D'ETUDE ET DU TAUX DE PARTICIPATION.	75
I.1. Identification de la population source via les CFA	75
I.2. Sollicitation des représentants légaux	75
I.3. Recrutement des volontaires	76
I.4. Population de l'étude	76
II. PHASE DE REPERAGE	78
III. VISITES MEDICALES	79
IV. ESTIMATION DU NOMBRE DE CAS D'AP POUR LA POPULATION D'ETUDE	80
IV.1. Extrapolation des résultats des visites aux sujets non visités	80
IV.2. Le cas des sujets 'indéterminés'	81
IV.3. Nombre de cas d'AP estimé pour la population d'étude	81
V. INCIDENCE PRECOCE DE L'ASTHME PROFESSIONNEL	81

RESULTATS : ETUDE CAS/TEMOIN	114
I. METHODOLOGIE ET RESULTATS PRINCIPAUX DE L'ETUDE CAS-TEMOIN	115
II. RESULTATS SUPPLEMENTAIRES	138
II.1. <i>Symptomatologie ORL et cutanée en relation avec l'asthme professionnel</i>	138
II.2. <i>Scores d'exposition</i>	139
SYNTHESE ET PERSPECTIVES	141
SYNTHESE DE L'ETUDE ABCD	142
DISCUSSION AUTOUR DES RESULTATS DE L'ETUDE	143
PERSPECTIVES	151
CONCLUSION	153

Table des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : Histoire naturelle de l'asthme et de l'asthme professionnel [

Figure 2 : Coupe bronchique transversale chez le sujet sain et chez le sujet asthmatique.

Figure 3 : Algorithme décisionnel de l'asthme professionnel

Figure 4 : Arbre décisionnel pour le diagnostic de l'asthme professionnel (Part 1).

Figure 5 : Arbre décisionnel pour le diagnostic de l'asthme professionnel (Part 2).

Figure 6 : Résultats de la phase de repérage (sur 2106 CU).

Figure 7 : Motifs d'abandon principaux chez les sujets refusant de participer (N=32).

Figure 8 : Classement des sujets après administration du questionnaire médical téléphonique selon les symptômes déclarés (par secteur d'activité).

Figure 9 : Chronologie des symptômes de la rhinite et cutanés en relation avec les symptômes d'asthme chez les sujets pour lesquels un asthme professionnel a été diagnostiqué, par secteur d'activité

Liste des tableaux

Tableau 1 : Centres de formation des apprentis (CFA) sollicités pour l'étude et filières enseignées

Tableau 2 : Descriptif des dosages d'IgE spécifiques réalisés

Tableau 3 : Equations de calcul du 5ème percentile du rapport de Tiffeneau

Tableau 4 : Coefficients obtenus à partir de modèles de régression linéaire multiple avec le FeNO (transformé logarithmique) comme variable dépendante en relation avec différentes variables indépendantes

Tableau 5 : Effectifs disponible auprès des CFA participants stratifiés par année d'obtention du diplôme et par filière

Tableau 6 : Caractéristiques sociodémographique des volontaires de l'étude ABCD

Tableau 7 : Comparaison des caractéristiques principales entre sujets répondants et refusant le questionnaire téléphonique (chez lesquels des informations basiques furent recueillies)

Tableau 8 : Caractéristiques sociodémographique des volontaires pour la visite médicale et comparaisons avec les sujets non visités

Tableau 9 : Valeurs prédictives des symptômes pour le statut d'asthme professionnel (par secteur)

Tableau 10 : Caractéristiques de l'exposition des cas et des témoins : secteur de la boulangerie-pâtisserie.

Tableau 11 : Caractéristiques de l'exposition des cas et des témoins : secteur de la coiffure.

Liste des abréviations

ABCD	Asthme en Boulangerie et Coiffure Débutant
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANR	Agence Nationale de la Recherche
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire
AP	Asthme Professionnel
APc	Asthme Professionnel confirmé
APcp	Asthme Professionnel confirmé ou probable
APcpp	Asthme Professionnel confirmé, probable ou possible
AS	Asymptomatiques
ATS	American Thoracic Society
BP	Boulangers-Pâtisseries
BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
BPM	Bas Poids Moléculaire
CF	Coiffeurs
CFA	Centre de Formation des Apprentis
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CO	Carbon monoxide (<i>Monoxyde de carbone</i>)
CPA	Cellules Présentatrices de l'Antigène
CU	Contact Utile
CVF	Capacité Vitale Forcée
CVL	Capacité Vitale Lente
DEP	Débit Expiratoire de Pointe
EFR	Epreuve Fonctionnelle Respiratoire
EGEA	Etude Epidémiologique sur les facteurs Génétiques et Environnementaux dans l'Asthme
ERS	European Respiratory Society
ET	Ecart-Type
FeNO	Fractional Exhaled Nitric Oxide (<i>Fraction exhalée du monoxyde d'azote</i>)
GINA	Global Initiative for Asthma (<i>Consensus international sur l'asthme</i>)
GOLD	Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease
HPM	Haut Poids Moléculaire
HRB	Hyper-Réactivité Bronchique
HRBns	Hyper-Réactivité Bronchique non spécifique
IgE	Immunoglobuline E
IMC	Indice de Masse Corporelle
IPCRG	International Primary Care Respiratory Group (<i>groupe international pour les premiers soins respiratoires</i>)

IVA	Inflammation des Voies Aériennes
MdB	Métiers de Bouche
MIBAP	Marqueurs d'Inflammation Bronchique dans l'Asthme Professionnel
NO	Nitric Oxide (<i>Monoxyde d'azote</i>)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONAP	Observatoire National des Asthmes Professionnels
OCR	Optical character recognition (<i>Reconnaissance optique des caractères</i>)
ORL	Oto-rhino-laryngologie
RADS	Reactive Airways Dysfunction Syndrome (<i>Syndrome de dysfonction réactive des voies aériennes</i>)
RP	Rhinite Professionnelle
SENSOR	Sentinel Event Notification System for Occupational Risk
SR	Signes Respiratoires
SWORD	Surveillance of Work-related and Occupational Respiratory Disease
TPBs	Test de Provocation Bronchique spécifique
VEMS	Volume Expiratoire Maximal en 1 Seconde

PRESENTATION DE LA THESE

L'asthme est une affection inflammatoire bronchique chronique marquée par une inflammation de l'épithélium bronchique, une bronchoconstriction (constriction des muscles lisses bronchiques) et une hypersécrétion de mucus. Les facteurs influençant le risque de développer un asthme sont de 2 types : ceux responsables du développement de l'asthme (facteurs principalement génétiques) et ceux déclenchant les symptômes d'asthme (facteurs environnementaux).

Chez l'adulte, de l'ordre de 15% des asthmes *de novo* seraient attribuables à l'exposition professionnelle. Selon l'Observatoire National des Asthmes Professionnel (ONAP), cinq agents étiologiques sont responsables de plus de la moitié des cas d'AP en France. Parmi ces agents, les farines de blé et de seigle, fréquemment utilisées pour la confection du pain, constituent les agents étiologiques principaux de l'AP dans le secteur de la boulangerie-pâtisserie, secteur qui regrouperait à lui seul 20% des cas d'AP. La farine est un agent de haut poids moléculaire (HPM) dont le processus inflammatoire menant à l'asthme est médié par la production d'IgE spécifiques, comme c'est le cas pour l'asthme d'origine non professionnelle. En revanche, pour une majorité des agents de bas poids moléculaire (BPM), les mécanismes restent incertains, la médiation de l'inflammation par des IgE n'ayant pu être démontrée, ou tout du moins pas de façon constante. C'est le cas notamment des persulfates alcalins, molécules utilisées comme accélérateurs de décoloration et fréquemment associés à l'AP dans le secteur de la coiffure.

De nombreuses études se sont intéressées à l'incidence de l'AP dans différents secteurs à risque. Les résultats qui en découlent sont parfois très variables d'une étude à l'autre. La plupart des données d'incidence sur l'asthme professionnel sont issues de registres des maladies ou d'études transversales, les études longitudinales étant difficile à mettre en place et s'avérant très coûteuses. Du fait de sous déclaration et/ou de biais de sélection, elles ont tendance à sous-estimer l'incidence de l'AP.

Peu de données sont disponibles sur l'évolution de l'incidence de l'AP lors des premières années d'exposition. Les rares études disponibles concernent des populations d'apprentis. A ce titre, l'étude MIBAP « Marqueurs d'Inflammation Bronchique de l'Asthme Professionnel » mise en place par notre unité et réalisée auprès d'une population d'apprentis boulangers, pâtisseries et coiffeurs ne mit pas en évidence de cas d'AP lors des 2 premières années d'apprentissage.

L'étude ABCD « Asthme en Boulangerie et Coiffure Débutant » qui fait l'objet de cette thèse, prolonge et d'approfondit les questions scientifiques posées par l'étude MIBAP.

L'objet de mon travail de thèse consistait à répondre aux objectifs de l'étude ABCD, à savoir :

1. Décrire l'évolution temporelle de l'incidence de l'asthme professionnel au cours des premières années d'exposition de boulangers-pâtisseries et de coiffeurs
2. Identifier les facteurs de risque personnels, professionnels et nutritionnels influençant cette incidence.

Pour répondre à ces objectifs, je fus chargé de la planification et de la coordination des différentes étapes de l'étude ABCD, que ce soit pour la constitution de la cohorte ou pour la réalisation des visites sur le terrain

Ce travail de rédaction regroupe différentes sections.

La première partie consiste en une synthèse de la littérature sur l'asthme professionnel, en parcourant ses origines jusqu'à ses méthodes de prévention.

Dans une très courte section, les résultats principaux de l'étude MIBAP sont présentés, résultats qui justifient la mise en place de l'étude ABCD.

Par la suite, la méthodologie de l'étude est détaillée.

Les résultats de l'étude sont présentés en 2 parties : la première présentant les résultats de l'étude de cohorte, la seconde ceux de l'étude cas-témoin.

Enfin, après une synthèse sur les résultats principaux de l'étude, un regard critique est porté sur notre méthodologie avant de proposer des perspectives à ce travail.

Ce travail a abouti à 3 articles : 1 article méthodologique et 2 articles de résultat :

- **Rémen T**, Coevoet V, Acouetey DS, Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM, Paris C, Zmirou-Navier D. Early incidence of occupational asthma among young bakers, pastry-makers and hairdressers: design of a retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 2010 Apr 26; 10:206.
- **Rémen T**, Acouetey DS, Paris C, Hannhart B, Poussel M, Chenuel B, Barbaud A and Zmirou-Navier D. Early Atopy does not accelerate incidence of occupational asthma in the bakery, pastry and hairdressing sectors. [Soumis]
- **Rémen T**, Acouetey DS, Paris C and Zmirou-Navier D. Diet, occupational exposure and early asthma incidence among bakers, pastry makers and hairdressers. [Soumis]

Des communications orales scientifiques ont également été présentées :

- **Rémen T**, Acouetey DS, Coevet V, Paris C, Gueant-Rodriguez RM, Guéant JL, Zmirou-Navier D. ISES-ISEE 2010, Séoul, Corée du Sud, 28/8-1/9/2010. Early symptoms of airways inflammation among young bakers, pastry cooks and hairdressers (communication avec abstract dans la Revue *Epidemiology*).
- Acouetey DS, Rodriguez- Guéant RM, **Rémen T**, Paris C, Guéant JL, Zmirou-Navier D. JIB (Journées Internationales de Biologie), Paris 2-5/11/2010. Santé & Environnement : nutrition, vitamines et oligo-éléments. Statut vitaminique et asthme professionnel dans deux métiers à risque : la boulangerie et la coiffure.
- Tossa P, Paris C, Acouetey S, Michaely JP, Demange V, Wild P, **Rémen T**, Bohadana A, Zmirou-Navier D. ISEE 2009, Dublin, Irlande, 25-28/08/2009. Incidence of bronchial hyper-responsiveness among apprentices exposed to flour dust and hairdressing chemicals and changes in exhaled nitric oxide.
- Tossa P, **Rémen T**, Acouetey S, Michaely JP, Demange V, Wild P, Paris C, Zmirou-Navier D, Bohadana A. ISEE and ISEA 2008 joint conference, Pasadena, California, 12-16/10/2008. Inflammation of airways occurs soon after inception of exposure to flour dust and airborne irritants in bakery, pastry cooking and hairdressing apprentices: a follow-up study of the risk of occupational asthma.

Des communications affichées furent également réalisées:

- **Rémen T**, Acouetey DS, Paris C, Hannhart B, Poussel M, Chenuel B, Zmirou-Navier D. ISEE 2011, Barcelone, Espagne, 13/9-16/9/2011. Early incidence of occupational asthma among young bakers and hairdressers.
- **Rémen T**, Acouetey D.S, Paris C, Hannhart B, Poussel M, Chenuel B, Zmirou-Navier D (2011) - Incidence précoce de l'asthme professionnel en boulangerie, pâtisserie et coiffure : le projet ABCD. Rencontres scientifiques organisées par l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire sur la thématique « Des troubles musculo-squelettiques aux nanoparticules, risques d'aujourd'hui en santé-environnement-travail », 10 mai 2011, Paris, France.
- **Rémen T**, Acouetey D.S, Bohadana A, Michaely J.P, Gueant J.L, Gueant R.M, Zmirou-Navier D, Paris C (2009) - ABCD : Asthme en Boulangerie Coiffure Débutant : étude de l'évolution de l'incidence de l'asthme au début de l'activité professionnelles de jeunes boulangers, pâtissiers et coiffeurs, et exploration de ses facteurs de risques. La nouvelle Gouvernance en Santé, congrès pluri-thématique de la Société française de santé publique. 1er-3 octobre 2009, Nantes, France.

A la découverte de l'asthme professionnel

I. Histoire de l'asthme professionnel

D'après les ouvrages de Jean-Jacques Peumery : "L'asthme de l'Antiquité à nos jours" [1] et de Jean-Claude Bessot et Gabrielle Pauli: "Brève et longue histoire de l'asthme professionnel" [2].

I.1 Dans le néolithique

Il est vraisemblable que les premiers cas d'asthme professionnel sont apparus au cours du néolithique, avec sa civilisation marquée par un mode de vie social et économique totalement nouveau. Au protonéolithique (8000-6000 av. J.-C.), de chasseurs les hommes devinrent paysans. L'élevage et la culture des céréales furent les fondements de l'économie de subsistance, mais probablement aussi l'occasion d'une exposition accrue aux protéines d'origine animale ou végétale.

A la fin du néolithique s'épanouit l'invention technique. La spécialisation du travail se précisa, le tissage et la métallurgie se développèrent, l'ère préindustrielle débuta, pourvoyeuse de progrès mais aussi de nuisances et d'aérocontaminations annonciatrices, entre autres, d'asthme professionnel.

I.2 Dans l'Antiquité orientale

En Chine apparurent les premières thérapeutiques efficaces de l'asthme et les premières descriptions de manifestations allergiques. L'empereur **Huang Di** (2697-2598 av. J.-C.), à travers le plus vieux traité de médecine interne connu, y donna la première description de l'asthme, mentionnant une symptomatologie respiratoire bruyante et sifflante.

Les premiers exemples de problèmes respiratoires d'origine professionnelle semblent remonter à l'Antiquité égyptienne. Des gênes respiratoires ont été rapportées chez des tisserands travaillant en milieu confiné, ce dont témoignent certains papyrus, tels que le papyrus de Sallier.

I.3 Dans l'Antiquité gréco-romaine

Le terme d'asthme fit sa première apparition en Grèce au cours de l'Antiquité. **Homère**, dans l'Iliade employa pour la première fois le mot « asthme » (au sens 'courte respiration') pour désigner la « suffocation atroce » dont souffrit Hector étendu dans la plaine. Le terme fut repris par le poète **Eschyle** (525-456 av. J.-C) au sens d'essoufflement, de souffle court.

Un médecin grec, **Empédocle d'Agrigente** (490-430 av. J.-C.), s'intéressa tout particulièrement aux modifications des phénomènes biologiques en fonction de

l'environnement. A ce titre, il est reconnu comme un des pionniers de l'écologie, et comme un des précurseurs de l'asthme professionnel.

La définition de l'asthme se précisa avec **Hippocrate** (460-377 av. J.-C.), le père de la médecine, qui rédigea l'important recueil connu sous le nom de *Corpus hippocratique*. L'asthme y est défini comme une gêne de la respiration, survenant par accès paroxystiques et convulsifs.

A Rome, **Plinie l'ancien** (23-79 apr. J.-C.) et **Celse** (50 av. J.-C.-25 apr. J.-C.), deux encyclopédistes, érudits et naturalistes latins, donnèrent des descriptions de l'asthme déjà exactes, fidèles et précises pour l'époque. Celse proposa notamment d'excellentes définitions de la dyspnée, de l'asthme et de l'orthopnée.

Arétée de Cappadoce (81-138), qui compte parmi les médecins les plus remarquables de l'antiquité, rédigea une excellente description clinique de l'asthme : « Lorsque par la course, tout autre exercice ou travail quelconque, la respiration devient difficile, cette affection prend le nom d'asthme ». Les signes précurseurs sont également décrits dans son ouvrage intitulé - *De l'asthme* - : « sentiment de pesanteur dans la poitrine, lenteur à exécuter des travaux ordinaires, difficultés de respirer quand on marche un peu vite ou sur un terrain élevé, le voix devient rauque et la toux fréquente [...] ».

Il revient à **Galien** (129-201) d'avoir donné les premières explications logiques sur l'étiologie et la pathogénie de l'asthme. Inspiré d'Hippocrate, Galien voyait à l'origine de l'asthme des « humeurs visqueuses et épaisses » encombrant les voies aériennes, ainsi que des « tubercules crus » du poumon.

I.4 Au Moyen Age

Durant la période moyenâgeuse, les principales découvertes sont venues non pas de l'Occident mais de l'Orient avec les médecines arabes et juives des XI^e et XII^e siècles. **Avicenne** (980-1037) constitua un de leurs illustres représentants. Ce médecin Perse donna dans son ouvrage intitulé « *Canon de la médecine* » une description de l'asthme, relative surtout à la pathogénie de cette maladie. Il assimila le paroxysme aigu de l'asthme à celui de l'épilepsie, devenant ainsi le précurseur de l'idée du bronchospasme.

I.5 A la Renaissance

A la Renaissance, c'est en redécouvrant les nombreux ouvrages de Galien que l'on fit revivre la recherche médicale, tant anatomique qu'expérimentale. Au cours de ces siècles de renouveau, le dogmatisme galénique présida au nouvel essor de la science médicale, aussi les conceptions de l'asthme restèrent-elles celles de Galien avec parfois quelques variations.

I.6 Aux XVIIe et XVIIIe siècles

Cette période de deux siècles représente la pierre angulaire de l'histoire de l'asthme, car s'y affrontèrent deux courants d'opinion : les partisans des conceptions galéniques et ses adversaires.

Alors qu'une confusion régnait entre les différentes théories des partisans de la doctrine galénique, ce furent ses adversaires, avec notamment Van Helmont, Willis et Floyer qui déterminèrent le mieux la signification du mot « asthme ». Ramazzini fut, quant à lui, un des pionniers de l'asthme professionnel.

Asthmatique lui-même, **Jan-Baptist Van Helmont** (1577-1644) plaça correctement le siège des troubles dans les bronches, et il décrivit des attaques d'asthme provoquées notamment par l'inhalation de la poussière de la maison. Il entrevit l'« organe-cible » dans le poumon asthmatique.

Par la suite, **Thomas Willis** (1621-1675) donna une interprétation moderne de l'asthme en décrivant une origine nerveuse dans la genèse de l'attaque d'asthme.

Sir John Floyer (1649 env. – 1734) publia en 1688 un traité sur l'asthme, le différenciant des autres types de dyspnée. On y trouve la description, les causes et le traitement de cette maladie. Asthmatique lui-même, Floyer y a rassemblé la somme de ses observations. Il y donna la première description de l'asthme d'effort et nota que certains gestes professionnels (scier du bois, sonner les cloches...) peuvent entraîner ce type d'asthme. Son principal mérite fut de montrer l'impact des facteurs environnementaux dans la survenue des crises : rôle des fumées, des vapeurs métalliques, des poussières de céréales...

Bernardino Ramazzini (1633-1714) fut une figure emblématique de la médecine du travail et un des pionniers de l'asthme professionnel. Il fut le premier à faire l'inventaire des maladies professionnelles. Dans son traité des maladies du travail, il décrivit les difficultés respiratoires des ouvriers (notamment l'asthme des plâtriers, des meuniers et boulangers,...). Ramazzini proposa deux éléments clés dans la démarche diagnostique de l'asthme professionnel : la connaissance du métier et l'enquête sur les lieux de travail. Il proposa également des moyens de prévention comme le port de masques, l'installation de machines d'aspiration extrayant l'air souillé et soufflant de l'air pur.

I.7 Au XIXe siècle

Ce siècle marqua une étape considérable dans l'histoire de l'asthme.

Avec l'invention du stéthoscope par **Théophile Laennec** (1781-1826), un mode nouveau d'« exploration de la respiration » vit le jour. Ce dernier reconnut l'existence d'un « asthme spasmodique » et parvint à le démontrer.

En 1875, **Charles Blackley** (1820-1900) ouvra la voie à la mesure et à la quantification des aéro-allergènes environnementaux. Il confirma également l'intérêt des tests cutanés dans le diagnostic des allergies polliniques.

Tout s'accéléra dans le dernier quart du XIXe siècle avec l'apparition de l'immunologie. Les notions de spécificité de reconnaissance, d'antigènes et d'anticorps furent établies.

I.8 Au XXe siècle

Il est reconnu aujourd'hui le rôle prépondérant joué par l'allergie dans l'étiologie de l'asthme. La première découverte dans ce domaine fut celle de l'« anaphylaxie »¹ par deux savants français : **Charles Richet** (1850-1935) et **Paul Portier** (1866-1962). En 1906, **Clemens P. Von Pirquet** (1874-1929) créa le mot « allergie » pour désigner l'« autre façon » d'un organisme, qui a subi un premier contact avec une substance déterminée, « de réagir » à des contacts ultérieurs avec cette même substance.

En 1921, **Carl Prausnitz** (1876-1963) et **Heinz Küstner** (1897-1931) prouvèrent avec certitude l'existence des « anticorps circulant dans le sang ».

En 1923, **Arthur Fernandez Coca** (1875-1959) introduisait le terme d'« atopie ».

C'est à **Robert A. Cooke** (1880-1960) que revient le mérite d'être le « pionnier de l'allergie » avec notamment sa découverte en 1935 des « anticorps bloquants ».

En 1967, **Kimishige et Teruko Ishizaka** mirent en évidence l'immunoglobuline E (IgE) et l'identifièrent comme un transporteur d'activité réaginique après avoir observé un taux global des IgE sériques anormalement élevé dans plus de la moitié des asthmes réaginaires.

A la démarche diagnostique de l'asthme professionnel ne manquaient plus que les tests de provocation bronchique spécifiques et non spécifiques. Dès 1934, **Franklin Stevens** réalisait les premiers tests de provocation bronchique spécifique par inhalation d'allergènes. **Lucien Dautrebance**, en 1941, provoqua, par inhalation d'un aérosol de carbachol, une bronchoconstriction à l'origine d'une symptomatologie identique à celle de l'asthme. Cette méthode fut développée par **Robert Tiffeneau** qui explora et mesura l'hyperréactivité bronchique non spécifique et montra son intérêt dans l'évaluation de la sévérité de l'asthme.

¹ Réaction allergique sévère et rapide, qui suit l'introduction d'une substance étrangère : l'agent allergène

II. Définitions et classifications

II.1. Définition de l'asthme

Le terme « *asthme* » provient donc du mot grec « *asthma* », qui signifie respiration difficile. L'asthme est un désordre défini par ses caractéristiques cliniques, physiologiques et pathologiques.

Il existe des dizaines de définitions de l'asthme et aucune n'est entièrement satisfaisante. Néanmoins, on peut retenir la définition suivante, donnée par le consensus international sur l'asthme (GINA) [3].

« L'asthme est un désordre inflammatoire chronique des voies aériennes dans lequel de nombreuses cellules et éléments cellulaires jouent un rôle. Cette inflammation est responsable d'une augmentation de l'hyperréactivité bronchique (HRB) qui entraîne des épisodes récurrents de respiration sifflante, de dyspnée, d'oppression thoracique et/ou de toux, particulièrement la nuit ou au petit matin. Ces épisodes sont habituellement marqués par une obstruction bronchique, variable, souvent intense, généralement réversible, spontanément ou sous l'effet d'un traitement. »

II.2. Définition de l'asthme professionnel et classification

La définition d'asthme professionnel a évolué selon les auteurs. Newman-Taylor le considère comme un « *rétrécissement variable des voies aériennes dû à l'exposition à des poussières, gaz, vapeurs ou fumées dans l'environnement du travail* » [4]. Pour Chan-Yeung et Lam, il s'agit de l'asthme dû à « *l'exposition à un agent dans l'environnement du travail pouvant provoquer une détérioration d'un asthme préexistant ou induire un asthme de novo. La sensibilisation peut survenir après un intervalle de latence de plusieurs mois ou années après l'exposition* » [5].

Cette dernière définition, basée sur la sensibilisation, exclut l'asthme lié à l'exposition à des substances irritantes [syndrome de dysfonction réactive des voies aériennes ou *reactive airways dysfunction syndrome* - RADS] décrit par Brooks *et coll.* [6] puisque dans ce cas, il n'y a ni sensibilisation, ni période de latence.

Une définition plus large de l'asthme professionnel a été proposée récemment par Bernstein *et coll.* [7].

« L'asthme professionnel est un type d'asthme dû à des causes et des conditions attribuables à l'environnement professionnel plutôt qu'à des stimuli rencontrés en dehors du travail. »

Cette définition de l'asthme professionnel, à l'inverse de celle de l'« asthme en relation avec le travail » (*work-related asthma*), ne considère pas les asthmes préexistants exacerbés par l'exposition professionnelle (*work-exacerbated asthma*). L'asthme aggravé par le travail survient chez des personnes asthmatiques chez lesquelles le diagnostic d'asthme précède le début de l'exposition professionnelle (i.e. asthme préexistant) ou à posteriori, l'apparition de l'asthme n'étant alors pas attribuable à des conditions de travail (i.e. asthmes coïncidents ou simultanés) [8].

Considérant les recommandations définies en 2008 par « *the American College of Chest Physician* » [6], l'asthme professionnel pourrait être induit de 2 façons : (1) par un **mécanisme immunologique** : l'AP apparaît après une période de latence d'exposition nécessaire pour que le travailleur acquiert une sensibilisation immunologique médiée à l'agent causal. Cette forme d'AP regroupe l'AP induit par un mécanisme IgE dépendant (la plupart des agents de HPM et certains agents de BPM), et l'AP pour lequel le mécanisme IgE dépendant est absent ou inconstamment positif (agents de BPM comme les diisocyanates), (2) par un **mécanisme non-immunologique** : l'AP est caractérisé par l'absence d'une période de latence. Il apparaît consécutivement à une exposition accidentelle à de hautes concentrations d'irritants professionnels, d'où la notion d'AP irritatif. La forme la plus connue d'AP irritatif est le RADS survenant après une exposition unique à des hautes concentrations de gaz irritatifs, de vapeurs ou de fumées.

III. Epidémiologie de l'asthme professionnel

Des études récentes sur la charge de morbidité (*burden of disease*) mondiale de ces deux dernières décennies indiquent que, particulièrement dans les pays développés, les maladies respiratoires professionnelles (telles que les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO), l'asthme et les pneumoconioses) causées par une exposition à des particules aériennes ont un impact élevé sur la morbidité et la mortalité [9].

Alors que l'asthme professionnel (AP) constitue la pathologie professionnelle pulmonaire la plus fréquente dans les pays industrialisés, elle se situe à la deuxième place dans les pays en développement derrière les pneumoconioses, comme en Afrique du Sud par exemple [10].

III.1. Etude de prévalence

Selon une revue de la littérature internationale, 15% (valeur médiane) des cas d'asthme chez l'adulte seraient attribuables à l'exposition professionnelle [11]. La fraction attribuable serait similaire dans les 'pays en voie de développement' avec une industrialisation

importante tels que la Chine (15%) ou l'Afrique du Sud (13%) [12, 13]. Elle serait cependant plus faible dans les pays moins industrialisés comme la Zambie (6%) [14].

Les estimations du taux de prévalence sembleraient être imparfaites notamment du fait de la non prise en compte des travailleurs ayant présenté un AP mais ayant quitté leur secteur d'activité sans avoir déclaré formellement cette pathologie : ce biais de sélection est connu sous les termes de biais du travailleur sain. D'autres travailleurs continueraient de travailler en gardant le silence sur leur symptomatologie, de peur de perdre leur travail, ce qui aurait comme conséquence, ici aussi, de sous-estimer la prévalence de l'AP [15].

Mis à part quelques exceptions notables, les études longitudinales prospectives sur l'AP sont rares. En revanche, les études observationnelles transversales ou rétrospectives, en rapport avec différents secteurs d'activité, sont nombreuses. La grande majorité des études épidémiologiques se basent sur des données subjectives pour identifier l'asthme et non sur des mesures objectives comme la mesure de l'hyperréactivité bronchique non spécifique.

La définition de l'AP elle-même peut varier en fonction de l'objectif de l'étude, de son design ou de la population concernée. Dans ce sens, un effort remarquable fut réalisé pour l'étude européenne sur la santé respiratoire (*European Community Respiratory Health Survey*). Pour la première fois, la même méthode d'investigation et les mêmes définitions furent utilisées dans 22 pays, avec près de 140 000 participants [16, 17] pour évaluer les variations de la prévalence de l'asthme et pour déterminer le risque d'asthme attribuable à l'exposition professionnelle. Les auteurs ont observé des différences géographiques importantes dans la prévalence des symptômes respiratoires, de l'asthme et de l'atopie [16].

Les études de prévalence restent nécessaires pour l'étude des travailleurs exposés à des agents encore méconnus ou dans les pays où l'asthme et les circonstances dans lesquelles il survient ne sont pas bien définis. Il est cependant nécessaire de s'assurer de l'uniformité des mesures utilisées pour évaluer la prévalence de l'AP (i.e. définir les mêmes critères diagnostiques de l'AP afin de pouvoir comparer les résultats de différentes études) [17].

III.2. Etude d'incidence

En l'absence de registres complets à travers le monde, les données réelles d'incidence de l'AP restent inconnues [18]. Les comparaisons internationales sur l'incidence de l'AP suggèrent une variation importante entre les pays en voie de développement et les pays industrialisés, avec une incidence croissante dans les pays industrialisés. Des taux d'incidence très élevés sont rapportés dans les pays scandinaves (7-18/100 000), la Finlande déclarant les incidences les plus élevées [19]. Concernant le reste de l'Europe et les USA, des taux intermédiaires sont observés (2,4-4,3/100 000) [19, 20], alors que dans

les pays en voie de développement, tels l'Afrique du Sud ou le Brésil, une incidence plus faible est reportée (1,8/100 000 et 1,7/100 000 respectivement) [10, 21].

Les données d'incidence peuvent être explorées selon plusieurs méthodes :

- Etudes d'incidence dans des secteurs à haut risque d'AP

Un nombre limité d'études prospectives a été conduit chez les travailleurs exposés à des agents étiologiques connus de l'AP. Ces études sont intéressantes pour identifier les facteurs de risque (y compris l'exposition) associés à la sensibilisation à des agents de haut poids moléculaire et aux symptômes en relation avec le travail.

Depuis une dizaine d'année, de nombreux auteurs comme De Zotti et Bovenzi [22], Gautrin [24-27], Archambault [28] ou plus récemment Tossa [29] se sont intéressés, au travers d'études prospectives, aux apprentis qui débutent leur carrière dans des secteurs à haut risque d'AP. Le choix de cette population apporte de nombreux avantages, notamment l'absence d'exposition antérieure [17].

- Statistiques médicales, médicolégales et compensatrices

Les statistiques médicales peuvent être informatives. Ainsi, selon Tarlo [30], 5% de tous les cas d'asthme adressés à l'hôpital seraient d'origine professionnelle.

Les statistiques médicolégales constituent une source d'informations utile mais très imparfaite du fait de procédures administratives souvent complexes. En France, selon les données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) qui recouvre 15 millions de personnes, 232 asthmes ont été reconnus en maladie professionnelle par présomption d'origine en 2003, soit une incidence de l'ordre de 15 cas par million de travailleurs [23].

- Programmes sentinelles

Les programmes de déclaration volontaire des cas d'AP sont un autre moyen d'estimer l'incidence de la pathologie dans la population générale. En France, l'Observatoire National des Asthmes Professionnels (ONAP), crée en 1996, repose sur un réseau de médecins volontaires (médecins du travail, pneumologues, médecins de consultation de pathologie professionnelle, médecins conseils de la Sécurité Sociale). Ainsi, l'incidence de l'AP serait de 24 cas par million de travailleur et par an pour la période [1996-1998] [32].

Des programmes similaires : *SENSOR (Sentinel Event Notification System for Occupational Risk)* aux Etats-Unis ou *SWORD (Surveillance of Work-related and Occupational Respiratory Disease)* en Grande-Bretagne, rapportent des incidences de même ordre de grandeur :

- de 25 à 29 cas d'AP par an et par million de travailleurs actifs aux Etats-Unis pour la période [1988-1996] (programme SENSOR) [33-35];
- de 22 à 38 cas d'AP par an et par million de travailleurs actifs en Grande-Bretagne pour la période [1989-1997] (programme SWORD) [24-26].

Au cours des 25 dernières années, ces différentes approches ont été utilisées pour quantifier l'incidence de l'AP dans différents secteurs reconnus comme à risque d'AP. Considérant l'estimation de l'incidence de l'AP dans les secteurs de la Boulangerie-Pâtisserie (BP) et de la Coiffure, secteurs concernés par l'étude ABCD, une synthèse bibliographique est présentée en annexes 1 (BP) et 2 (Coiffure).

III.3. Agents étiologiques

Près de 400 allergènes et irritants ont été identifiées comme agents étiologiques de l'AP et de la rhinite professionnelle [27, 28]. Ce nombre est en constante augmentation du fait de la mise sur le marché, chaque année, d'agents potentiellement actifs. Une liste exhaustive des agents étiologiques est régulièrement mise à jour sur le site <http://www.asthme.csst.qc.ca/>.

Dans la plupart des pays industrialisés, si on considère la proportion globale de cas reportés par les différents pays, les causes principales de l'AP sont par ordre croissant : les isocyanates, les farines, les poussières de bois et les substances animales (annexe 3).

En France, si on se réfère aux données de l'ONAP [29], on observe des différences majeures au niveau des agents responsables de l'AP entre hommes et femmes. Alors que la farine et les isocyanates représentent les principales étiologies de l'AP apparaissant chez les hommes, le latex, les aldéhydes et les persulfates sont les agents les plus incriminés chez les femmes. Ces 5 agents seraient responsables de plus de la moitié des cas d'AP en France (53,3% pour la période 1996-99 selon l'ONAP) [29].

III.4. Métiers à risque

Comme pour les agents étiologiques, l'identification des métiers à risque d'AP repose sur une analyse de la littérature, avec divers modes de classement:

- **par répartition des cas d'AP selon la profession** : les différents cas d'AP sont répartis en fonction des différents secteurs d'activité, ce qui permet d'identifier rapidement les secteurs dans lesquels la prévalence de l'asthme est la plus importante ;
- **par calcul d'incidence de l'AP dans chaque profession** : le principal avantage de cette méthode, par rapport à la précédente, est qu'elle permet de comparer le risque d'AP entre les professions, après ajustement sur les effectifs.

Une comparaison internationale des métiers reconnus comme les plus à risque d'AP est présentée en annexe 4. Sur les 10 études considérées, les professions pour lesquels un excès de risque est retrouvé avec le plus de constance sont, par fréquence de citation :

- les boulangers/pâtisseries ;
- les peintres (notamment dans l'industrie automobile et le bâtiment) ;
- les coiffeurs, les employés de l'industrie chimique ou de l'industrie plastique.

On observe cependant de grandes disparités en terme d'incidence entre les pays, notamment du fait de différences en terme de (i) définitions de l'AP, (ii) de critères diagnostiques, (iii) de population couverte et (iv) de modèle de compensation. A ce titre, on peut difficilement comparer l'incidence de l'AP en Finlande, où le système de compensation incite les travailleurs à déclarer leur maladie professionnelle, avec celle du Royaume-Uni, où la pénalisation financière incite à la sous déclaration [30].

III.5. Histoire naturelle de l'asthme professionnel et facteurs de risque

L'AP est une pathologie d'origine multifactorielle. Que ce soit sur le plan génétique, environnemental ou comportemental, les interactions qui régissent l'apparition de l'asthme sont encore méconnues. L'histoire naturelle de l'AP à mécanisme immunologique est représentée par la figure 1 qui illustre les différentes étapes à partir du début de l'exposition professionnelle jusqu'à la persistance de l'AP après la fin de l'exposition, ainsi que les différents facteurs et marqueurs pouvant provoquer le passage d'une étape à une autre.

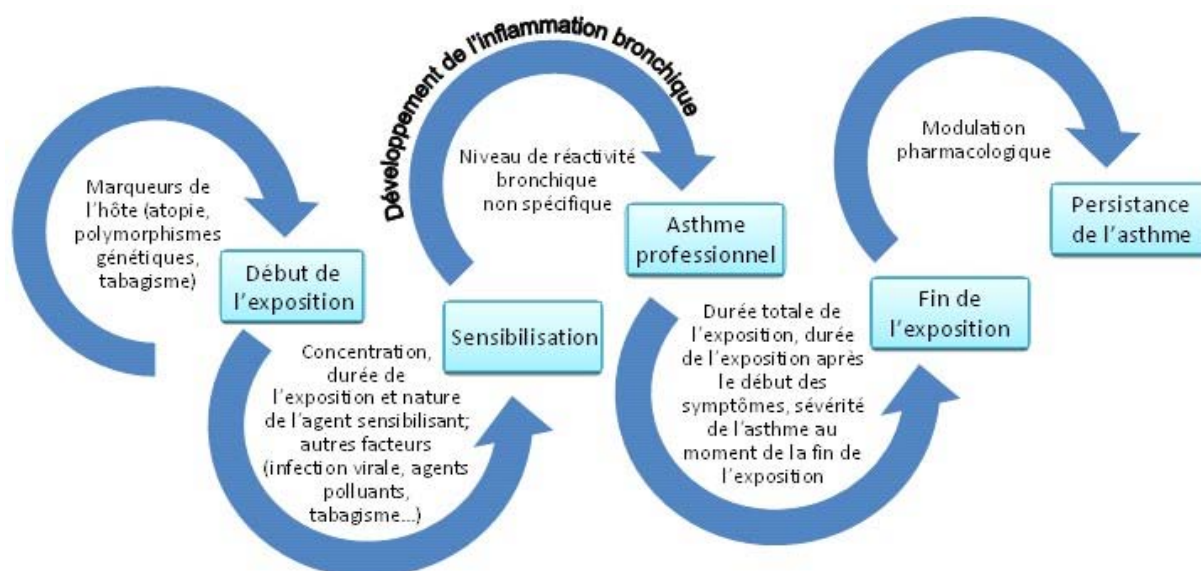


Figure 1 : Histoire naturelle de l'asthme et de l'asthme professionnel [31].

La période de latence entre le début de l'exposition et l'apparition des symptômes est très variable. Une majorité des sujets développeraient un asthme au cours des deux premières années d'exposition et la sensibilisation à des agents de BPM nécessiterait un intervalle de temps plus court que pour les agents de HPM [32]. Parmi les agents de HPM, des temps de latence différents ont été observés en fonction de la nature de l'agent : l'équipe de Gautrin a mis en évidence une durée de sensibilisation plus courte chez les apprentis exposés à des allergènes d'origine animale (assistants vétérinaires) par rapport aux apprentis exposés aux poussières de farine (pâtisseries) [33]. La rhino-conjonctivite précède souvent l'apparition de l'AP IgE médié et doit être considérée comme un important facteur de risque [44]. De plus, de nombreux facteurs influencent la réponse de l'hôte après une exposition à des agents d'origine professionnelle.

III.5.1 Facteurs individuels

Prédisposition génétique

La mise en évidence d'interactions de type gène-environnement dans l'asthme a souligné l'importance de mesurer l'exposition professionnelle dans les études génétiques sur l'asthme, qu'il soit de nature professionnelle ou non [34]. Il est parfois difficile de définir les expositions environnementales. En revanche, chez les sujets présentant un AP, l'avantage est que l'exposition, la sensibilisation et le phénotype peuvent être identifiés, ou tout du moins suspectés.

Plusieurs modèles d'interaction ont été proposés [35]. Quatre modèles pourraient contribuer au risque de développer l'AP : interactions de type *gène-environnement*, *gène-gène*, *gène-gène-environnement*, *gène-environnement-environnement*.

L'aspect génétique de l'asthme a fait l'objet de nombreux travaux ces dernières années avec de nombreuses avancées dans ce domaine. L'AP a ainsi été reconnu comme une pathologie multifactorielle. Les recherches en génétique ont montré que l'asthme ne résultait pas de la mutation d'un gène unique [36]. Ces découvertes ont ouvert de nouvelles perspectives de recherche comme l'identification des gènes impliqués dans l'AP, la détermination des mécanismes responsables de l'hétérogénéité du phénotype de cette maladie, et de comprendre comment les déterminants environnementaux interagissent avec les déterminants génétiques pour modifier la susceptibilité à cette maladie.

Des études sur la génétique de l'asthme ont mis en évidence de nombreuses associations (annexe 5) qui n'ont cependant pas été retrouvées dans d'autres populations. Ober et Thompson [35] donnent une explication à cette absence de reproductibilité : plutôt que de traduire l'absence d'association par le fait que le gène ne contribue pas à au risque, il serait plus judicieux de considérer pourquoi le gène contribue au risque dans certaines populations

mais pas d'en d'autres. Par exemple, l'allèle HLA-DQB1*0501 confère une susceptibilité dans le développement d'IgE spécifiques envers les acides anhydrides organiques [37], mais le même allèle est protecteur pour des agents de BPM comme les diisocyanates ou l'acide phtalique [38, 39], suggérant que différentes affinités existent pour les molécules de classe II spécifiques correspondantes.

Une autre raison avancée pour expliquer cette absence de reproductibilité est la non prise en compte de l'épigénétique [35, 40]. Ce domaine étudie comment l'environnement et l'histoire individuelle influent sur l'expression des gènes sans altération des séquences nucléotidiques [41]. Les mécanismes de l'épigénétisme incluent la méthylation de l'ADN, la désacétylation des histones et d'autres facteurs de remodelage de la chromatine. Ils permettent ainsi l'expression sélective d'un allèle spécifique d'un chromosome alors que le second allèle présent sur le même chromosome reste silencieux [39].

Atopie

L'atopie est définie comme une propension personnelle (ou familiale) à produire des IgE spécifiques en réponse à de faibles doses d'allergènes et à développer des manifestations cliniques de l'asthme [42]. La définition de l'atopie par l'OMS est caractérisée par la positivité des tests cutanés (ou la présence d'IgE spécifiques) ou par la réponse clinique en relation avec une exposition à des allergènes environnementaux [3].

L'atopie est considérée comme un facteur de risque de la sensibilisation IgE médiée à un grand nombre de substances professionnelles de HPM. Les sujets atopiques ont alors un risque accru de développer un AP lorsqu'ils sont exposés professionnellement à des agents de HPM comme la farine ou les substances animales [43]. Cependant, la valeur prédictive positive de l'atopie est assez faible et ne justifie pas l'éviction systématique des sujets atopiques des professions exposées [44]. En revanche, une information des risques encourus devrait être mise en place ainsi qu'une surveillance attentive de cette population à risque.

Concernant les agents de BPM n'induisant pas, ou tout du moins pas de manière constante, de réponse IgE médiée (isocyanates, anhydride phtalique,...), les individus atopiques ne présenteraient pas d'excès de risque de développer un AP par rapport aux sujets non atopiques [43].

Rhinite professionnelle

Une définition complète de la rhinite professionnelle (RP) a été donnée par l'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique [56] : la RP est une pathologie inflammatoire du nez caractérisée par des symptômes intermittents ou persistants (congestion nasale, éternuements, rhinorrhée, prurit nasal) et/ou une limitation variable du

flux d'air nasal et/ou une hypersécrétion provenant de causes ou de conditions attribuables à un environnement de travail particulier et non à des stimuli rencontrés en dehors du lieu de travail.

Pour la RP, comme pour l'AP, une distinction doit être faite entre :

- la RP due à des causes ou conditions attribuables à un environnement de travail particulier ;
- l'exacerbation, par les conditions de travail, d'une rhinite préexistante.

Les études sur les populations exposées à des agents sensibilisants indiquent que la RP serait 2 à 4 fois plus fréquente que l'AP, bien que la contribution de l'exposition professionnelle dans l'histoire naturelle de la RP reste méconnue.

Le concept de « *one airway, one disease* » initié par Grossman [45] souligne les relations et interactions entre le nez et les bronches. La majorité des sujets diagnostiqués comme AP présentent une RP associée (92% dans l'étude de Malo [46]). La RP est associée avec une augmentation du risque d'AP, alors que la proportion de sujets avec une RP qui présenteront un AP reste incertaine. La prévalence des symptômes de la rhinite ne diffère pas en fonction du poids moléculaire de l'agent, alors que l'intensité des symptômes serait plus importante lors de l'exposition à des agents de HPM [46].

Dans une revue de la littérature, Moscato *et coll.* ont observé que les symptômes de la rhinite professionnelle précèdent ceux de l'asthme dans 20 à 78% des sujets affectés [47]. Les délais entre exposition professionnelle, sensibilisation et diagnostic de RP ou entre RP et AP demeurent mal connus en raison des incertitudes des données épidémiologiques, du diagnostic souvent tardif de la RP, de la variabilité de l'exposition professionnelle (métiers, conditions de travail et agents étiologiques...) et des facteurs de risque inter- et intra-individuels difficiles à cerner. De même, l'évolution de la RP après éviction demeure mal connue.

Hyperréactivité bronchique non spécifique

L'hyperréactivité bronchique (HRB) est le signe physiologique de l'asthme, qu'il soit de nature professionnelle ou non. Sa mesure a plusieurs objectifs : contribuer au diagnostic positif de l'asthme, mettre en évidence une modification de l'HRB non spécifique (HRBns) après exposition professionnelle et/ou évaluer le handicap respiratoire de l'AP.

L'HRBns ne représente pas un état stable : elle fluctue dans le temps en fonction de la nature et de la teneur des agents environnementaux. Bien que la mesure de l'HRBns fournisse un aperçu de l'obstruction des voies aériennes, la relation entre HRBns et la présence de symptômes respiratoires reste faible. Approximativement 50% des sujets chez

lesquels une HRBNs a été mise en évidence, ne présentent pas de symptômes [48]. L'HRBNs est une des caractéristiques de l'AP mais sa présence seule ne permet pas le diagnostic d'AP du fait qu'elle peut être retrouvée dans une diversité de désordres respiratoires (infection virale du tractus respiratoire, tabagisme actif ou passé, bronchite chronique, atopie isolée...). Pour rappel, la valeur prédictive positive du test à la métacholine dans l'identification de l'asthme est seulement de 10%, alors que sa valeur prédictive négative est de 99% [48].

III.5.2 Facteurs environnementaux

Intensité de l'exposition

L'intensité de l'exposition à un sensibilisant respiratoire est le facteur de risque le plus important dans l'AP [49]. Au cours de la dernière décennie, des études ont mis en évidence une relation dose-réponse pour de nombreux agents tels que la farine, l' α -amylase, les protéines d'animaux de laboratoire, les détergents enzymatiques... [50]. L'importance relative des niveaux d'exposition semblerait plus marquée au cours des premières années d'exposition [51, 52]. Dans une revue de la littérature sur l'AP immunologique, il a été observé que plus le degré d'exposition à un allergène professionnel est élevé, plus la prévalence de l'asthme augmente [53]. Ce concept a été repris par Frew et son équipe [54] : en général, plus le niveau d'exposition est élevé, plus la personne sensibilisée a de risque de développer un AP. Une fois qu'un sujet est sensibilisé, le facteur principal influençant l'apparition des symptômes serait ainsi l'intensité de l'exposition [55, 56]. Le risque de sensibilisation reste méconnu pour de faibles concentrations et l'existence d'un niveau d'exposition considéré comme « sans effet » (no-effect level) n'a jamais pu être démontré [57].

Du fait de son caractère modifiable, l'intensité de l'exposition aux agents sensibilisant constitue le facteur principal sur lequel les efforts de prévention de l'AP doivent se concentrer.

Durée de l'exposition

Alors qu'une relation dose-réponse est fortement suspectée dans les mécanismes menant à l'AP, l'influence de la durée d'exposition reste incertaine voire contestée. Pour Chan-Yeung et Malo [58], la durée d'exposition ne jouerait pas un rôle déterminé : 40% des sujets développeraient des symptômes dans les 2 premières années d'exposition contre 20% après 10 ans d'exposition. Cependant, l'existence d'une période de latence nécessaire à la sensibilisation puis à l'apparition des symptômes (notamment pour les agents de HPM) est associée à une augmentation progressive du risque d'AP lors des premières années

d'exposition avant de décroître par la suite. Cet excès de risque serait cependant plus le reflet de variabilités interindividuelles que d'un effet « durée d'exposition ».

III.5.3 Facteurs comportementaux :

Tabagisme

Le tabagisme a été reconnu comme un facteur de risque dans le développement d'IgE spécifiques vers des allergènes professionnels, ce qui constitue une des étapes menant à l'AP (figure 1). Un excès de risque est observé chez les fumeurs concernant la sensibilisation aux agents de HPM et à certains de BPM induisant un AP à travers un mécanisme IgE dépendant (ex : sels de platine, anhydride d'acide...) [50]. En revanche, le tabagisme ne serait pas associé à une augmentation du risque d'AP pour des agents dont le mécanisme d'action principal n'est pas IgE dépendant (ex : diisocyanates, cèdre rouge) [59].

Lors du diagnostic de l'AP d'origine immunologique, Moscato *et coll.* ont observé une plus grande sévérité des symptômes chez les fumeurs [60]. Dans une revue de la littérature, Nielsen *et coll.* ont souligné l'effet adjuvant du tabagisme sur la sensibilisation à plusieurs agents professionnels de HPM et de BPM [61]. Ils mirent en évidence que l'effet adjuvant du tabagisme dépend du type d'allergène.

Comportement alimentaire

L'aspect nutritionnel dans la physiopathologie de l'asthme a fait l'objet de nombreuses recherches ces dernières années. L'hypothèse qu'une modification des habitudes alimentaires de la population pourrait être responsable de l'augmentation de la prévalence de l'asthme (notamment lors de ces dernières décennies) fut initialement proposée par Burney [62], puis développée par Seaton [63] et suscite encore aujourd'hui beaucoup d'intérêt. Les données disponibles proviennent de deux catégories d'études : (i) des études épidémiologiques visant à expliquer la distribution et l'incidence de l'asthme par des différences au niveau des apports alimentaires (pour des nutriments spécifiques), et (ii) des études d'intervention utilisant une supplémentation alimentaire pour diminuer la sévérité de l'asthme et son évolution [64]. Un résumé des substances nutritives les plus clairement associées à l'asthme et leur mécanisme d'action présumé est proposé par McKeever et Britton en annexe 6 [65]. Les facteurs alimentaires impliqués comprennent les principaux groupes suivants :

Vitamines

Les vitamines A, C et E sont les vitamines les plus largement étudiées dans l'asthme du fait de leurs propriétés anti-oxydantes. Elles auraient un effet protecteur sur l'asthme, notamment lorsqu'elles sont considérées ensemble [75, 77, 78]. En revanche, lorsqu'elles

sont étudiées isolément, leurs bénéfices restent controversés, que ce soit pour la vitamine A ou le β -carotène [64, 66-71], la vitamine C [64, 66, 68-72] ou la vitamine E [75, 77, 81-83, 85].

Concernant le rôle de la vitamine B dans l'asthme, il a fait l'objet de récents travaux. Les résultats d'une étude longitudinale indiquent notamment qu'une supplémentation en folates chez la femme enceinte augmenterait le risque d'asthme chez l'enfant [73]. En revanche, alors que les données issues d'une étude transversale indiquent qu'une supplémentation en folates et en vitamines B12 ne serait pas associée à la survenue d'un asthme ou l'atopie [87], les mêmes auteurs mettent en évidence que deux marqueurs objectifs d'une carence en folates seraient associés à une augmentation de la prévalence de l'asthme et des symptômes respiratoires. Dans une troisième étude, aucune association n'a été retrouvée [74].

Le rôle de la vitamine D a fait l'objet de nombreuses études ces dernières années. Outre ses fonctions classiques relatives au calcium et à l'homéostasie osseuse, la vitamine D interviendrait dans les mécanismes de défense de l'hôte, de l'inflammation, de l'immunité et de la réparation [75]. Les données épidémiologiques indiquent que de faibles niveaux de vitamine D sériques sont notamment associés à des fonctions pulmonaires réduites et à une augmentation de l'incidence des maladies inflammatoires telles que l'asthme. Les mécanismes restent inconnus bien qu'un impact sur les fonctions des cellules inflammatoires et structurelles soit suspecté [75].

Fruits

Plusieurs études ont démontré une association inverse entre la consommation de fruits et le risque de développer un asthme [11, 75, 81-83, 90-94]. Cependant, les données disponibles provenant d'études longitudinales, elles sont davantage reliées à la maladie pulmonaire obstructive chronique qu'à l'asthme [75, 81-83] et les essais cliniques font défaut.

Flavones et flavonoïdes

Ils constituent des antioxydants naturels retrouvés en particulier dans les fruits et le vin rouge, ce qui peut expliquer en partie l'effet de protection associé à ces aliments [75, 81-83]. Cependant, les essais épidémiologiques ou cliniques faisant défaut, leur rôle dans l'asthme reste imprécis.

Minéraux

(i) Sélénium : il est également impliqué dans les défenses antioxydantes comme une coenzyme de la glutathion peroxydase. Les premières études cas-témoin démontrèrent une diminution des apports en sélénium et une concentration sérique plus faible chez des sujets

asthmatiques en Nouvelle-Zélande [64, 69-71], et cette observation fut confirmée plus récemment en Grande-Bretagne [76] mais pas en Espagne [77]. Un essai clinique contrôlé mit en évidence une amélioration de la clinique dans le groupe ayant reçu le sélénium (versus le placebo). En revanche, aucun effet ne fut retrouvé sur les marqueurs objectifs de la maladie [78].

(ii) Magnésium : ses effets biologiques présenteraient un intérêt dans l'asthme. Administré par voie intraveineuse, il aurait un effet bronchodilatateur dans l'asthme aigu grave [79]. Des études transversales ont mis en évidence le rôle protecteur d'apports en magnésium dans l'asthme [75, 81-83]. En revanche, un essai clinique contrôlé a conclu à l'absence de bénéfice après quatre mois de supplémentation en magnésium [80].

(iii) Sodium : les premières données épidémiologiques suggérant qu'un apport élevé de sodium pourrait être associé à une réactivité bronchique accrue [75, 81-83], plusieurs études d'intervention ont vu le jour afin d'étudier l'effet de la supplémentation ou de la restriction en sodium. La recherche actuelle n'a pas fourni d'évidence concluante que la restriction de sodium améliore l'asthme [81, 82], bien qu'au moins une étude suggère que l'apport de sodium exacerbe l'hypersensibilité [83].

(iv) Cuivre, zinc et autres minéraux : peu de travaux se sont intéressés aux relations existant entre le cuivre, le zinc ou d'autres minéraux (comme le manganèse) et l'asthme. Le rôle de ces nutriments reste donc indéterminé.

Acides gras

La recherche sur les effets des acides gras s'est principalement orientée vers 2 groupes d'acide gras : l'apport en oméga-3 poly-insaturés qui est potentiellement bénéfique, et l'apport en oméga-6 ou en acides gras trans, qui pourrait être préjudiciable à l'asthme [75, 81-83]. Les données issues de ces mêmes études d'observation sont concordantes pour souligner l'effet protecteur des oméga-3 vis-à-vis de l'asthme ou de l'allergie bien que les données issues des essais cliniques ne soient pas aussi concluantes [83, 84]. De même, les données issues des études écologiques ou transversales confortent l'hypothèse que l'apport en acides gras oméga-6 augmenterait le risque d'asthme [92, 104, 105] alors que d'autres études concluent que l'apport en acides gras saturés est associé à un risque réduit d'asthme chez les jeunes enfants [94, 106].

IV. Mécanismes physiopathologiques

IV.1. Asthme professionnel à mécanisme immunologique

Mécanisme immunologique IgE médiée

La physiopathologie de l'AP immunologique implique généralement un mécanisme IgE-dépendant. Ce mécanisme ne diffère pas de celui des asthmes d'origine non professionnelle. De nombreux sensibilisants professionnels, particulièrement des agents de haut poids moléculaire (> 5000 daltons) comme les protéines animales, végétales ou les enzymes induisent l'asthme par la production d'anticorps IgE spécifiques. Pour certains agents de bas poids moléculaire (< 5000 daltons), comme les sels de platine, les anhydrides (trimellitique et phtalique), le développement de l'AP est accompagné par la production d'anticorps IgE spécifiques [107, 108]. Les agents de haut poids moléculaire (HPM) agissent comme des antigènes complets alors que les produits chimiques de bas poids moléculaire (BPM) doivent d'abord réagir avec des protéines autologues ou hétérologues pour produire un allergène fonctionnel. La réticulation des allergènes avec un anticorps IgE spécifique à la surface des mastocytes, des basophiles, éventuellement des macrophages, des cellules dendritiques, des éosinophiles et des plaquettes entraîne une succession d'évènements responsables de l'activation des cellules inflammatoires. Il y a alors une synthèse subséquente et/ou une libération de médiateurs inflammatoires préformés ou nouvellement formés qui orchestrent la réaction inflammatoire.

Les allergènes sont présentés par les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) des voies respiratoires aux lymphocytes T. Un récepteur spécifique du lymphocyte T reconnaît le complexe formé par l'association des peptides dérivés de la digestion des antigènes par la CPA avec une molécule de classe I ou de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité. Après activation par des médiateurs sécrétés par les CPA, les lymphocytes T sécrètent des lymphokines qui attirent, activent et favorisent la croissance d'autres cellules. Parmi les cytokines sécrétées, l'interleukine 4 (IL-4) va agir sur les lymphocytes B (différenciés en plasmocytes), aboutissant à la production d'anticorps IgE spécifiques qui sensibilisent les cellules cibles, notamment les mastocytes et les basophiles

L'inhalation des allergènes qui induisent une réaction IgE médiée entraîne différents types de réactions bronchiques : immédiate, retardée ou double :

- la réaction immédiate est caractérisée par la survenue rapide d'une bronchoconstriction qui est maximale 15 à 20 minutes après l'inhalation de l'allergène et qui régresse spontanément dans l'heure suivante ;

- la réaction retardée débute 3 à 4 heures après l'inhalation de l'allergène, atteint une intensité maximale en 4 à 8 heures, la bronchoconstriction disparaissant entre 12 et 24 heures ;
- la réaction double qui débute dans les premières minutes après l'inhalation de l'allergène et continuant de s'aggraver au cours des 5 à 6 heures suivantes.

Mécanisme immunologique non-IgE médiée

De nombreux agents de BPM comme les isocyanates, les polyisocyanates ou leurs polymères, induisent un asthme qui a les caractéristiques cliniques (symptomatologie similaire) et pathologiques (réaction excessive aux stimuli bronchoconstricteurs) de la maladie atopique mais, qui dans la plupart des cas, n'est pas systématiquement associée à la production d'anticorps IgE spécifiques ou à la régulation positive des récepteurs IgE [61, 109, 110]. Les caractéristiques histopathologiques de l'AP incluent l'infiltration de cellules inflammatoires au niveau des voies aériennes (en particulier les éosinophiles), l'activation des lymphocytes et le remodelage bronchique caractérisé par un épaississement du collagène sous-épithélial, semblables à celles de l'asthme allergique [85]. Les mécanismes par lesquels des produits chimiques induisent l'AP seraient principalement liés à une réponse immunitaire spécifique. Cela n'implique pas nécessairement une immunité IgE associée, mais inclut probablement des réactions à médiation cellulaire et des réactions mixtes. Des études ont démontré que des réponses immunitaires provoquées par des sensibilisants respiratoires chimiques sont principalement de type TH2 sélectif, et sont donc comparables aux réponses immunitaires induites par les allergènes respiratoires protéiniques. La réaction asthmatique impliquée dans l'asthme IgE-indépendant est de type isolée tardive, bi-phasique ou atypique.

IV.2. Asthme professionnel à mécanisme non-immunologique

Des mécanismes inflammatoires de nature non allergique peuvent également être impliqués dans l'AP, provoqués par l'inhalation de certaines particules ou vapeurs. Contrairement aux asthmes allergiques, l'apparition des symptômes est brutale, sans période de latence.

Dans le syndrome de Brooks (RADS), l'exposition massive à des irritants entraîne une altération et une destruction massive de l'épithélium bronchique, suivie de l'activation directe des voies de l'inflammation non adrénergiques, non cholinergiques via les réflexes axoniques. L'atteinte de l'épithélium altère alors le fonctionnement intrinsèque des cellules épithéliales et entraîne la libération de médiateurs de l'inflammation par ces cellules, d'où une modification de la perméabilité microvasculaire et une augmentation de la sécrétion de mucus [86].

D'autres formes d'asthme non allergique ont été décrites [2]:

- asthme de mécanisme pharmacologique : certains agents professionnels peuvent agir comme des substances pharmacologiques agonistes et induire une bronchoconstriction directe du muscle lisse. Parmi ces mécanismes, on retrouve (i) l'histamino-libération non spécifique pouvant entraîner une bronchoconstriction aiguë (ex : poussières de coton), (ii) l'inhibition des cholinestérases du fait d'une surcharge bronchique en acétylcholine (ex : certains pesticides comme les carbamates et les organophosphorés), (iii) l'activation du complément entraînant la production d'anaphylatoxines C3a et C5a histaminolibératrices (ex : cèdre rouge, acide plicatique) ;
- asthmes de mécanisme réflexe et inflammatoire neurogène : certains produits chimiques ou inertes ont la capacité de provoquer une bronchoconstriction réflexe en stimulant les récepteurs de l'irritation des voies aériennes (ex : ozone, SO₂, NO₂).

V. Particularités physiologiques de l'asthme professionnel

La physiopathologie de l'AP est complexe du fait de l'intervention de mécanismes très divers, ce qui explique les difficultés rencontrées lors de la prise en charge de cette pathologie. L'AP partage avec l'asthme classique un certain nombre de caractéristiques: une inflammation des voies aériennes, une hyperréactivité bronchique non spécifique aux médiateurs cholinergiques et à l'histamine, un rétrécissement des voies aériennes.

V.1. Inflammation des voies aériennes

Chez les personnes asthmatiques, les réactions inflammatoires qui surviennent habituellement en réponse à une infection grave, à des toxines ou d'autres irritants inhalés se produisent en l'absence de ces facteurs.

L'inhalation d'allergènes ou de sensibilisants chimiques provoque une réaction asthmatique précoce dont les symptômes atteignent leur intensité maximale en 15 minutes et se résorbent habituellement après une heure. Les allergènes activent les mastocytes des voies aériennes porteurs d'anticorps IgE spécifiques, ce qui provoque une dégranulation cellulaire et la libération de médiateurs inflammatoires comme l'histamine et les eicosanoïdes. Ces médiateurs causent une hypersécrétion de mucus et la fuite de plasma des vaisseaux sanguins qui contribuent à l'œdème et à l'épaississement des parois bronchiques ainsi qu'au blocage de la lumière des voies aériennes. Dans les réactions asthmatiques tardives, un afflux d'éosinophiles entraîne la libération d'autres médiateurs inflammatoires. Ces réactions asthmatiques tardives causent d'autres changements

inflammatoires et les muscles lisses deviennent hyperréactifs et se contractent facilement en réponse aux allergènes.

Le remodelage des voies aériennes est une des conséquences à long terme de l'inflammation chronique [87]. Celui-ci se traduit par un pseudo-épaississement de la membrane basale, des modifications de la matrice extracellulaire, une hypertrophie des glandes à mucus et une hyperplasie musculaire. Comme l'inflammation et le remodelage ont déjà causé un épaississement des parois bronchiques, une contraction même faible des muscles lisses bronchiques peut entraîner une augmentation importante de la résistance des voies aériennes.

Les conséquences de cette inflammation sont multiples [88] :

- *clinique* : la réaction bronchique non immédiate et l'hyperréactivité bronchique sont en partie liées à cette inflammation ;
- *pronostique* : le degré de l'inflammation bronchique est corrélé à la sévérité de l'asthme ;
- *thérapeutique* : l'inflammation bronchique constitue la principale cible des traitements antiasthmatiques.

V.2. Hyperréactivité bronchique

L'hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBns) se définit comme une réaction bronchique exagérée, de type bronchoconstriction, que présentent certains individus lors de l'exposition à des stimuli naturels tels le froid et l'exercice ou à des agents agonistes tels l'acétylcholine, la métacholine ou l'histamine.

L'HRB est la traduction française de « bronchial hyperresponsiveness » qui englobe les notions de réactivité et sensibilité bronchique, termes plus spécifiques qui décrivent les caractéristiques de la relation dose-réponse à l'inhalation d'agents agonistes. La relation 'bronchoconstriction - quantité de substance inhalée' est à l'origine du diagnostic d'HRB.

L'hyperréactivité bronchique à différents *stimuli* entraîne un rétrécissement du diamètre bronchique. Cette hyperréactivité bronchique est notée chez 99% des asthmatiques, mais également chez plus de 50% de sujets porteurs de rhinites allergiques [89] et chez certains sujets atteints de bronchite chronique et de rares sujets normaux. L'hyperréactivité bronchique est donc nécessaire mais non suffisante pour définir l'asthme.

V.3. L'obstruction bronchique

Les 3 composantes de l'obstruction bronchique (illustrées à la figure 2) sont toujours présentes mais avec une intensité variable :

❖ l'inflammation des voies aériennes entraînant un œdème

L'**œdème** (composante vasculaire) qui en résulte intéresse l'ensemble des voies aériennes. Il peut se constituer et disparaître rapidement. Il serait responsable des variations rapides du calibre bronchique.

❖ la modification des sécrétions bronchiques, abondantes et épaisses

Les **glandes à mucus**, situées dans la sous-muqueuse bronchique, sont également hypertrophiées et participent à l'augmentation de la paroi bronchique. Cette hypertrophie est probablement modulée par la sévérité de l'asthme. Elle participe directement à l'obstruction bronchique et indirectement par l'hypersécrétion de mucus dont elle est une des causes.

❖ le bronchospasme

Le **muscle lisse bronchique** entoure l'ensemble des voies aériennes. Sa contraction est responsable d'un trouble ventilatoire obstructif diffus d'intensité variable selon le degré de réponse du muscle au stimulus ; elle est réversible soit spontanément, soit sous l'effet de médicaments (bêta-2-mimétiques par exemple).

Par ailleurs, il existe une hypertrophie du muscle lisse bronchique qui est responsable d'une augmentation de l'épaisseur de la paroi, ce qui contribue à la réduction du calibre et à l'augmentation de la réactivité bronchique.

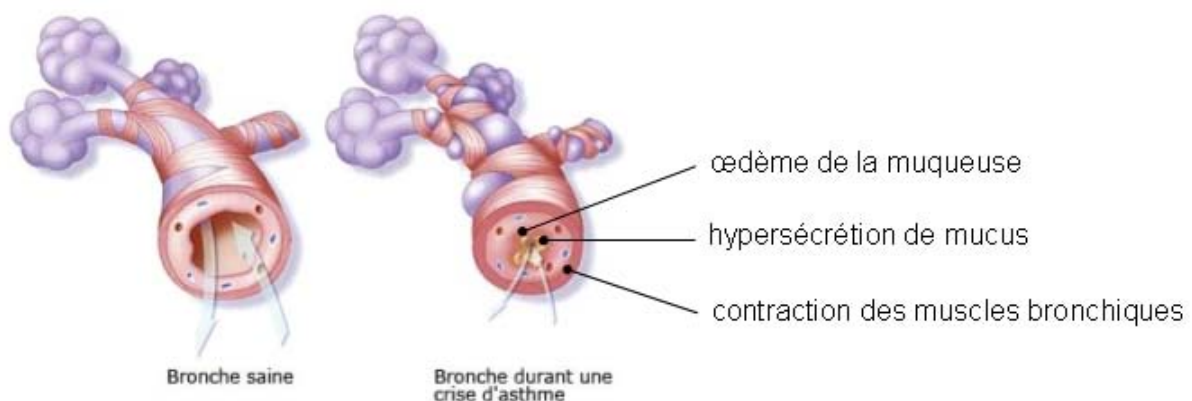


Figure 2 : Coupe bronchique transversale chez le sujet sain et chez le sujet asthmatique.

VI. Diagnostic de l'asthme professionnel

Les différentes démarches diagnostiques de l'asthme professionnel ont trois objectifs principaux :

- établir le diagnostic d'asthme le plus précocement possible ;
- démontrer l'origine professionnelle de cet asthme ;
- identifier les agents responsables de cet AP.

Une approche combinant une anamnèse exhaustive et des tests objectifs est importante pour permettre un diagnostic fiable de l'AP. Un algorithme décisionnel sur les étapes de la démarche diagnostique est schématisé figure 3. Réalisé par Kopferschmitt-Kluver *et coll.* [90], il s'appuie sur les directives européennes et canadiennes [91, 92] et sur des arbres décisionnels [93, 94]. Une approche diagnostique de l'asthme en relation avec le travail, réalisée par un consensus d'experts (allergologues, pneumologues, médecins du travail) est également présentée en annexe 7.

Plusieurs tests diagnostiques peuvent être utilisés pour mettre en évidence un asthme et/ou évaluer l'existence d'un lien de causalité entre cet asthme et l'exposition professionnel :

VI.1. Histoire et examen clinique

L'histoire clinique typique est celle d'un travailleur dont la survenue des symptômes est évocatrice lorsque ceux-ci apparaissent pendant le travail, la soirée ou la nuit suivant le travail et que l'on note une amélioration pendant les congés (week-ends ou vacances). Cependant, ce profil n'est pas constant et la chronologie des symptômes peut se révéler atypique: symptômes n'apparaissant qu'après plusieurs jours d'éviction, perte de la rythmicité et pérennisation des symptômes durant les congés [90]. Indépendamment de toute exposition à des agents d'origine professionnelle, les symptômes peuvent aussi être déclenchés par de nombreux stimuli (froid, fumées, effort, rire...).

L'anamnèse est un élément capital des investigations de l'asthme. Outre les symptômes évocateurs d'un asthme (difficultés respiratoires, sifflements, oppression thoracique, toux), il faut rechercher des manifestations cliniques pouvant être associées, telles qu'une rhinite, une conjonctivite ou des manifestations cutanées qui précèdent souvent les troubles respiratoires [90]. Le terrain atopique, du fait de son implication dans l'AP immunologique IgE médiée, doit être recherché.

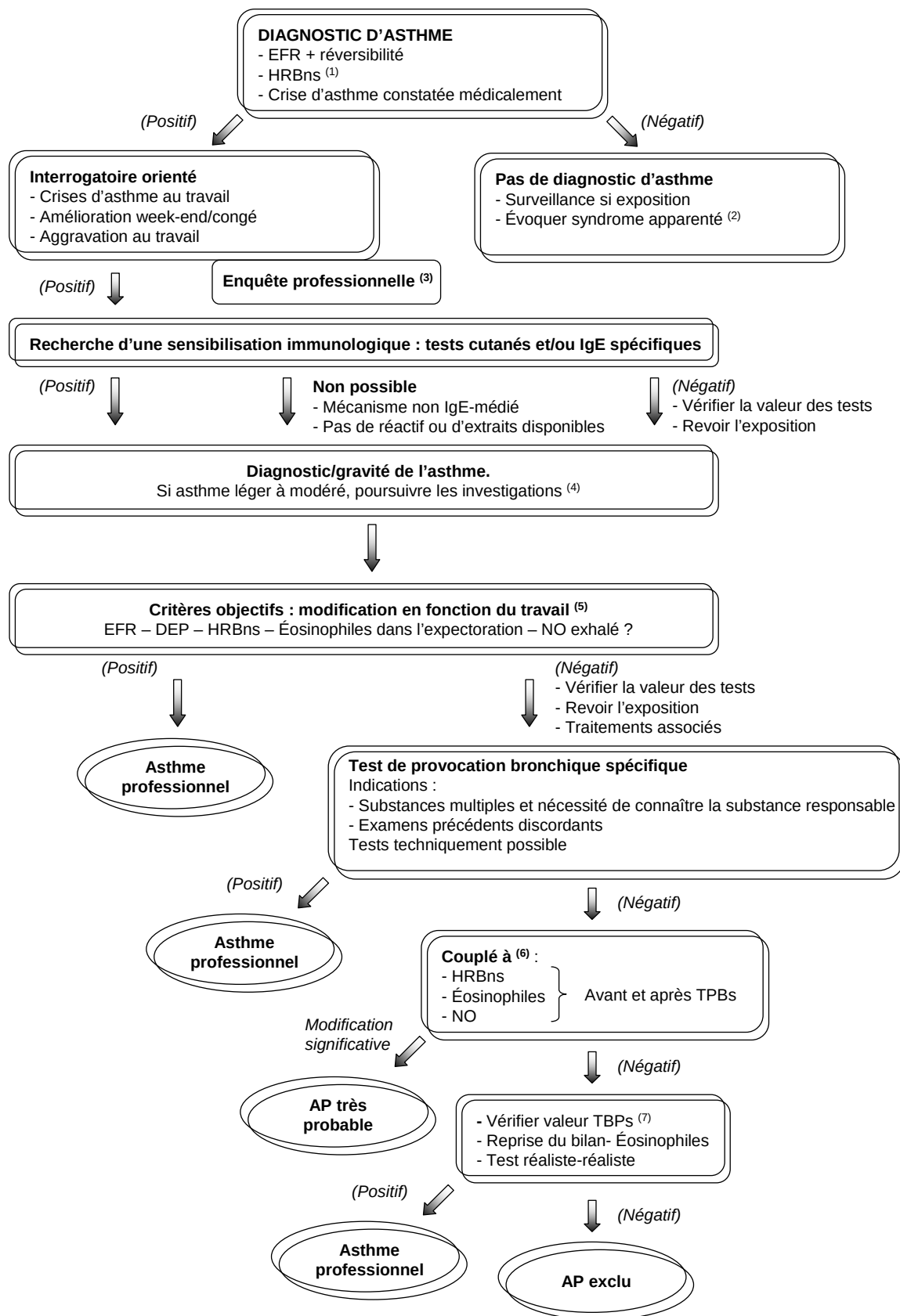


Figure 3 : Algorithme décisionnel de l'asthme professionnel [90]

(1) HRBns: peut se normaliser après une éviction brève, en pratique l'évaluer en période de travail.

(2) Les syndromes apparentés peuvent être une toux spasmodique, une oppression atypique, une bronchite à éosinophiles...

(3) Enquête professionnelle : coopération avec le médecin du travail, connaissance des produits manipulés (fiches de données de sécurité, recherche bibliographique), postes de travail, prélèvements aériens.

(4) Si asthme grave : éviter la reprise du travail, enquête anamnestique, discuter de l'indication d'un TPBS prudent.

(5) L'association de la modification de l'HRBns et de l'éosinophilie dans l'expectoration renforce l'efficacité du diagnostic [95, 96], l'association de la modification du NO exhalé est également proposée [97].

(6) L'association de la modification de l'HRBns et de l'éosinophilie dans l'expectoration, et du NO exhalé, est pour certains auteurs un moyen d'augmenter la sensibilité du TPBS [124-126].

(7) Vérifier valeur du TPBS : identification de la substance, dose et temps d'exposition, durée de l'éviction.

VI.2. Investigations immunologiques

Les tests immunologiques permettent de rechercher une sensibilisation à un aérocontaminant professionnel compte tenu des propriétés de l'agent. Pour les allergènes professionnels (mécanisme IgE dépendant), la recherche d'une sensibilisation par tests cutanés ou par méthode *in vitro* (dosage des IgE spécifiques principalement) se révèle très contributive en présence d'une symptomatologie évocatrice, permettant alors de faire le lien entre symptomatologie et travail. En revanche, ces investigations restent plus limitées lorsque l'agent étiologique est une substance chimique de BPM.

Tests cutanés (Prick-tests)

En pratique, le bilan allergologique comportera dans un premier temps des tests cutanés aux pneumallergènes usuels (pollens, acariens, protéines animales, moisissures, blattes) afin de mettre en évidence un éventuel terrain atopique. Ensuite, des tests cutanés seront effectués vis-à-vis des agents professionnels en utilisant des extraits commerciaux. Ces derniers ne sont pas toujours disponibles, standardisés et validés. Ces tests doivent être réalisés avec précaution, en milieu hospitalier pour éviter tout risque éventuel de manifestation asthmatique ou de choc anaphylactique.

Les tests cutanés d'allergie pour les substances protéiques offrent généralement une bonne sensibilité vis-à-vis de l'AP, tandis que leur spécificité, variable, dépend de l'agent recherché. Sur 16 études permettant une estimation conjointe de la sensibilité et spécificité des tests cutanés (par rapport au test de provocation bronchique spécifique = TPBs) chez des sujets exposés à des agents de HPM, la sensibilité globale est de 80,6% [IC 95% : 69,8% – 88,1%] alors que la spécificité est de 59,6% [IC 95% : 41,7% – 75,3%] [98]. Dans le cas des substances de BPM, 5 études réalisées chez les travailleurs exposés mettent en évidence une sensibilité plus faible (72,9% [IC 95% : 59,7% – 83,0%]) mais une meilleure spécificité (86,2% [IC 95% : 77,4% – 91,9%]) [98].

Tests sérologiques

Ils peuvent soit détecter les IgE spécifiques circulantes, soit détecter les IgE spécifiques fixées sur les basophiles. Plusieurs techniques de dosage peuvent être utilisées : méthode RAST, ELISA ou CAP qui ne diffèrent que par le mode de révélation des IgE. Un grand nombre de réactifs pour la détection des IgE spécifiques sont disponibles auprès des différents laboratoires. Pour certains agents non recherchés de manière habituelle, il est possible de faire préparer spécialement un extrait.

Concernant la sensibilité et la spécificité du dosage des IgE spécifiques (par rapport au TPBs), une analyse globale réalisée sur 22 études portant sur des travailleurs exposés à des agents de HPM donne une sensibilité de 73,3% [IC 95% : 63,9% – 81,0%] et une spécificité

de 79,0% [IC 95% : 50,3% – 93,3%] [98]. Dans le cas des substances de BPM, 11 études réalisées chez les travailleurs exposés mettent en évidence une très faible sensibilité (31,2% [IC 95% : 22,9% – 40,8%]) mais une bonne spécificité (88,9% [IC 95% : 84,7% – 92,1%]) [98].

Enfin, concernant les dosages des IgG spécifiques, ils se sont révélés positifs dans certains cas d'AP, en particulier ceux où les anhydrides d'acide seraient l'agent responsable [99]. Cependant, la présence des IgG serait fréquente chez les salariés exposés, qu'ils présentent une symptomatologie évocatrice ou non. Elle est considérée davantage comme un reflet de l'exposition professionnelle [100].

Les tests immunologiques sont donc très utiles, notamment pour exclure le diagnostic d'AP, leur valeur prédictive négative étant souvent proche de 100%. En revanche, ils sont peu contributifs pour confirmer l'existence d'un AP car leur valeur prédictive positive est similaire à celle de l'histoire clinique [101].

Ces résultats rappellent que l'existence d'une sensibilisation à l'égard d'une substance professionnelle n'implique pas nécessairement que cette substance soit réellement la cause de l'AP.

VI.3. Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR)

La spirométrie, qui consiste en une série d'examens des fonctions respiratoires, est la méthode recommandée pour mesurer la limitation du calibre des bronches et sa réversibilité, caractéristique de l'asthme. En revanche, elle ne permet pas de préciser son caractère professionnel. La spirométrie permet notamment de mesurer le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), la capacité vitale forcée (CVF), le débit expiratoire de pointe (DEP), et de comparer ces valeurs avec les valeurs prédites (calculées en fonction de l'âge, du sexe, du poids, de la taille et de l'origine ethnique) de chaque individu.

Recherche d'un syndrome obstructif...

Le syndrome obstructif est l'atteinte respiratoire résultant de la limitation des débits dans l'arbre bronchique. Sa caractérisation exacte reste imprécise. Pour l'ATS/ERS, une obstruction bronchique est caractérisée par un rapport de Tiffeneau - VEMS/CVL (avec CVL = capacité vitale lente) - inférieur au 5^{ème} percentile de la valeur de référence, mesurée sur une population de sujets sains d'âge et de sexe identiques [102]. Selon les critères de l'initiative GOLD ou celles de la Société de Pneumologie de la Langue Française, le syndrome obstructif serait défini par un rapport VEMS/CVF < 0,70 [103], la CVF étant généralement plus faible que la CVL (de l'ordre de 10%). Concernant ce dernier rapport, plusieurs études ont cependant démontré qu'il varierait en fonction de l'âge et certains

auteurs ont mis en garde l'utilisation d'une valeur fixe du seuil d'anormalité [102, 104-106]. Une étude, réalisée chez de jeunes adultes, a récemment comparé la sensibilité et la spécificité de différents seuils d'anormalité [107], en prenant comme référence le rapport de Tiffeneau tel qu'il a été décrit par l'ATS/ERS :

- pour un seuil d'anormalité à **0,70** : la sensibilité et la spécificité sont respectivement de **76,5%** et **100%** chez les hommes et de **57,3%** et **100%** chez les femmes
- pour un seuil d'anormalité à **0,75** : la sensibilité et la spécificité sont respectivement de **100%** et **92,4%** chez les hommes et de **91,5%** et **95,9%** chez les femmes
- pour un seuil d'anormalité à **0,80** : la sensibilité et la spécificité sont respectivement de **100%** et **58,1%** chez les hommes et de **100%** et **72,9%** chez les femmes

... puis démonstration éventuelle de son caractère réversible.

La démonstration du caractère réversible de l'obstruction bronchique est nécessaire pour confirmer le diagnostic de l'asthme. L'ATS/ERS recommande l'administration séparée de 4 doses de 100µg de bêta2-agonistes de courte durée d'action comme le Salbutamol. Il n'existe pas de consensus pour définir la réversibilité de l'obstruction bronchique [108, 109]. La réversibilité définie par une augmentation du VEMS et/ou de la CVF >12% et 200 ml par rapport à la valeur initiale est généralement considérée comme témoin d'une réponse significative [102].

VI.4. Hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBns)

La mesure de l'HRBns constitue une des méthodes de dépistage de l'asthme professionnel. Elle permet d'objectiver la présence d'un asthme, alors que la spirométrie est normale, que les symptômes sont atypiques et que l'examen ponctuel est négatif. Cependant, des cas authentiques d'AP sans HRBns ont été décrits. Ils représenteraient, par exemple, de l'ordre de 10 à 20% des AP aux isocyanates [110].

Concernant la sensibilité et la spécificité de cette méthode (par rapport au TPBs), une analyse globale réalisée sur 10 études portant sur des travailleurs exposés à des agents de HPM donne une sensibilité de 79,3% [IC 95% : 67,7% – 87,6%] et une spécificité de 51,3% [IC 95% : 35,2% – 67,2%]. Dans le cas des substances de BPM, 24 études réalisées chez les travailleurs exposés mettent en évidence une plus faible sensibilité (66,7% [IC 95% : 58,4% – 74,0%]) mais une meilleure spécificité (63,9% [IC 95% : 56,1% – 71,0%]) [98].

L'absence d'HRBns permettrait toutefois d'exclure, avec une quasi-certitude, le diagnostic d'AP si le test a été réalisé dans le décours immédiat d'une exposition à la substance incriminée [111].

VI.5. Monitoring du débit expiratoire de pointe (DEP)

Du fait d'une méthodologie objective peu coûteuse, non invasive et facile à mettre en œuvre, le monitoring du DEP est recommandé pour confirmer l'AP [112]. L'enregistrement doit porter à la fois sur les périodes d'activité professionnelle et les congés afin de détecter les fluctuations des valeurs enregistrées : décroissance progressive du DEP pendant les périodes de travail, amélioration plus ou moins rapide pendant les congés.

L'interprétation des grilles de DEP n'est pas standardisée et des différences d'interprétation peuvent être observées entre différents experts. L'équipe de Burge a mis au point un programme d'analyse informatique (OASys-2) des grilles de DEP, pour établir de manière plus pertinente le diagnostic positif d'AP [103]. Afin de permettre une bonne interprétation des résultats (sensibilité=78% ; spécificité=92%), des conditions minimales sont requises : 3 semaines de suivi, 4 enregistrements par jour pour 75% des jours de suivi, 3 jours consécutifs de travail pour chaque période de travail [113]. De ce fait, le suivi du DEP nécessite une parfaite collaboration du sujet, ce qui est rarement acquis.

VI.6. Tests de provocation bronchique spécifiques (TPBs)

Les TPBs, initialement préconisés par Pepys [143], ont pour objectif de reproduire les symptômes d'asthme lors de l'exposition à une substance incriminée. Ils représentent un élément important à la fois pour confirmer le diagnostic d'asthme professionnel chez un individu donné et pour déterminer l'agent responsable de l'AP [90]. Ces tests sont souvent considérés comme l'étalon d'or (*gold standard*) permettant de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'AP [114]. Cependant, leur réalisation reste limitée à des centres spécialisés et ne peut donc se faire dans les entreprises ou dans le cadre d'une étude épidémiologique sur le terrain. Ils ne sont pas indispensables lorsque l'histoire clinique est évidente et qu'il s'agit d'un agent étiologique connu de l'AP. La confirmation du diagnostic est alors apportée par la positivité des tests cutanés et/ou des IgE spécifiques associées à des modifications du DEP ou de l'HRBns en fonction de l'activité professionnelle. En revanche, les tests de provocation bronchique spécifiques peuvent être l'unique preuve du diagnostic étiologique d'asthmes professionnels induits par de nouvelles substances. Ils permettent également d'effectuer le diagnostic de l'agent responsable en cas d'exposition à plusieurs substances asthmogènes [90]. Ils sont un recours quand les autres investigations ne sont pas disponibles (tests cutanés, dosages d'IgE spécifiques) ou ininterprétables (mesures itératives des DEP) ou discordantes.

Principe :

Une période dite de contrôle est nécessaire avec monitoring du volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF) pour s'assurer de la

stabilité du calibre bronchique. A la fin de la période de contrôle, un test de réactivité bronchique à la métacholine est pratiqué afin d'établir la dose initiale de l'agent à tester.

Le type de test varie selon la nature de l'agent testé (poudre, gaz, aérosol), il n'est pas possible de véritablement standardiser les tests de provocation bronchique spécifiques [115]. Les principaux sont les suivants [115]:

- Test réaliste reproduisant le geste professionnel (initialement proposés par Pepys [116]) ; celui-ci peut être complexe et nécessite au préalable une étude approfondie du poste de travail afin d'obtenir une information très précise sur les substances incriminées et leurs conditions d'emploi.
- Mise en suspension d'un aérosol (agents de HPM hydrosolubles, agents de BPM non volatils mélangés à un solvant). Pour les tests de provocation bronchique classiques par administration d'aérosols, il faut déterminer la concentration de départ de l'aérosol en se basant sur l'échelle de réactivité des tests cutanés. Cette concentration doit être 10 à 100 fois inférieure à la concentration d'allergène correspondant au seuil de réactivité des tests cutanés.
- Mise en suspension de poussières par des opérations de transfert répétées ou par un générateur de poussières. Pour les substances pulvérulentes, il est possible de mélanger la poudre incriminée avec du lactose dans les proportions choisies et de faire effectuer au malade des brassages répétés de ce mélange. Ce procédé risque toutefois d'exposer le malade à des concentrations supérieures à celles observées à son poste de travail. Cloutier *et coll.* [117] ont mis au point un appareillage permettant de générer un aérosol de particules d'un diamètre connu à des concentrations stables, ceci permettant d'obtenir de véritables courbes dose-réponse.
- Génération d'une atmosphère contenant l'agent incriminé (chambres d'exposition étanche, balayage d'air à la surface d'un liquide ou administration d'un gaz par l'intermédiaire d'un masque oro-facial). Pour les gaz et aérosols, des systèmes complexes sont nécessaires pour générer des concentrations contrôlées et stables d'un produit gazeux pendant la durée d'exposition. Dans ces centres spécialisés, on utilise des chambres d'exposition étanches, ventilées par un débit d'air régulé où le contrôle de la concentration des gaz est effectué grâce à des appareils permettant d'enregistrer les concentrations instantanées en fonction du temps [118, 119]. Des systèmes d'inhalation en circuit fermé avec masque facial ont été proposés pour les isocyanates [120]. Ces appareillages permettent d'exposer les patients par paliers successifs à des concentrations d'abord inférieures aux valeurs moyennes d'exposition (VME) puis à des concentrations progressivement croissantes sans dépasser la valeur

limite d'exposition (VLE). Dans certains cas, en accord avec le médecin du travail, on peut proposer de suivre médicalement une reprise de l'activité professionnelle en effectuant une surveillance clinique et des mesures itératives sur les lieux même du travail (test réaliste-réaliste).

Des précautions doivent toutefois être observées avant d'entreprendre de tels tests :

- exclure les patients à risque : syndrome obstructif sévère, problèmes cardiaques ou pathologies majeures associées, antécédents d'asthme grave, HRBns sévère.
- réaliser ces tests en milieu hospitalier avec du personnel qualifié, entraîné à la surveillance des réactions obstructives immédiates et retardées et disposer de matériel de réanimation.
- le test avec la substance incriminée doit être précédé d'une journée contrôle au cours de laquelle on pourra s'assurer que les paramètres fonctionnels de base sont proches des valeurs normales et évaluer l'HRBns.
- la durée et l'intensité de l'exposition initiale à la substance incriminée doivent être choisies en fonction de l'histoire clinique, du seuil de réactivité à la métacholine et de l'intensité des tests immunologiques (tests cutanés ou dosages d'IgE spécifiques). La progression des doses peut s'effectuer d'une part en augmentant le temps d'exposition et/ou la quantité de produit utilisée lors de l'exposition, ce qui permettra d'obtenir des courbes dose-réponse. Des protocoles précis ont été proposés selon la nature des substances incriminées (HPM et BPM), en augmentant les doses sur un ou plusieurs jours et en faisant varier le temps d'exposition de 1 minute à 2 heures, exceptionnellement 4 heures [114].

La mesure de la positivité des tests de provocation bronchique spécifiques peut être appréciée par différentes techniques (VEMS, courbe débit-volume, résistances des voies aériennes) immédiatement après l'exposition, toutes les 15 minutes pendant la première heure, puis toutes les heures pendant une durée de 8 heures et en cas de survenue de symptômes. En pratique clinique, le test est considéré comme positif lorsque la chute du VEMS est supérieure ou égale à 20 %. Différents types de réactions peuvent être observés : réactions immédiates, retardées, doubles, ou atypiques (par exemple réaction immédiate prolongée).

Les tests de provocation bronchique spécifiques ont cependant certaines limites ; ils peuvent être faussement négatifs : mauvaise identification de l'agent responsable, exposition à des concentrations trop basses et/ou pendant un temps trop court, tests effectués après une éviction prolongée avec perte de la sensibilisation à l'agent responsable. Ainsi, il est parfois nécessaire de proposer un retour dans le milieu professionnel avec mesure du DEP

et de l'HRBns. Ceci met en exergue la difficulté d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic étiologique d'un asthme professionnel avec un seul test.

Les tests peuvent être faussement positifs : bronchospasme induit par les manœuvres d'expiration forcée, pouvant éventuellement être éliminé si d'autres méthodes sont utilisées telle que la mesure des résistances des voies aériennes, obstruction bronchique liée à l'arrêt des traitements, ce qui justifie l'utilisation de tests placebos avant de réaliser le test de provocation bronchique spécifique.

Dans la grande majorité des cas, si les conditions de sécurité sont respectées, et si l'exposition est réalisée de manière progressive avec surveillance étroite des patients, les réactions induites ne sont pas responsables de crises d'asthmes aiguës graves.

VI.7. Les méthodes émergentes

L'expectoration induite

L'AP est causé par des allergènes et par des sensibilisants chimiques. Les réactions qui s'en suivent sont souvent associées à une bronchite éosinophilique [121]. Cette dernière peut être mesurée directement, de manière non invasive, par la méthode fiable et sensible de l'expectoration induite. Sa méthodologie a été mise au point puis standardisée durant les années 90 [151, 152]. Il s'agit d'un test qui consiste à faire expectorer les sujets à l'aide d'une nébulisation saline hypertonique. L'expectoration recueillie, qui contient des cellules d'origine bronchique, est alors filtrée, traitée et analysée. Une étude a mis en évidence chez des sujets asthmatiques ou présentant une bronchite chronique exacerbée, une assez bonne concordance entre le nombre d'éosinophiles obtenus par différentes méthodes (dans les crachats, par biopsie ou par lavage nasal) [122]. Une revue de la littérature conduite récemment par Lemièrre et Malo [123] souligne la présence d'une éosinophilie et d'une neutrophilie chez des sujets atteints d'AP après exposition à des agents de HPM ou de BPM. Le recours à l'expectoration induite serait, selon eux, « une mesure susceptible d'accroître l'efficacité de l'examen clinique et du suivi des patients victimes de l'AP ». Cependant, ces résultats nécessitent d'être confirmés par d'autres travaux.

Le NO exhalé

L'oxyde nitrique (NO) est produit dans les voies respiratoires par l'activation de la NO synthase dans divers types de cellules et est détectable dans l'air expiré. L'apparition d'analyseur de chimiluminescence au début des années 90 a permis la détection de faibles niveaux de monoxyde d'azote dans l'air expiré [124]. Des recommandations pour des procédures standardisées de mesure du NO exhalé ont été publiées par la société européenne respiratoire (ERS) et la société thoracique américaine (ATS). Chez des sujets

asthmatiques, de fortes concentrations en NO ont été mesurées [125] qui diminuent en réponse à un traitement avec des corticostéroïdes [126]. De ce fait, la mesure du NO expiré est rapidement devenue une méthode non invasive potentielle dans le diagnostic de l'asthme permettant également le contrôle de la thérapie anti-inflammatoire. Quelques études professionnelles ont étudié le rôle du FeNO comme outil diagnostique de l'AP, mais avec des résultats contradictoires [127-137]. L'utilité du FeNO dans le diagnostic de l'AP est limitée par des facteurs affectant sa détermination comme le traitement par corticoïdes inhalés et le tabagisme [130, 138]. Alors que la sensibilité de la mesure du FeNO est élevée, sa spécificité est faible. Par ailleurs, Piipari *et coll.* [135] rapportèrent une bronchoconstriction significative induite par différents agents professionnels uniquement chez les sujets présentant un FeNO basal faible.

Ainsi bien que la mesure du FeNO présente certains avantages par rapport à l'analyse de l'expectoration induite, l'interprétation de l'augmentation du FeNO est plus difficile que le comptage des différentes cellules présentes dans les crachats du fait d'une précision moindre et de l'existence de plusieurs facteurs de confusion pouvant influencer les résultats. Plusieurs études sur le FeNO utilisant les TPBs montrent des résultats contradictoires [139]. Des études sur le lieu de travail et dans l'environnement naturel sont limitées et les études prospectives sont rares.

VII. Conduite à tenir en cas d'asthme professionnel et pronostic

Les recommandations actuelles sont en faveur d'une éviction précoce et totale pour éviter l'aggravation progressive de l'asthme professionnel d'origine immunologique et sa pérennisation [90]. En effet, le pronostic est meilleur chez les travailleurs qui ont quitté leur poste versus ceux qui sont restés à leur poste [140]. Le retrait de l'exposition aurait un effet bénéfique en ce qui concerne à la fois le tableau clinique et la fonction pulmonaire [171, 172], mais des taux élevés de dépression et d'anxiété (50%) ont été rapportés [141]. La persistance de l'inflammation après le retrait de l'exposition serait quant à elle associée à une inflammation plus importante des voies aériennes, à un remodelage des voies aériennes [142] pouvant conduire à une diminution du VEMS [143].

Une approche alternative consiste à réduire l'exposition par des mesures d'hygiène du poste de travail, par l'utilisation d'équipements de protection respiratoire ou par le transfert du travailleur vers une zone moins exposée, cette dernière approche étant contestée [144, 145]. Lorsque le changement de poste n'est pas réalisable, la prise d'anti-inflammatoires ou de broncho-dilatateurs peut être l'unique moyen disponible par le médecin pour gérer l'AP. Il est alors essentiel que les personnes concernées surveillent avec attention leur état de santé

afin que toute éventuelle aggravation de leurs symptômes puisse être détectée et traitée le plus tôt possible. De même, une surveillance étroite est nécessaire chez les sujets symptomatiques qui, attendant le résultat d'une demande d'indemnisation, continuent d'être exposés à un sensibilisant professionnel.

Les conséquences à long terme de l'AP sont variables et nécessitent un suivi prolongé des sujets asthmatiques. Les auteurs d'une revue systématique de la littérature sur les AP induits par une sensibilisation à un agent présent en milieu de travail ont rapporté une estimation globale de 32% concernant la fréquence de rémission des symptômes, variant de 0 à 100%, et avec une durée médiane de suivi de 31 mois [146]. La prévalence estimée de la persistance d'une HRBns serait de 73% et serait significativement plus élevée chez les sujets présentant un AP à des agents de HPM par rapport à ceux pour lesquels l'agent responsable est de BPM. La probabilité d'amélioration ou de disparition des symptômes, tout comme le pronostic, est meilleur chez les travailleurs qui ne sont plus en contact avec l'agent responsable, chez les travailleurs qui avaient une fonction pulmonaire relativement normale au moment du diagnostic d'AP, chez les travailleurs pour lesquels la période de latence entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de l'AP ou l'éviction de l'exposition était courte [18].

VIII. Impacts socio-économiques

Le coût financier de l'AP reste difficile à évaluer avec précision. Il semblerait que les coûts relatifs aux traitements et aux soins médicaux soient similaires à ceux de l'asthme en général [147, 148]. Cependant, l'AP engendre des coûts supplémentaires indirects liés à la perte de productivité. Ameille *et coll.* ont comparé les conséquences socio-économiques de 6 études européennes : 25 à 41% des travailleurs souffrant d'AP perdraient leur emploi de manière prolongée et seuls 15 à 21% des travailleurs seraient reclassés à des postes de travail non exposés au sein de la même entreprise [149]. L'AP entraînerait une diminution des revenus chez 25 à 61% des travailleurs avec une perte de salaire de 22 à 41%, cette perte n'étant compensée par les indemnités octroyées dans le cadre de la réparation professionnelle que chez une minorité de travailleurs (44% en France et 22% en Belgique) [150, 151]. L'impact de l'AP serait aggravé par différents facteurs sociodémographiques (faibles niveaux d'enseignement et de qualification professionnelle, âge élevé, taille de l'entreprise) mais ne serait pas influencé par la sévérité de l'asthme [171, 180-182]. L'impact financier, quant à lui, apparaît plus marqué chez les travailleurs pour lesquels une éviction totale a été réalisée par rapport à ceux qui restent exposés [180, 181, 183, 184].

Ainsi, il n'est pas surprenant que près d'un tiers des travailleurs ayant développé un AP continuent d'être exposés à l'agent étiologique afin d'éviter de subir de telles conséquences économiques [44].

IX. Prévention de l'asthme professionnel

IX.1. Prévention primaire

Elle consiste à prendre des mesures pour éviter l'exposition des travailleurs aux agents étiologiques de l'AP. Selon Tarlo et Liss [152], la prévention primaire regrouperait les mesures suivantes:

- Identifier les travailleurs considérés comme à risque et les transférer vers des zones de travail exempt de toute exposition à des agents sensibilisants.
- Limiter l'exposition aux irritants respiratoires chez les sujets déjà asthmatiques afin de réduire l'exacerbation par le travail de leur asthme préexistant.
- Procéder à un meilleur contrôle de l'exposition : élimination de l'agent responsable ou substitution par un autre agent plus sûr ; amélioration la ventilation sur le lieu de travail ; modification du process ou des équipements ; réduction des poussières et de leur mise en suspension ; modification des techniques de travail et de nettoyage.
- Améliorer la gestion administrative afin de réduire le nombre de travailleurs exposés et la durée de leur exposition : rotations des postes, jours de congés, restructurer les locaux pour réduire le nombre de personnes exposées à des agents sensibilisants et/ou irritants.
- Equiper les travailleurs de protections personnelles (masque de protection, gants, lunettes, combinaisons).

IX.2. Prévention secondaire

Elle consiste à réduire la morbidité de l'AP par une détection et une prise en charge précoces de l'AP. Elle s'impose chaque fois que, malgré les mesures de prévention primaire, un sujet exposé à un des agents étiologiques de l'AP développe une sensibilisation, une hyperréactivité bronchique ou une rhino-conjonctivite associée ou non avec des symptômes d'asthme.

La détection précoce de l'AP pourrait être réalisée par des examens périodiques chez les travailleurs des secteurs considérés comme à risque [153] mais cette procédure s'avère très coûteuse. Un des objectifs serait de détecter une sensibilisation, une rhino-conjonctivite

(essentiellement pour les agents de HPM) ou un asthme le plus précocement possible afin d'améliorer le pronostic.

Un programme de surveillance médicale efficace pour la recherche d'une sensibilisation ou d'un AP consiste en l'administration d'un questionnaire avant la prise de poste, puis de manière répétée dans le temps [154]. La réalisation de tests immunologiques (prick-tests) et physiologiques permettrait d'en préciser le diagnostic.

La réalisation de tests non invasifs, comme la mesure du NO exhalé ou l'étude de l'éosinophilie dans l'expectoration induite, seraient plus contributif au diagnostic d'AP que les tests conventionnels (monitoring du DEP et spirométrie) [155]. La mesure du FeNO, méthode simple et rapide, permettrait notamment d'identifier les sujets à risque d'AP [156].

IX.3. Prévention tertiaire

Elle consiste à minimiser les conséquences de l'AP chez un travailleur pour lequel le diagnostic a déjà été établi, d'un point de vue sanitaire (prise en charge médicale) ou social (indemnités compensatrices, réhabilitation). La reconnaissance précoce de l'AP ainsi que le retrait anticipé de l'exposition après l'apparition de la maladie, permettent d'éviter la progression de la maladie vers l'asthme permanent.

De MIBAP à ABCD...

L'étude MIBAP « Marqueurs d'Inflammation Bronchique dans l'Asthme Professionnel » est une étude longitudinale prospective réalisée au sein de notre unité entre 2003 et 2009. Cette étude visait à évaluer le développement d'une inflammation des voies aériennes (IVA) au cours des deux premières années de formation d'apprentis boulangers/pâtisseries et coiffeurs, secteurs reconnus comme à risque d'asthme professionnel. Un deuxième objectif consistait et à examiner les performances d'une batterie de tests en vue de détecter une inflammation précoce des voies aériennes susceptible de déboucher sur le développement d'un AP [157].

L'analyse des résultats de cette étude, au terme des 2 années d'apprentissage de 441 sujets, mit en évidence un net accroissement de l'hyperréactivité bronchique à la méthacholine (HRB), avec une incidence semestrielle de l'ordre de 6 à 10%, une augmentation de la prévalence de la sensibilisation cutanée aux allergènes professionnels (passant de 4,4 % au début à 9,6% au terme de l'apprentissage), et un doublement (4,0 à 8,6%) de la prévalence de signes respiratoires évocateurs d'un asthme, sans différence notable entre filières [158]. Ces apprentis, cependant, ne furent pas (encore) diagnostiqués comme asthmatiques. Une période de latence étant nécessaire au développement d'une sensibilisation professionnel et de l'inflammation bronchique, une des perspectives de cette étude était de poursuivre les investigations au-delà des deux premières années d'exposition afin de décrire l'évolution de l'incidence de l'asthme « à plus long terme » ainsi que d'identifier les déterminants de cette incidence.

C'est dans ce contexte que l'étude ABCD « Asthme en Boulangerie et Coiffure Débutant » a été mise en place.

Méthodologie de l'étude ABCD

« **A**sthme en **B**oulangerie et **C**oiffure **D**ébutant »

Comme nous l'avons vu précédemment, l'AP serait responsable de l'ordre de 15% des asthmes *de novo* chez l'adulte, avec des disparités selon les professions. Du fait que les données d'incidence sont principalement issues de registres des maladies professionnelles ou d'études transversales, elles restent souvent imprécises. De plus, alors que l'influence de certains facteurs dans la survenue de l'AP est reconnue (predisposition génétique, intensité de l'exposition, tabagisme), le rôle d'autres facteurs comme la durée d'exposition ou le comportement alimentaire reste discuté. C'est dans ce contexte que s'inscrit l'étude ABCD.

I. Protocole de l'étude

I.1. Objectifs de la recherche (= *objectifs de la thèse*)

I.1.1 Objectif principal

Décrire l'évolution temporelle de l'incidence de l'asthme professionnel précoce chez des jeunes boulangers et coiffeurs, deux populations à risque de développer un asthme professionnel.

L'hypothèse principale testée était que 6% des jeunes boulangers et coiffeurs développeraient un asthme professionnel dans les 7 années suivant leur entrée dans la vie active.

Le critère de jugement principal était l'asthme professionnel. Du fait de l'inexistence d'appareils de mesure permettant l'étude de la réactivité bronchique spécifique sur le terrain et de l'absence de consensus international sur les critères diagnostiques d'asthme professionnel, le diagnostic de l'AP reposait, dans cette étude, sur des paramètres cliniques et fonctionnels pertinents et réalisables en contexte épidémiologique « de terrain » (cf. section II.4 : diagnostic de l'AP).

I.1.2 Objectif secondaire

Identifier les déterminants personnels (sexe, statut atopique, polymorphismes génétiques²,...), professionnels (durée et intensité de l'exposition) et nutritionnels de l'asthme professionnel par le biais d'une étude cas-témoin.

² L'investigation des polymorphismes génétiques comme déterminants de l'AP ne sera pas abordé dans ce travail de thèse. Il fera l'objet d'une attention particulière dans le travail de thèse de Dovi-Stéphanie ACOUETÉY qui a collaboré à cette étude.

I.2. Design de l'étude

I.2.1 Type d'étude

L'étude ABCD comportait deux facettes intriquées. La première consistait en étude descriptive, monocentrique, au moyen d'une cohorte longitudinale rétrospective ; elle permit l'estimation de l'incidence précoce de l'asthme professionnel. Sa seconde facette s'appuyait sur une étude de type cas-témoin nichée dans la cohorte, associée à des mesures objectives, transversales, réalisées au cours d'une visite ; elle permit une exploration de certains facteurs étiologiques de l'asthme professionnel.

I.2.2 Population d'étude et critères d'inclusion

a) Population d'étude

L'étude ABCD s'inscrit donc dans la suite de l'étude 'MIBAP' (Marqueurs d'Inflammation Bronchique de l'Asthme Professionnel) réalisée auprès d'une population d'apprentis. Elle concerne les mêmes filières : boulangerie-pâtisserie et coiffure, reconnues comme secteurs à risque d'AP (annexe 4). Les jeunes boulangers, pâtisseries ou coiffeurs sortis diplômés d'un CFA Lorrain ont ainsi été invités à participer à l'étude. Afin de pouvoir mettre en évidence un excès de risque pour cette population, un groupe de sujets sans exposition spécifique fut constitué. Afin de minimiser d'éventuels biais de confusion (âge, catégorie sociodémographique, tabagisme...), le choix de cette population 'non exposée' s'est orienté vers les autres filières proposées au sein des mêmes CFA. Les secteurs des Métiers de Bouche (MdB) et de la Vente furent préférés notamment du fait de l'absence, *a priori*, d'exposition à des agents étiologiques de l'AP.

b) Critères d'inclusion et de non inclusion

Critères d'inclusion

- Tout individu, des 2 sexes, sorti diplômé entre 2001 et 2006 dans le secteur de la Boulangerie-Pâtisserie ou de la Coiffure, ou sorti diplômé en 2001 dans les secteurs des métiers de Bouche ou de la vente³ d'un des 10 Centres de Formations des Apprentis (CFA) lorrains sélectionnés ;
- Sujets acceptant de participer à la visite médicale (phase de recrutement initial) ou acceptant de compléter le questionnaire médical téléphonique.

³ L'ancienneté dans le métier devait être en moyenne supérieure dans le groupe témoin. Cette différence a été voulue car l'incidence précoce de l'AP attendue dans ce groupe est faible.

Critère de non inclusion (CNI)

- Sujets pour lesquels un asthme a été diagnostiqué avant l'entrée en apprentissage ;
- Pour les sujets du groupe 'non exposé' : avoir travaillé dans un secteur reconnu comme « à risque » d'AP.

I.2.3 Nombre de sujets nécessaire

L'estimation du nombre de sujets nécessaire visait à mettre en évidence une différence d'incidence de l'AP, respectivement chez les jeunes gens engagés depuis 7 ans dans leur métier et chez ceux qui commencent leur vie professionnelle. Une différence d'incidence cumulée de 6 % entre ces deux groupes (passant de 1 à 7 %) pouvait être mise en évidence avec un effectif de 150 sujets par année, avec une puissance de 80 % et un risque α de 5 % (test bilatéral)⁴.

Afin de disposer d'un repère vis-à-vis de l'incidence de l'asthme, un groupe de 250 jeunes travailleurs dans un secteur sans exposition professionnelle spécifique (métiers de bouche ou vente) issus des mêmes Centres de Formation des Apprentis (CFA) et ayant une ancienneté dans l'emploi de 7 ans (la plus grande ancienneté des groupes étudiés dans l'étude ABCD) devait être également inclus et investigué dans les mêmes conditions. Cet effectif devait permettre la mise en évidence d'une différence significative de prévalence de l'AP après 7 ans d'activité entre les secteurs de boulangerie, de la pâtisserie et de la coiffure et ce groupe 'non exposé' (risque α = 5% et risque $1-\beta$ = 75%). L'effectif total à réunir s'élevait donc à 1150 jeunes travailleurs.

II. Matériel et méthode

II.1. Constitution de la population cible

Du fait des critères de sélection retenus pour cette étude, la population cible n'était pas directement accessible. Les Directeurs de 10 CFA lorrains (tableau 1) furent ainsi sollicités pour identifier, dans leurs archives, les apprentis diplômés entre 2001 et 2006 dans les filières concernées (ou en 2001 pour le secteur des métiers de bouche et de la vente).

Du fait de mobilité des jeunes travailleurs après l'obtention de leur diplôme (départ du foyer parental, mobilité pour rechercher un emploi...), les contacter directement aurait probablement été infructueux. Avec notre soutien logistique, un courrier fut adressé par l'intermédiaire de chaque CFA aux parents des anciens apprentis diplômés dans les

⁴ Cette estimation du NSN fournit un effectif maximal requis pour l'analyse des données sur l'incidence de l'AP avec une bonne puissance, sachant que le protocole permet d'étudier sa progression et, probablement, le recours à des tests de tendance plus puissants sur le plan statistique.

secteurs concernés. Ce courrier contenait une lettre explicative de notre étude, une lettre d'information sur l'asthme professionnel, ainsi qu'un coupon réponse à compléter (avec les coordonnées actuelles du jeune travailleur) et à nous retourner (enveloppe T fournie). Afin de maximiser le taux de réponse, des relances successives (par courrier puis par téléphone) furent réalisées.

Tableau 1 : Centres de formation des apprentis (CFA) sollicités pour l'étude et filières enseignées

Filières CFA	Boulangerie Pâtisserie	Coiffure	Métiers de Bouche	Vente
Camille Weiss (Forbach)	✓	✓	✗	✗
CEPAL (Laxou)	✓	✓	✓	✗
CFA de la Restauration (Nancy)	✗	✗	✓	✗
Ecole Pratique des Métiers (Thionville)	✓	✓	✗	✗
Ernest Meyer (Metz)	✓	✓	✓	✗
Henri Nominé (Sarreguemines)	✗	✗	✓	✓
Hôtelier (Gérardmer)	✗	✗	✓	✗
Louis Prioux (Bar-Le-Duc)	✓	✓	✓	✓
LP Labroise (Sarrebouurg)	✓	✗	✓	✓
Pôle des Métiers (Epinal)	✓	✓	✓	✓

II.2. Méthode de recrutement

II.2.1 Première phase du recrutement

Dans sa version initiale, le protocole prévoyait la réalisation de 1 150 visites médicales. Pour la première phase de recrutement (cf. calendrier de l'étude annexe 8), un courrier explicatif de notre étude fut adressé à chaque jeune travailleur pour lequel nous disposions des coordonnées (par retour du coupon-réponse) afin de leur présenter les grandes lignes de notre étude et les inviter à y participer. Par la suite, ils furent sollicités par téléphone pour participer à une visite médicale avec notre équipe.

II.2.2 Deuxième phase de recrutement : phase de repérage.

Suite à des contraintes financières notamment liées à l'insuccès d'une soumission à l'Agence Nationale de la Recherche (ANR), l'objectif des 1 150 visites devint rapidement irréalisable dans les délais accordés pour la réalisation de ce travail de thèse. Des

modifications furent ainsi apportées au protocole⁵ pour permettre, dans ce contexte, de répondre aux objectifs principaux du projet.

Une phase de repérage fut alors intégrée à la méthodologie initiale afin d'identifier les sujets présentant une symptomatologie évocatrice d'un AP et de cibler les visites notamment sur ces individus.

Grâce aux coordonnées transmises par les représentants légaux des anciens apprentis, tous les individus non visités pour lesquels nous disposions de coordonnées téléphoniques furent sollicités par téléphone afin de compléter un questionnaire médical (annexe 9). Ce questionnaire téléphonique médical est une forme abrégée du questionnaire médical utilisé pour les visites. Des infirmières, préalablement formées pour cette étude, administrèrent ce questionnaire standardisé court (10 minutes) à chaque jeune travailleur dès lors qu'il répondait aux critères définis précédemment.

Cet entretien téléphonique permettait de classer les sujets en 3 catégories distinctes :

➤ [Sujets présentant des symptômes respiratoires rythmés par le travail \(SR +/-ORL\)](#)

Cette classification regroupe tous les individus répondant aux critères suivants :

- être diagnostiqué comme asthmatique ou déclarer au moins un symptôme respiratoire (toux, dyspnée, essoufflements, douleur ou gêne thoracique) au cours des 12 derniers mois travaillés [si la personne a quitté le secteur dans lequel elle a été diplômé ou si elle est sous traitement asthmatique, les 12 derniers mois considérés furent ceux précédant l'abandon du secteur ou la prise de médication] ;
- les symptômes doivent être apparus après l'entrée en apprentissage ;
- les symptômes doivent être présents au cours de la semaine de travail et s'améliorer ou disparaître pendant les week-ends ou les congés.

➤ [Sujets présentant uniquement des symptômes ORL en relation avec le travail \(ORL\)](#)

Cette classification regroupe tous les individus répondant aux critères suivants :

- déclarer au moins un symptôme majeur de la rhinite (obstruction nasale ou rhinorrhée) au cours des 12 derniers mois travaillés [si la personne a quitté le secteur dans lequel elle a été diplômée ou si elle est sous traitement asthmatique, les 12 derniers mois considérés furent ceux précédant l'abandon du secteur ou la prise de médication] ;

⁵ L'agence nationale de sécurité sanitaire (ANSES) fut informée dès début 2010 de ces modifications dans le premier rapport d'étape.

- les symptômes doivent être apparus après l'entrée en apprentissage ou, pour les sujets rapportant des symptômes de la rhinite avant l'entrée en apprentissage, ces symptômes doivent s'être aggravés au travail ;
- les symptômes doivent être présents au cours de la semaine de travail [l'amélioration ou la disparition des symptômes pendant les week-ends ou les congés ne furent pas considérés afin de ne pas écarter les rhinites chroniques d'origine professionnelle].

Les sujets répondant à ces 2 premières catégories furent considérés comme « AP présumé ».

✚ Sujets ne présentant ni symptômes respiratoires ni symptômes ORL

Cette dernière classification regroupe les sujets considérés comme asymptomatiques (AS) vis-à-vis des manifestations précédemment recherchées.

Des informations concernant l'exposition (durée de l'apprentissage avec détail des diplômes obtenus, durée de l'exposition professionnelle) et le statut tabagique furent également collectées. Furent considérés comme fumeurs les individus qui déclaraient avoir fumé au moins une cigarette par jour au cours des 12 derniers mois précédent l'interview. Furent considérés comme ex-fumeurs les sujets qui déclaraient avoir fumé au moins une cigarette par jour pendant au moins 12 mois mais qui ne fumaient plus au moment de l'interrogatoire téléphonique.

Pour tous les sujets présentant des symptômes respiratoires pour lesquels la rythmicité avec le travail n'était pas évidente, un rappel téléphonique fut réalisé par un médecin de l'étude afin de clarifier le contexte dans lequel ils apparaissaient.

Pour les individus refusant de compléter le questionnaire dans sa version complète, le remplissage d'un questionnaire court (annexe 10) leur fut proposé afin de collecter un minimum d'informations les concernant et apprécier un éventuel biais de sélection lié à ce refus.

II.3. Visites médicales

Lors de la première phase de recrutement, la visite médicale fut proposée à l'ensemble des sujets sans considérer leur symptomatologie au travail.

Concernant la deuxième phase du recrutement, une visite médicale fut ainsi proposée :

- à tous les individus considérés comme « AP présumé » (SR et ORL) ;
- à un échantillon aléatoire de sujets considérés comme « asymptomatiques » (AS).

Concernant ce dernier groupe, l'objectif était de constituer un échantillon représentatif de tous les sujets diplômés entre 2001 et 2006 pour le secteur d'apprentissage (Boulangerie-

Pâtisserie, Coiffure ou autres), l'année d'obtention du diplôme (2001-2002 ; 2003-2004 ; 2005-2006) et le CFA dans lequel ils ont été diplômés (diplômes dans le département de la Moselle – soit 4 CFA – ou dans les autres).

Pour les individus présentant des symptômes respiratoires et/ou ORL en lien avec le travail, un courrier (annexe 11) leur fut adressé pour solliciter leur participation à la visite médicale. Pour l'échantillon de sujets ne présentant pas de symptômes évocateurs d'un AP, une visite médicale leur fut également proposée.

Préalablement à la visite (2-3 semaines avant), un courrier était envoyé à chaque volontaire. Il contenait un courrier explicatif sur le déroulement de la visite, un descriptif des tests réalisés, une fiche d'information sur l'AP, deux formulaires de consentement à signer et à nous retourner (enveloppe T-réponse) et un questionnaire de fréquence alimentaire (à compléter et à nous remettre le jour de la visite).

Les visites médicales pouvaient se dérouler, au choix, (i) au domicile du sujet ou au domicile d'un de ses proches, (ii) sur le lieu de travail du volontaire [accord de l'employeur nécessaire] ou (iii) dans les locaux du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Nancy-Brabois.

Deux personnes, dont un médecin, participèrent à chaque visite dont la durée était approximativement d'une heure trente. Les examens se déroulaient dans l'ordre suivant :

1. Questionnaire médical et examen clinique

L'histoire clinique fut évaluée avec le questionnaire EGEA (*Epidemiological Study of the Genetic and Environmental Factors in Asthma, Bronchial Hyper-responsiveness and Atopy*) [191]. Les informations collectées au cours de l'interview téléphonique furent ainsi vérifiées et complétées. Ce questionnaire comprenait différentes sections : (i) antécédents respiratoires et allergiques, (ii) antécédents familiaux, (iii) hyperréactivité ressentie dans différents contextes (pièce enfumée, effort physique important, présence d'allergènes, de poussières,...), (iv) tabagisme et (v) symptômes respiratoires, ORL et cutanés. Ce questionnaire ne permettant pas d'explorer la dimension professionnelle de l'asthme (rythmicité avec le travail), elle fut évaluée par des items provenant de deux autres questionnaires: '*What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma?*' [159] and '*Validation of an asthma questionnaire for use in healthcare workers.*' [160].

Un examen clinique complétait le questionnaire médical. Après la mesure des signes vitaux (fréquence cardiaque et pression artérielle), un examen général était réalisé, centré sur l'appareil ORL, l'appareil respiratoire, la peau et les phanères. Des signes d'irritation

conjonctivale, d'obstruction nasale et d'obstruction bronchique (en particulier la présence de sibilances inspiratoires ou expiratoires) étaient notamment recherchés.

Dans le même temps, un second enquêteur (TR) procédait à la vérification du remplissage du questionnaire alimentaire.

2. Mesure du CO et du NO exhalé

Pour compléter le statut tabagique, la teneur en monoxyde de carbone (CO) dans l'air expiré était mesurée par un analyseur portable (Micro CO[®], Micro Medical [CareFusion], Royaume-Uni).

La fraction exhalée de l'oxyde nitrique (FeNO) était mesurée grâce à un analyseur portable (NIOX Mino[®], Aerocrine, Suède) selon les recommandations de l'ATS/ERS [161] : les participants devaient maintenir un débit constant de 50ml/s pendant 10-12 secondes sous une pression de 10cm H₂O. Contrairement à la méthode classique qui nécessite au moins trois mesures valables, avec le NIOX MINO, une seule bonne mesure est nécessaire. Une bonne corrélation a été démontrée entre les valeurs obtenues avec l'appareil portable et l'appareil classique, pris comme référence [162].

3. Spirométrie

Après les mesures du CO et du FeNO, les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) étaient réalisées en position debout avec un spiromètre (Spirolab II[®], RDSM, Italie). La capacité vitale forcée (CVF), le volume expiré maximal par seconde (VEMS) et les débits expiratoires maximaux à différents pourcentages de la capacité vitale (V'max) étaient obtenus au cours d'une manœuvre d'expiration forcée à partir de la capacité pulmonaire totale. Au moins trois manœuvres forcées satisfaisant les critères de l'ATS [163] furent réalisées. Les plus grandes valeurs de CVF et de VEMS furent retenues pour l'analyse. Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs prédites par les équations préconisées par l'European Respiratory Society [164].

Pour tous les sujets présentant des symptômes (respiratoires ou ORL) en relation avec le travail, un test de réversibilité était réalisé 15 minutes après l'inhalation d'un bronchodilatateur (inhalation de 4 doses séparées de 100µg de Salbutamol), à condition que le sujet ne présente pas de contre-indication à la réalisation de ce test. En effet, une hypersensibilité connue à un des composants du Salbutamol, ou une contre-indication à son utilisation (pathologie cardiaque, hypertension, diabète,...) ne permettaient pas la réalisation de ce test.

4. Questionnaire d'exposition

Pour évaluer la durée et l'intensité de l'exposition, un questionnaire était administré lors de la visite. Trois questionnaires distincts furent utilisés : un pour les boulangers-pâtisseries (annexe 12), un pour les coiffeurs (annexe 13) et un pour les sujets sans exposition spécifique : métiers de bouche et vente (annexe 14). Ces 2 premiers questionnaires sont dérivés des questionnaires d'exposition utilisés chez des apprentis des mêmes filières [198, 199] et comprennent différentes sections : (i) l'historique professionnel, (ii) la nature et la fréquence des tâches professionnelles réalisées, (iii) l'environnement professionnel, (iv) les équipements disponibles, et enfin (v) le détail des allergènes présents au travail. Pour les sujets sans exposition spécifique, le questionnaire ne comprenait que la première et la dernière section.

5. Prélèvements sanguins

Afin de permettre des analyses ultérieures (détermination du statut atopique, recherche de polymorphismes génétiques associés à l'AP, dosage des IgE spécifiques, dosage métaboliques, dosage des vitamines), un prélèvement sanguin fut réalisé. 4 tubes Vacutainer® furent prélevés : 2 tubes de 6 ml de EDTA, 1 tube sec de 6 ml et 1 tube de 4 ml contenant de l'héparine.

6. Monitoring du débit de pointe

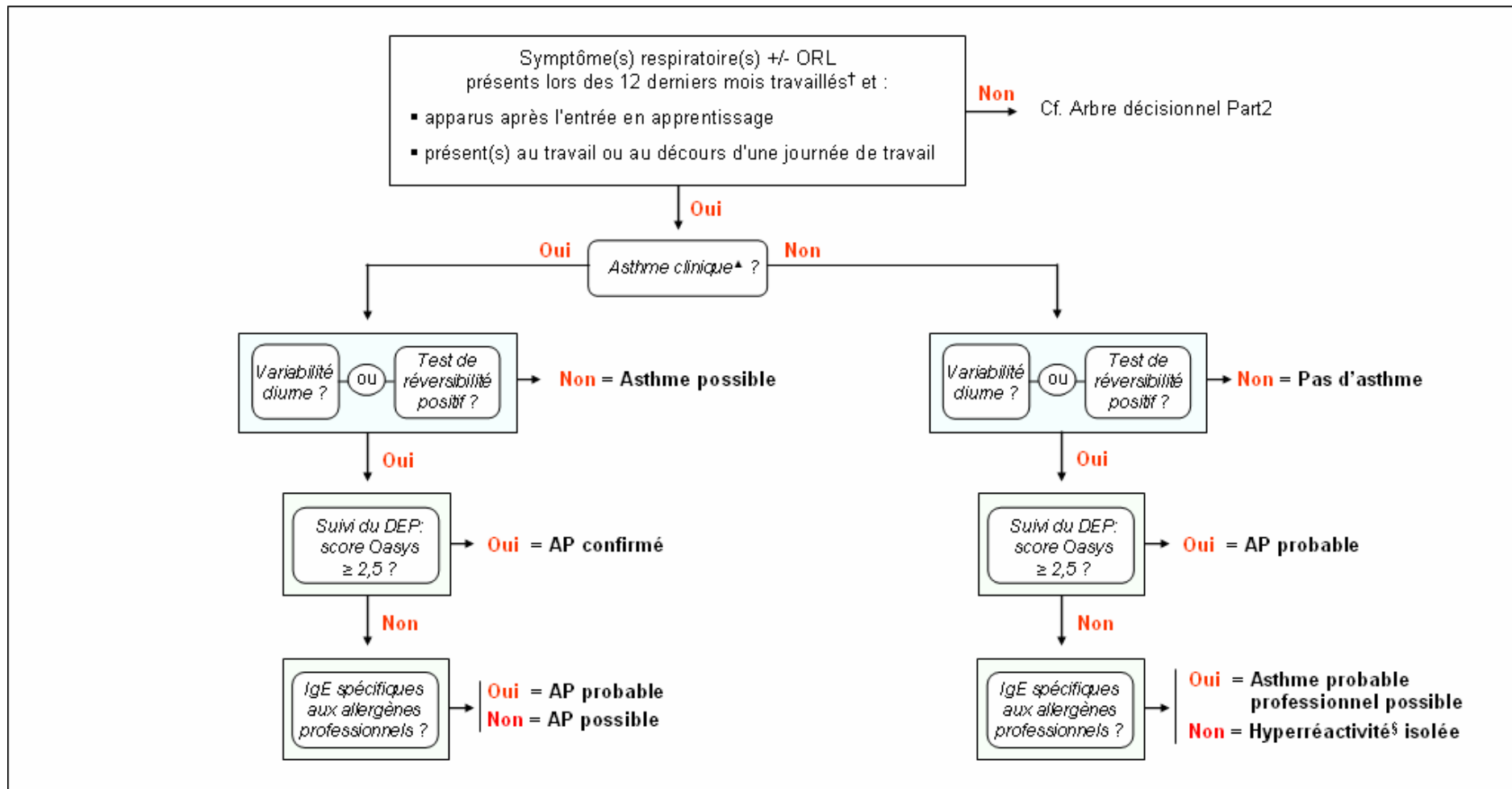
Les sujets décrivant des symptômes respiratoires ou ORL en relation avec leur travail furent sollicités pour réaliser un suivi de leur DEP pendant 3 semaines. Un débitmètre de pointe leur fut remis (Asma-1®, Vitalograph, Irlande ou One-flow®, Mediflux, France) ainsi qu'un livret contenant la notice explicative de l'appareil et une grille de recueil. Il leur fut demandé de mesurer leur DEP 4 fois par jour : 2 sur le lieu de travail (la première 2-3 heures après la prise de poste et la seconde avant de quitter le poste) et 2 en dehors (une avant d'aller au travail, l'autre avant le coucher) ; pendant une durée de 3 semaines. Pour chaque mesure, le sujet était invité à souffler 3 fois dans le débitmètre et à reporter la meilleure valeur du DEP dans la grille de recueil prévue à cet effet. Une fois le délai de suivi achevé, le sujet devait retourner l'appareil et la grille complétée par l'intermédiaire d'un colis pré-affranchi qui lui avait été remis le jour de la visite.

II.4. Diagnostic de l'asthme professionnel

Le diagnostic de l'AP fut réalisé en 2 temps : (i) faire le diagnostic de l'asthme, et (ii) mettre en évidence une relation chronologique entre l'exposition professionnelle et les symptômes d'asthmes.

Un arbre décisionnel fut élaboré pour le diagnostic de l'AP (figures 4 et 5).

Figure 4 : Arbre décisionnel pour le diagnostic de l'asthme professionnel (Part 1).

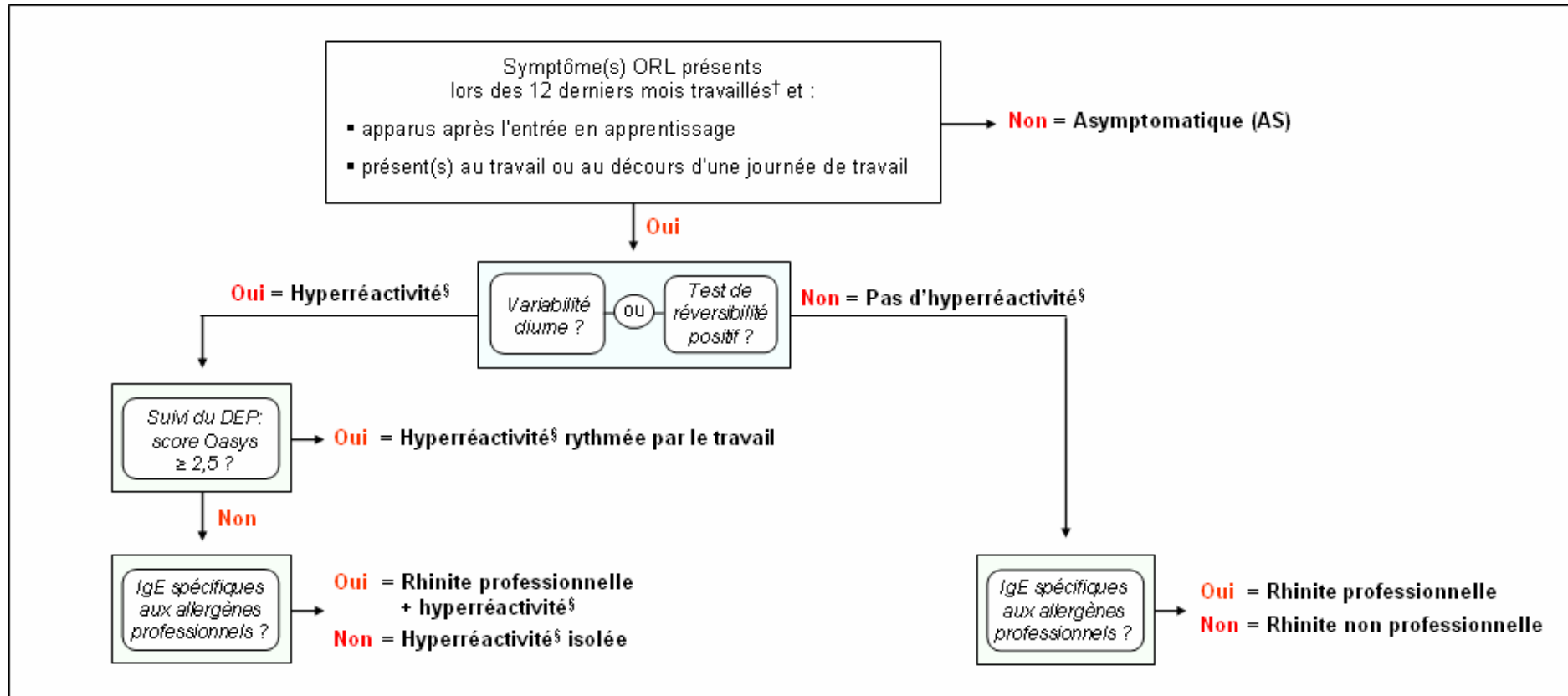


† Si le sujet a quitté son activité ou est sous traitement asthmatique, les 12 mois précédant l'arrêt de l'activité ou le début de la médication furent considérés.

▲ Symptomatologie répondant à la définition clinique de l'asthme proposée par Levy *et coll.* [165]

§ Hyperréactivité des voies aériennes

Figure 5 : Arbre décisionnel pour le diagnostic de l'asthme professionnel (Part 2).



† Si le sujet a quitté son activité ou est sous traitement asthmatique, les 12 mois précédant l'arrêt de l'activité ou le début de la médication furent considérés.

§ Hyperréactivité des voies aériennes

II.4.1 Définition de l'asthme clinique

Chez les sujets présentant une symptomatologie respiratoire en relation avec le travail, une première étape consistait à identifier ceux répondant à une définition clinique de l'asthme, cette définition étant validée dans la littérature. Cette étape permet d'établir un diagnostic différentiel avec des manifestations respiratoires non asthmatiques (bronchite chronique tout particulièrement).

La définition clinique de l'asthme utilisée dans notre étude est celle proposée par le groupe international pour les premiers soins respiratoires (IPCRG). Une réponse positive à une des questions listées ci-dessous suggère un risque accru d'asthme et conduit à recommander que le sujet réalise des examens diagnostiques complémentaires [165] :

- Avez-vous présenté une respiration sifflante ou des sifflements dans la poitrine à un moment quelconque lors des 12 derniers mois ?
- Avez-vous été réveillé(e) la nuit par une quinte de toux à un moment quelconque lors des 12 derniers mois ?
- Avez-vous été réveillé(e) la nuit par des essoufflements à un moment quelconque lors des 12 derniers mois ?
- Vous êtes-vous réveillé(e) avec une sensation de serrement dans la poitrine à un moment quelconque lors des 12 derniers mois ?

II.4.2 Confirmation de l'asthme par des éléments objectifs

La définition d'asthme clinique étant fondée sur des éléments déclaratifs subjectifs, elle nécessite d'être confirmée par au moins un des éléments objectifs suivants :

1. Mise en évidence d'une variabilité diurne

Pour les sujets présentant une symptomatologie évocatrice d'un AP, un débitmètre de pointe leur fut remis. La mise en évidence d'une variabilité diurne (supérieure à 20%) chez les sujets répondant à la définition clinique de l'asthme permet de confirmer la présence d'un asthme.

2. Résultat positif au test de réversibilité

Pour les sujets présentant une symptomatologie évocatrice d'un AP, un test de réversibilité fut réalisé (sauf contre-indication). Chez ces sujets, la positivité du test de réversibilité, caractérisé par une d'amélioration du VEMS d'au moins 20% ou 200 ml après inhalation de 400µg de Salbutamol, confirme la présence d'un asthme.

3. Prise d'un traitement asthmatique

La prise d'un traitement à base de bêta-2-mimétique ou de corticoïdes, indiquée dans le traitement d'un asthme, n'est pas suffisante pour confirmer l'asthme du fait du manque de consensus concernant la définition et les critères diagnostiques de l'asthme. C'est pour cette raison que cette étape n'apparaît pas dans l'arbre diagnostique. Pour les sujets sous traitement chez lesquels le suivi du DEP était normal et le test de réversibilité négatif, un expert (CP) fut en charge de confirmer ou non l'asthme suspecté sur la base des informations recueillies lors de la visite (questionnaire médical, cahier d'observation, résultats des différentes tests réalisés).

II.4.3 Caractère professionnel de l'asthme

Lorsque le diagnostic d'asthme était confirmé, son caractère professionnel fut recherché par 2 méthodes distinctes sans qu'une réponse négative à l'une ou à l'autre ne permette d'exclure formellement un AP :

1. Monitoring du DEP

Les données recueillies par le sujet furent saisies dans le logiciel OASys 2 (<http://www.occupationalasthma.com>). OASys 2 utilise l'analyse discriminante pour attribuer à l'enregistrement des DEP un score compris entre 1 et 4 avec une valeur seuil de 2,5. Les scores supérieurs à ce seuil ont une spécificité de 94% pour l'AP et une sensibilité de 75% [166]. De ce fait, un score OASys inférieur à 2,5 ne peut être utilisé pour exclure l'AP.

2. Dosage des IgE spécifiques d'origine professionnelle

Une sensibilisation professionnelle fut recherchée chez tous les participants de l'étude. Les IgE recherchées furent différentes en fonction des filières (tableau 2). Les dosages furent effectués sur un ImmunoCap 100® (Phadia, Suède). Au moins un test positif caractérise une sensibilisation professionnelle.

Considérant que les tests réalisés pour le dosage des IgE spécifiques ne sont pas exhaustifs (seuls les allergènes les plus courants furent recherchés) et que des mécanismes non IgE dépendant peuvent être impliqués chez les coiffeurs, l'absence de sensibilisation ne put être utilisée pour exclure l'AP.

Tableau 2 : Descriptif des dosages d'IgE spécifiques réalisés

Tests réalisés	Sensibilité	Spécificité	Source
Boulangers - Pâtisseries			
Pax 3 (Phadia) : mélange de m3, m6, g12, g15		N.D	
Pax 4 (Phadia) : mélange de f4, f14, k87, Ri202		N.D	
k82 (Phadia) : Latex	92.8% [§]	94.1% [§]	[167]
Coiffeurs			
Ammoniums quaternaires	87.9%	100%	[168]
k82 (Phadia) : Latex	92.8% [§]	94.1% [§]	[167]
Vente – Métiers de bouche			
k82 (Phadia) : Latex	92.8% [§]	94.1% [§]	[167]

N.D : non disponible

[§] Si IgE > 0.35 kU/l

Pax3 = Aspergillus fumigatus (m3) + Alternaria alternata (m6) + Pollens de seigle (g12) et de blé (g15)

Pax4 = Blé (f4) + Soja (f14) + Alpha-amylase (k87) + Sitophilus granarius (Ri202)

II.4.4 Critères de sévérité de l'asthme professionnel

La sévérité de l'asthme professionnel peut être appréciée par la présence et la sévérité de l'obstruction bronchique.

Les critères retenus pour la caractérisation de l'obstruction bronchique sont ceux de l'ATS/ERS [102] : rapport de Tiffeneau - VEMS/CVL (avec CVL = capacité vitale lente) - inférieur au 5^{ème} percentile de la valeur de référence. N'ayant pas à notre disposition une population suffisante de sujets sains d'âge et de sexe identiques pour produire notre propre référentiel, la valeur du 5^{ème} percentile fut calculée, pour chaque sujet, en utilisant les équations de l'ERS [164]. Pour l'interprétation des résultats de l'étude, le rapport de Tiffeneau fut approché par le rapport VEMS/CVF :

Tableau 3 : Equations de calcul du 5ème percentile du rapport de Tiffeneau [164]

Paramètre	Unité	Equation de calcul du 5ème percentile
Hommes		
VEMS/CV	%	-0,18 x A + 75,41
Femmes		
VEMS/CV	%	-0,19 x A + 78,4

A = âge (ans) – Entre 18 et 25 ans, prendre l'âge égal à 25 ans dans les équations

L'obstruction bronchique est considérée comme présente si le rapport VEMS/CVF observé est inférieur au 5^{ème} percentile du rapport VEMS/CV ainsi calculé.

II.4.5 Hyperréactivité des voies aériennes

L'hyperréactivité des voies aériennes est une caractéristique de nombreuses maladies inflammatoires des poumons et se définit comme un rétrécissement exagéré des voies respiratoires.

II.5. Autres variables d'intérêt

II.5.1 Ancienneté de l'exposition

Une attention particulière fut apportée à la reconstruction de l'ancienneté d'exposition. Dans cette étude, l'ancienneté de l'exposition se traduit par le cumul des différentes périodes d'exposition: périodes de stage lors de l'apprentissage, périodes de travail post-apprentissage sans considérer les périodes d'interruption (telles que périodes d'inactivité, congés maladie et congés parentaux). De fait, l'amalgame ne devra pas être fait entre une année d'exposition et une année calendaire dans l'interprétation des résultats.

II.5.2 Statut atopique

Le statut atopique fut apprécié par le Phadiatop® (Phadia, Suède), test réalisable à partir d'une simple prise de sang et permettant le dépistage d'une allergie IgE dépendante avec une sensibilité médiane de 96% [min 70% - max 100%] et une spécificité médiane de 95% [min 77% – max 100%] pour la population générale [169].

ImmunoCap Phadiatop est un test sanguin conçu pour mesurer les IgE spécifiques des aéroallergènes courants (la composition exacte étant inconnue) et distinguer les patients atopiques des patients non atopiques. Les résultats sont exprimés de façon qualitative. Un résultat Phadiatop positif indique que le patient est atopique, et un résultat négatif indique que le patient est non atopique, c'est-à-dire non sensibilisé aux allergènes respiratoires courants. Malgré une composition du test tenue secrète, il inclurait notamment les allergènes suivants : acariens, pollens, moisissures, squames animales [169]. L'incertitude quant à sa composition exacte représente une limitation à l'interprétation des résultats des tests.

II.5.3 Monoxyde d'azote exhalé

Lors de la visite, la fraction exhalée de l'oxyde nitrique (FeNO) était mesurée grâce à un analyseur portable. Une transformation logarithmique fut réalisée pour les valeurs du FeNO (Log-FeNO). En parallèle, une valeur prédite de Log-FeNO fut calculée pour chaque sujet en utilisant l'équation de Olin *et coll.* [205] (tableau 4). Le Log-FeNO fut ainsi exprimé en pourcentage de la valeur prédite.

Tableau 4 : Coefficients obtenus à partir de modèles de régression linéaire multiple avec le FeNO (transformé logarithmique) comme variable dépendante en relation avec différentes variables indépendantes* [205]

Variables	Coefficients	Intervalle de confiance à 95%
Intercept	2,73 [‡]	[2,42; 3,04]
Atopie [†]	0,21 [‡]	[0,16; 0,27]
Age (en années)		
35-44 ^Φ	0,10 [§]	[0,017; 0,17]
45-54 ^Φ	0,17 [‡]	[0,094; 0,25]
55-64 ^Φ	0,29 [‡]	[0,21; 0,37]
> 64 ^Φ	0,33 [‡]	[0,24; 0,31]
Taille (en cm)		
160-169 [¥]	0,057	[-0,031; 0,15]
170-179 [¥]	0,17 [§]	[0,084; 0,27]
180-189 [¥]	0,23 [‡]	[0,11; 0,34]
> 189 [¥]	0,32 [§]	[0,14; 0,50]
Fumeur actuel	-0,36 [‡]	[-0,43; -0,30]

*Les coefficients sont présentés avec, entre parenthèse, leur intervalle de confiance à 95%. Ces coefficients correspondent à la variation du log FeNO lorsque la variable change d'un U.

[‡] p < 0.0001

[†] 1 = Oui / 0 = Non

^Φ 1 = féminin ; 2 = masculin

^Φ comparé à âge < 35 ans

[§] p < 0.05

[¥] comparé à taille < 160 cm

Du fait du caractère rétrospectif de la cohorte, une seule mesure du FeNO fut réalisée et ce, à posteriori de l'apparition d'un asthme éventuel. Le NO étant produit par différents types de cellules inflammatoires activées, sa concentration est augmentée dans l'air exhalé chez les sujets asthmatiques. Ainsi, considérant la méthodologie retenue pour notre étude, la mesure du NO peut-être utilisée comme un outil de dépistage de l'AP mais pas comme un facteur de risque de développer un AP.

II.5.4 Questionnaire alimentaire et statut métabolique

Les données du questionnaire alimentaire furent exploitées grâce à la méthode développée par l'équipe du Pr Hercberg (UMR U557 Inserm U1125/Inra/Cnam/Université Paris 13 (UREN). A partir des informations complétées par chaque volontaire, les correspondances vitaminiques furent extraites. Ce questionnaire permet notamment d'évaluer de manière qualitative les déficits d'apports en déterminants nutritionnels d'intérêt : acides gras poly-insaturés ; 18:2 n-6 acide linoléique ; 20:4 n-6 acide arachidonique ; 18:3 n-3 acide

alpha-linolénique ; 20:5 n-3 EPA ; 22:5 n-3 DPA ; 22:6 n-3 DHA ; Vit A – rétinol ; Béta-carotène ; Vit B1 – thiamine ; Vit B2 – riboflavine ; Vit B3 – niacine ; Vit B5 - acide pantothénique ; Vit B6 – pyridoxine ; Vit B9 – folates ; Vit B12 – cobalamine ; Vit C - acide ascorbique ; Vit D – calciférol ; Vit E – tocophérols ; magnésium et sodium.

En parallèle, des dosages métaboliques seront réalisés sur les échantillons biologiques : concentrations circulantes en vitamine B (folates, B12, B6, B2), polyphénols, caroténoïdes, vitamine E et vitamine C, AGPI n-3; paramètres inflammation et lipides: triglycérides, phospholipides, cholestérol total, HDL-cholestérol, protéine C réactive, orosomucoïde, TNF- α et IL-1 β marqueurs métaboliques: homocystéine; marqueurs du stress oxydant: SOD1 érythrocytaire, glutathion peroxydase, glutathion réductase, glutathion réduit, 4-HNE, protéines carbonylés, MDA. Le rôle du statut métabolique n'est pas abordé dans le cadre de cette thèse.

II.5.5 Etude des polymorphismes

Un certain nombre de variants génétiques ont été présélectionnés, variants qui ont une traduction phénotypique et/ou une association avec les altérations fonctionnelles liées à l'asthme et une fréquence allélique > 10 %. Les recherches *in silico* à partir des banques de données porteront sur les gènes influençant la biodisponibilité, les voies métaboliques et les voies de signalisations concernées. Ces déterminants seront étudiés sur la plateforme de génotypage multiplex à haut débit du pôle nancéen de compétences FABELOR :

Statut inflammatoire : TNF α , IL1 α , IL1 β , IL1RN. Biodisponibilité et métabolisme des acides gras n-3 et polyphénols: Apo AIV Ser347 A > T, Apo B-516 C > T, Apo CIII 3'NC 3175 C > G, APO E (Cys112 T > C et Arg158 C > T), CETP 779 G > A, HL-480 C > T, I-FABP Ala54 G > A), LPL-93 G > T, MTP-493 G > T, ABC, SR-B1, ABCG8, ABCG5, ABCA1, CD36, NPC1-L1, SVCT1, SVCT2, P-glycoprotéine, ABCC1, ABCC2, MCT, COMTs ; Métabolisme de l'homocystéine : MTHFR, MTR, MTRR, TCN2, GIF, RFC. Comme pour le statut métabolique, ces données ne sont pas traitées dans ce manuscrit.

II.6. Evaluation des expositions

A partir des questionnaires d'expositions spécifiques à chaque secteur d'activité (boulangerie-pâtisserie et coiffure), des scores d'exposition furent construits afin de pouvoir investiguer les caractéristiques de l'exposition comme facteurs étiologiques de l'AP.

Du fait de l'hétérogénéité des questions au sein d'un même questionnaire, les items du questionnaire furent répartis en 3 sections distinctes :

- “Intensité de l'exposition” : cette section regroupe tous les items permettant d'apprécier le rythme de travail par la fréquence quotidienne des tâches réalisées (ex: nombre de

chargements de pétrin pour les boulangers ou nombre de préparation de décolorations pour les coiffeurs) ;

- “Comportement et organisation du travail”: cette section, à la différence de la précédente, n'évalue pas la quantité de travail mais la méthode utilisée (plus ou moins exposante) pour accomplir les tâches (ex: méthode de fleurage pour les boulangers ou type de produits utilisés pour les techniques chez les coiffeurs). Cette section est pondérée par le port de protections individuelles (masque et/ou gants de protection).
- “Environnement”: cette section regroupe tous les items relatifs à l'environnement de travail (superficie des locaux, équipements, aérations ...).

Pour chacune de ces sections, un score (rapporté sur 20) fut établi. La somme de ces 3 scores constitua le score d'exposition global. Le détail de la méthodologie utilisée pour la construction de ces scores figure en annexe 15 (boulangerie-pâtisserie) et 16 (coiffure).

II.7. Validation des données et analyse statistique

II.7.1 Validation des données issue de la spirométrie

Au terme des inclusions, deux experts pneumologues (Dr Mathias Poussel et Dr Bernard Hannhart) furent chargés de la validation des courbes EFR. Les EFR furent imprimées et remises à chaque expert qui devait, sans se concerter avec l'autre expert, compléter une grille sur la qualité des courbes pour chaque participant ('Acceptable' – 'A discuter' – 'Inacceptable').

Une fois, les 2 grilles complétées (une par expert), les données furent croisées pour identifier les concordances/discordances. En cas d'avis discordants entre les 2 experts, l'avis d'un 3^{ème} expert (Pr Christophe PARIS) fut sollicité. Une dernière réunion entre les 3 experts permit de statuer sur les courbes considérées par les 2 experts comme 'à discuter'.

Ainsi, pour chaque participant disposant de courbes 'acceptables', la meilleure courbe PRE (avant Salbutamol) et, le cas échéant, la meilleure courbe POST (après Salbutamol) furent identifiées et retenues pour l'analyse.

II.7.2 Saisie des données du questionnaire

Avant de débiter la phase d'investigation de terrain, tous les questionnaires furent modifiés afin de répondre aux exigences de la saisie optique. Tous les questionnaires furent ainsi scannés (scanner Canon DR-3080CII) puis vérifiés en utilisant la technologie Data-Scan® (Neoptec, France). Du fait d'un logiciel de reconnaissance de caractère (OCR) imparfait, une vérification des données saisies fut réalisée. Après importation des données dans des bases de données Access, elles furent intégrées dans des formulaires puis vérifiées visuellement.

II.7.3 Calculs de la sensibilité et de la spécificité du questionnaire téléphonique

En comparant, chez les sujets concernés, les réponses aux 2 questionnaires médicaux (administrés par téléphone et lors de la visite), la sensibilité et la spécificité du questionnaire téléphonique à détecter un AP furent obtenues, ceci pour chacun des scénarios considérés : AP confirmé (APc) – AP confirmé ou probable (APcp) – AP confirmé, probable ou possible (APcpp).

II.7.4 Calculs de la prévalence et incidence de l'AP

a) Incidence cumulée ou prévalence de l'AP

Du fait que tous les sujets déclarant un asthme préalablement à l'entrée en apprentissage ne furent pas retenus pour cette l'étude, la prévalence de l'AP à un instant donné (représentant le délai écoulé depuis le début de l'apprentissage pour le secteur considéré) correspond à l'incidence cumulée.

L'incidence cumulée de l'AP fut obtenue à partir des données issues des 3 étapes suivantes :

(i) Chez les sujets ayant réalisé la visite

Chez ces sujets, le statut vis-à-vis de l'AP fut obtenu sur la base de l'arbre décisionnel (à l'exception des sujets considérés comme '*indéterminés*').

(ii) Chez les sujets n'ayant pas réalisé la visite (interview téléphonique seul)

En fonction des réponses apportées au questionnaire médical téléphonique, chaque sujet fut réparti dans l'une des 4 catégories suivantes :

- Sujet présentant des symptômes respiratoires (excepté la toux diurne) lors des 12 derniers mois travaillés, en relation avec l'activité professionnelle actuelle ou passée ;
- Sujet présentant des symptômes respiratoires (excepté la toux diurne) lors des 12 derniers mois travaillés sans mise en évidence de relation avec le travail ;
- Sujets présentant une toux diurne ou des symptômes ORL lors des 12 derniers mois travaillés en relation avec l'activité professionnelle actuelle ou passée ;
- Sujets ne présentant pas de symptômes respiratoires ni ORL en relation avec le travail.

Par comparaisons des données issues des 2 questionnaires médicaux (administré par téléphonique et lors de la visite), la valeur prédictive positive de l'AP pour chacune de ces 3 premières catégories et la valeur prédictive négative de l'AP pour la quatrième catégorie (correspondant aux sujets asymptomatiques) furent obtenues et ceci pour chacun des

secteurs considérés (boulangers-pâtisseries – coiffeurs et métiers de bouche). Par extrapolation, un nombre estimé de cas d'AP fut obtenu chez les sujets non visités.

(iii) Chez les sujets ayant réalisé la visite mais considérés comme 'indéterminés'

Afin de prendre en compte les sujets 'indéterminés' dans les calculs d'incidence, un nombre de cas d'AP fut estimé chez ces sujets.

Pour chaque secteur d'activité et pour chaque groupe d'ancienneté considéré, les sujets visités furent répartis selon le modèle ci-dessous :

Secteur : Groupe d'ancienneté :	SR évocateurs rythmés	SR évocateurs non rythmés	ORL (sans SR) rythmés	AS
AP	a1	b1	c1	d1
Pas d'AP	a2	b2	c2	d2
Indéterminés	a3	b3	c3	d3

La valeur prédictive positive de chaque catégorie de symptômes fut alors calculée en se basant sur les sujets pour lesquels le statut vis-à-vis de l'AP était connu. Un nombre de cas estimé parmi les 'indéterminés' fut alors obtenu en appliquant aux effectifs des sujets 'indéterminés' les valeurs prédictives correspondantes.

Ex : pour les SR évocateurs rythmés, nombre d'AP (nAP) estimé parmi les indéterminés :

$$nAP [\text{indéterminés}] = a3 \times a1 / (a1 + a2)$$

L'incidence cumulée fut évaluée distinctement (i) chez les boulangers - pâtisseries, (ii) chez les coiffeurs et (iii) chez les vendeurs ou métiers de bouche. L'évolution de cette incidence fut également explorée en fonction de la durée d'exposition en subdivisant la population de l'étude en groupes d'ancienneté croissante par l'utilisation des quartiles (groupes Q1 à Q4).

Cette incidence fut également appréciée chez les sujets atopiques et non atopiques, selon le secteur d'activité (mais sans considération de l'ancienneté du fait d'effectifs limités).

b) Incidence de l'AP

Une estimation de la densité d'incidence fut fournie pour différentes anciennetés d'exposition (depuis la date d'entrée en apprentissage) par le nombre de nouveaux cas apparus pour différentes périodes rapportées à la quantité d'observation correspondante.

Le taux d'incidence, pour chaque secteur d'activité et pour chaque groupe d'ancienneté fut obtenu en divisant l'incidence cumulée par l'ancienneté moyenne correspondante. Le résultat fut exprimé en nombre de cas par personne.année.

c) Analyse détaillée des facteurs de risque de l'AP

Au travers de l'étude cas-témoin, les facteurs étiologiques de l'AP furent recherchés. A coté des déterminants habituellement associés à l'AP (atopie personnelle, intensité de l'exposition, tabagisme), d'autres facteurs furent investigués :

- ancienneté de l'exposition ;
- atopie familiale : définie par la présence d'au moins une des pathologies suivantes chez au moins l'un des parents - asthme ; rhume des foins ; eczéma ; urticaire – ou parent(s) soigné(s) pour de l'allergie ou désensibilisé(s) ;
- indice de masse corporelle
- apports alimentaires

Une régression logistique fut ainsi réalisée pour identifier les facteurs associés à la survenue d'un AP.

d) Mesure du NO exhalé dans l'asthme professionnel

Le NO exhalé constitue un biomarqueur non invasif original traduisant une inflammation éosinophilique comme c'est le cas pour l'asthme [170]. Du fait de notre méthodologie (une mesure unique réalisée à posteriori de l'apparition de l'asthme chez les 'cas'), la mesure du FeNO ne pouvait être considérée comme un élément prédictif de l'AP.

II.8. Analyses statistique

Le logiciel SAS 9.2 fut utilisé pour le traitement des données.

Description de la population d'étude

Dans un premier temps, une analyse descriptive élémentaire fut réalisée. Les variables quantitatives furent décrites par leur moyenne et leur écart type (ET). Les variables qualitatives furent décrites par leur pourcentage.

A plusieurs reprises, des comparaisons furent effectuées (notamment entre répondant et non répondants ou entre cas et témoins). Le test du Chi-2 fut utilisé pour comparer les pourcentages (tableaux de contingence). La correction de Yates (ou le test exact de Fisher) furent utilisés lorsqu'un des effectifs du tableau de contingence était inférieur à 5 (ou 3). Le test t de Student fut utilisé pour comparer les moyennes si les conditions d'application étaient respectées : distribution gaussienne de la variable (test de normalité vérifié en utilisant le

test descriptif d'aplatissement et de symétrie - skewness et kurtosis) et homogénéité des variances. Dans le cas contraire, le test non paramétrique de Wilcoxon fut préféré.

Etude des facteurs de risque de l'AP

L'étude du lien entre facteurs personnels, familiaux, professionnels, nutritionnels et le statut d'asthme professionnel fut explorée par régression logistique.

Dans un 1er temps, une analyse bivariée fut réalisée afin d'évaluer l'association entre le statut d'AP et les variables d'intérêt. Le test utilisé était un test du Chi-2 lorsque la variable explicative était qualitative (dichotomique ou en classe) et un test de Student ou de Wilcoxon (selon les conditions d'application) lorsque la variable explicative était de type quantitative.

Les déterminants du statut d'AP furent mis en évidence par régression logistique après avoir testé l'écart à la linéarité pour chaque variable.

II.9. Aspects réglementaires

La recherche biomédicale ABCD a reçu un avis favorable du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) le 17 décembre 2007. Cette recherche relevant des dispositions des articles L.1121-1 et suivants du code de la santé publique, elle a bénéficié d'une procédure simplifiée en se basant sur la déclaration de conformité MR001.

Conformément aux dispositions légales et réglementaires, un contrat de responsabilité civile a été établi par l'assureur HDI-Gerling Industries en date du 26 mai 2008.

Cette étude a fait l'objet d'une « autorisation d'essai clinique ne portant pas sur un produit de santé » (Essai-HPS) le 30 juin 2008 par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

Cette étude a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Est-III en date du 09 septembre 2008.

Un consentement éclairé, signé par les sujets participants aux visites, fut recueilli par l'équipe investigatrice. Les volontaires furent informés au préalable des objectifs de l'étude et de la méthodologie utilisée pour y répondre.

III. Enregistrement et publication du protocole

III.1. Enregistrement du protocole

Dans un souci de transparence et afin d'informer la communauté scientifique de la réalisation de notre étude, le protocole de l'étude a fait l'objet d'un enregistrement dans le registre Clinicaltrials (NCT01096537) consultable à cette adresse :

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01096537?term=abcd&rank=2>

III.2. Publication du protocole

Le protocole de l'étude a fait l'objet d'une publication dans la revue BMC Public Health :

STUDY PROTOCOL

Open Access

Early incidence of occupational asthma among young bakers, pastry-makers and hairdressers: design of a retrospective cohort study

Thomas Rémen^{*1,2}, Vincent Coevoet^{1,2}, Dovi-Stéphanie Acouetey^{1,2}, Jean-Louis Guéant^{1,2}, Rosa-Maria Guéant-Rodriguez^{1,2}, Christophe Paris^{1,2} and Denis Zmirou-Navier^{1,2,3}

Abstract

Background: Occupational exposures are thought to be responsible for 10-15% of new-onset asthma cases in adults, with disparities across sectors. Because most of the data are derived from registries and cross-sectional studies, little is known about incidence of occupational asthma (OA) during the first years after inception of exposure. This paper describes the design of a study that focuses on this early asthma onset period among young workers in the bakery, pastry making and hairdressing sectors in order to assess early incidence of OA in these "at risk" occupations according to exposure duration, and to identify risk factors of OA incidence.

Methods/Design: The study population is composed of subjects who graduated between 2001 and 2006 in these sectors where they experience exposure to organic or inorganic allergenic or irritant compounds (with an objective of 150 subjects by year) and 250 young workers with no specific occupational exposure. A phone interview focusing on respiratory and 'Ear-Nose-Throat' (ENT) work-related symptoms screen subjects considered as "possibly OA cases". Subjects are invited to participate in a medical visit to complete clinical and lung function investigations, including fractional exhaled nitric oxide (FE_{NO}) and carbon monoxide (CO) measurements, and to collect blood samples for IgE (Immunoglobulin E) measurements (total IgE and IgE for work-related and common allergens). Markers of oxidative stress and genetic polymorphisms exploration are also assessed. A random sample of 200 "non-cases" (controls) is also visited, following a nested case-control design.

Discussion: This study may allow to describe a latent period between inception of exposure and the rise of the prevalence of asthma symptoms, an information that would be useful for the prevention of OA. Such a time frame would be suited for conducting screening campaigns of this emergent asthma at a stage when occupational hygiene measures and adapted therapeutic interventions might be effective.

Trial registration: Clinical trial registration number is NCT01096537.

Background

The association between asthma and occupation is recognized since Antiquity [1] but our understanding of the pathophysiological mechanisms that are involved is still scanty. Definition of occupational asthma (OA) has been evolved along time. Recently, Bernstein [2] has described OA as "*a disease characterized by variable airflow limitation and/or airway hyperresponsiveness due to causes and*

conditions attributable to a particular occupational environment and not to stimuli encountered outside the workplace [...]". This definition excludes "aggravated asthma", a pre-existent asthma which is exacerbated by working conditions.

Two forms of OA have been described: (i) the Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS), which may be induced by acute inhalation of irritant substances; and (ii) the immunological type whose latency period after exposure is variable. RADS (which represents 5.5% to 9.5% of OA cases [3,4]) is a non-immunologic form of OA described by Brooks [5] as a persistent asthma syndrome

* Correspondence: thomas.remen@nancy.inserm.fr

¹ Institut National de la santé et de la Recherche Médicale U 954, School of Medicine, Nancy, France

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

following exposure to high levels of irritants, typically as a result of an accident occurring in the workplace or of a situation with poor ventilation and limited air exchange. The most frequent form of OA is the immunological form and arises after a latency period during which sensitization is acquired. The case of exposure to high molecular weight (HMW) agents (proteins >5000 daltons) differs from that implicating low molecular weight (LMW) agents (chemical products <5000 daltons), on account of their characteristics and the mechanisms that will eventually end up in OA.

Among HMW agents associated with OA, one can find several families of agents as, for example, animal-derived antigens, flour or pollen [6]. OA caused by exposure to HMW agents arises from mechanisms bounded to the production of IgE specific antibodies. This form of OA does not differ from non-occupational asthma associated with common pneumallergens in the environment [7]. In this category, bakers' asthma represents the first cause of OA in France [8] and one of the most current aetiology in countries of Western Europe [9-11]. Despite improvements in the implementation of occupational prevention measures, it affects an important proportion of workers in the bakery or pastry sectors. During the last twenty years, several authors have studied OA incidence among bakers with different methodologies, yielding incidence rates ranging from 0.334 to 2.46 cases per 1.000 person-years [3,9-17]. Three categories of agents are implicated: (i) flour (wheat, rye...) which is the main cause of baker's allergy, (ii) flour contaminants (storage mite, moulds,...) and (iii) substances added during bread making process (α -amylase, baker's yeast, soy lecithin,...). Their relative importance depends on flour characteristics, stocking conditions and exposure intensity [18].

Diisocyanates and their arrangement, chemical products or products used in health field are some examples of the different families of LMW agents known to date as possibly implicated in OA [6]. As opposed to HMW agents, the mechanisms involved are still discussed. Some LMW substances are able to induce OA through an IgE-dependant mechanism in a small proportion of persons. Among these substances are anhydrides (trimellitic and phthalic), diisocyanates, nickel and plicatic acid [18]. For others LMW substances, the physiopathology is more complex. Several characteristics of the condition suggest an immuno-allergic mechanism: the latency period between inception of exposure and occurrence of symptoms, or individual susceptibility. However, among affected subjects, IgE specific antibodies have not brought light for this category of LMW substances [19]. Hairdressing is one of the occupational sectors that is the most concerned by OA implicating exposure to LMW agents. In France, hairdressers represent the third cate-

gory of workers with the highest risk of occupational asthma, following bakers/pastry makers and car painters, and the first category among females [3]. However, data about OA incidence are few for hairdressers [3,20]. In a retrospective Swedish nationwide study, Albin finds a higher asthma incidence during active years as a hairdresser (3.9 per 1.000 person-years) compared with the referents - women randomly selected from the general population (3.1 per 1.000 person-years; incidence rate ratio (IRR) = 1.2 [95% confidence interval 1.0-1.6]) [21]. While the incidence among hairdressers is smaller than in the bakery sector, several authors, as Ameille, observed an increasing trend: since the ONAP (Observatoire National des Asthmes Professionnels) was created in France in 1996, the proportion of OA in the hairdressing sector progressed from 5.5% in 1996 to 8% in 1998 and 10% in 2000 [22], calling for a better surveillance in this occupation.

Whether among bakers or hairdressers, incidence figures are inclined to be underestimated. Studies based on workers at work are exposed to the "healthy worker effect", a selection bias. Also, owing to the fact that administrative procedures are complex or that some workers do not prefer to engage administrative procedures by fear of losing their job, official statistics are very imperfect. Moreover, they tend to weaken the OA frequency because they do not consider subclinical or mild forms of asthma. Finally, longitudinal studies are rare (especially concerning LMW agents) and the effect of exposure seniority has not been assessed. Nevertheless, a few cohort studies have been conducted in a variety of occupations and tend to demonstrate that "*the most important risk for developing OA is the level and duration of exposure to agents capable of causing OA*" [23]. Several studies demonstrated the existence of a dose-response relationship between exposure intensity and the prevalence of immunological sensitization to various occupational agents [13,24-28].

Now, while occupational exposure plays the key role, other factors, related to personal or more general characters, contribute also to the onset of the disease, among which are nutrients intake and genetic characteristics. From a genetic point of view, associations were described between OA and certain antigens of class 2 implicated in the presentation of antigens in the immunizing cells [29-34] or some genotypes of the glutathione S-transferase and of the N-acetyltransferase [35-37]. In a recent review, genetic factors that predispose asthma have been broken down into three broad categories: immune and inflammatory (12 genes), atopic (3 genes) and metabolic (one gene) [38]. Atopy is associated with an increased risk of developing an IgE mediated sensitization to HMW agents [24-26,39,40]. Occupational rhinitis is also associated

with OA and rhinitis symptoms precede those of the asthma in 58% of the cases where HMW agents are implicated and in 25% of cases involving LMW [41].

In addition, the large increase in the prevalence of asthma observed in most developed countries [42] during the last decades has pointed toward environmental factors being responsible for part of this increase--particularly changes in diet, such as decreased consumption of fresh fruits and vegetables and unprocessed food [43-45]. Because of the components of airway constriction and inflammation involved in asthma, several nutritional factors that may act on muscle constriction or inflammatory response have been hypothesized to play a role on this disease. Romieu, in a literature review, suggests opposite associations between antioxidant vitamins intake (particularly vitamin C and, to a lesser extent, vitamin E), omega-3 fatty acids or consumption of fresh fruit, and obstructive lung disease [46]. Our attention will also focus on the metabolism of folates, an area (which could play a role in asthma) that remains poorly explored to date. Most studies concerning methyl donors show their involvement in many inflammatory disorders (cardiovascular, neurodegenerative, autoimmune diseases...) [47,48], and some studies have suggested their involvement in the development of atopy. For them, a dietary deficiency of methionine, folate and other B vitamins are associated with a high risk of atopy [49].

Methods/Design

The ABCD (french acronym for early asthma in bakery and hairdressing sectors) study aims to assess early incidence of OA among young workers according to their sector of activity and exposure duration, and to identify risk factors of OA.

Study population

This study is a retrospective follow-up with a nested case-control facet. Regarding the cohort study, the exposed population is composed of all bakers, pastry-makers and hairdressers who graduated between 2001 and 2006 from nine vocational schools in Lorraine, North-Eastern France, while the "non-exposed" group comprises all subjects who graduated in 2001 in the sale or the food sectors (butcher, pork butcher, caterer, cook job,...) from the same vocational schools. All those complying with these criteria are contacted by phone to complete a short screening questionnaire to ascertain OA symptoms. All subjects defined as "possibly with OA", based on the answers to this questionnaire (see further), and a matched sample of "non cases" (frequency matching criteria: year of graduation, vocational school and occupational sector) are proposed to be visited to perform a medical examination, spirometry and other tests which are detailed further. The research program is authorized

by the Nancy University Hospital ethics committee and written consents are obtained from the young workers themselves.

Sample size

The calculated sample size aims at answering the two following objectives: (1) to show evidence of an increased incidence during the first years of occupational exercise among young bakers, pastry-makers and hairdressers as compared with young workers without specific occupational exposure; this objective will be pursued with the retrospective cohort study, and (2) to identify some risk factors, including genetic polymorphisms, of this increased incidence, through the nested case-control study. The estimated sample size for the retrospective cohort study should have the power to show a difference in OA incidence between young workers (bakers, pastry-makers and hairdressers) with high seniority (about seven years) and young workers with a low seniority (two years or less). A difference in cumulative incidence of 6% between these two groups (from 1 to 7%) should be demonstrated with a sample of 150 subjects by year, with a power of 80% and an α -risk of 5% (two-tailed test). Further, a sample of 250 young workers with no specific occupational exposure should be used to demonstrate a significant difference of OA incidence after about seven years of activity between bakers, pastry-makers and hairdressers and this "non-exposed" group (expected incidence 3%, $\alpha = 5\%$ and $1-\beta = 75\%$). The total sample to be investigated in the telephone interview is therefore 1150 young workers. It is expected to provide about 40 possible cases of OA (see further the operational definition of OA in this study). For this number, the nested case-control study would need about 200 controls in order to have the power ($1-\beta = 80\%$) to detect relevant single nucleotide polymorphisms (SNP) associated with differences in allele frequencies between cases and controls of about 16 to 24% across a set of reasonable allele frequencies among controls (from 5 to 35%; two-tailed test, $\alpha = 5\%$, $1-\beta = 80\%$). Similar comparisons can be made for other risk factors with differences in prevalence of this order of magnitude.

Recruitment procedure

Nine vocational training centres in Lorraine participate in the study. They identified from their archives all apprentices who graduated in bakery, pastry, hairstyle, sale or food sectors between 2001 and 2006, along with the apprentices' or parents' addresses and phone numbers during their last training year. Because of the mobility of the young workers during the first years of their occupational activity (departure from family home in particular), a preliminary step was organized. A postal mail was sent to all parents, comprising an explanatory letter, an infor-

mation sheet on OA and a reply coupon to be completed and returned with the current address and phone number(s) of the young worker. Up to three reminders (two by mail then one by phone) were sent to maximize the response rate.

A medical questionnaire is also administrated by phone to each worker for whom we have a phone number. Participants are subjects who met the following inclusion criteria: (i) no history of asthma before apprenticeship, and, (ii) for "non-exposed" subjects, not to have worked, before or after apprenticeship, in an occupation at risk of OA.

OA diagnosis and OA timing

The OA diagnosis is made in two times: (i) diagnosing asthma, and (ii) highlighting a temporal relation of symptoms with work activities. The decision tree for defining

OA is presented in figure 1. The tests that are undertaken during the medical visit at home to confirm a case of OA will be presented further.

For subjects who present work-related respiratory symptoms and for whom a diagnosis of OA or probable OA is evoked or confirmed by a doctor, the date retained for this diagnosis corresponds to the first occurrence of the respiratory symptoms. On the other hand, for subjects considered as asthmatics (infra-clinical form) because of their results to the tests performed during the visit and their occupational exposure and who present only work-related ENT symptoms, the corresponding date is that of the medical visit.

Initial telephone screening questionnaire

During the first step of the study, nurses trained for this study administer a short standardized questionnaire by

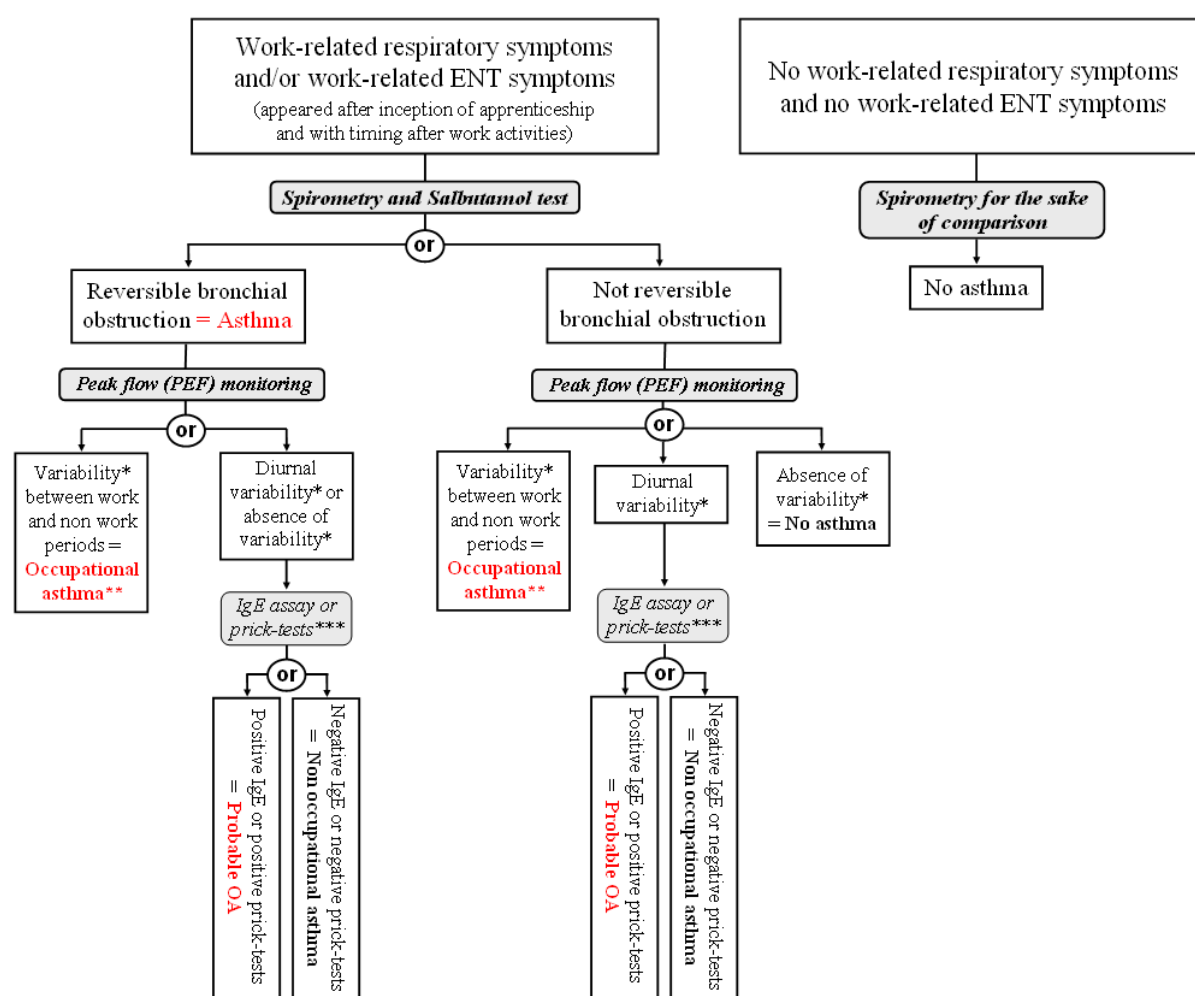


Figure 1 Decision tree for the definition of occupational asthma. * Variability is defined by the Oasys-2 score as deterioration during a work period or improvement during a period away from work of at least 20%. ** When only ENT symptoms are present, the diagnosis of infraclinic OA is more appropriate. *** IgE Assay (bakers and pastry makers) and prick-tests (hairdressers) were realized for specific occupational allergens.

phone concerning exposure duration, respiratory, ENT, skin symptoms and smoking status. This phone interview aims to screen subjects who are likely to exhibit OA and allows classifying them into three categories: "work-related respiratory (+/- ENT) symptoms", "only work-related ENT symptoms" and "absence of work-related symptoms".

Work-related respiratory symptoms are considered present if three conditions are combined: (a) presence of a diagnosed asthma or at least one of the respiratory symptoms (wheezing, breathlessness, chest tightness, cough and sputum) during the last 12 months. [If the person has left his/her activity or was found to take asthma medication, the 12 months period was defined before quitting and/or starting medication intake] (b) the symptoms should have appeared after inception of apprenticeship; and (c) symptoms are present during the working days and improve or disappear during week-ends or holidays.

Work-related ENT symptoms are considered present if three conditions are combined: (a) presence of at least one major symptom of rhinitis (nasal obstruction, runny nose) during the last 12 months (or during the 12 months prior to quitting the activity if the subject has switched to another occupation than the one for which he/she had been trained); (b) the symptoms should have appeared after inception of apprenticeship or, for atopic subjects, ENT symptoms should have been aggravated at work; and (c) symptoms are present during the working days. [Amendment or disappearance of these symptoms during week-ends or holidays is not considered, not to overlook chronic rhinitis with an occupational origin.]

We define all subjects that pertain to one of these two first categories as "possibly OA case". All others are defined as "non cases".

Information concerning exposure (duration of apprenticeship, diplomas obtained, duration of occupational exposure) and smoking status are also collected. Current smokers are defined as subjects who reported smoking on average at least one cigarette a day for at least one year and past smokers are defined as subjects who reported past smoking but who do not smoke any more.

If participation to this interview is declined, we try to retrieve basic data during the phone exchange: information about study inclusion criteria, reasons if he/she has left his/her training sector if relevant, and whether the subject had asthma symptoms or treatment.

Medical visits

All subjects considered as "possibly OA case" are offered a visit. Also, a random sample of two hundreds "non cases" are selected and offered a medical visit that met two criteria: (i) to be representative of all the subjects who graduated between 2001 and 2006 as to the training

sector (bakery and pastry, hairstyle or others), the year of graduation (2001-2002; 2003-2004 or 2005-2006) and the vocational school (graduated in the *Moselle* department - with 4 schools - or others) and (ii) to be representative of all those who complete the phone questionnaire concerning the prevalence of symptoms (work-related respiratory symptoms, work-related ENT symptoms and others).

Prior to the visit (about fifteen days before), a letter is sent to each volunteer, including an explanatory letter and an information sheet on OA, consent forms (to be completed and returned) and a food consumption questionnaire (to be completed and brought back during the visit).

Two persons, including a physician, participate to each visit (TR and DSA or TR and an intern). The duration of each visit is approximately one hour and a half. The examinations take place in this following order:

1- Clinical examination and questionnaire

The clinical history is evaluated with a standardized questionnaire with a view to check and complement the data collected during the phone screening questionnaire: personal and family antecedents, exploration of symptoms associated with a variety of exposures (environmental tobacco smoke, air pollution, dust, ...), past and present smoking habits, details on respiratory, ENT and skin symptoms. Medical antecedents are looked for (respiratory and ENT diseases, allergic conditions), and pathologies which contraindicate the bronchodilator reversibility test (hyperthyroidism, cardiac conditions). More detailed data on smoking are collected: number of cigarettes smoked, duration of smoking.

A clinical examination, including pulmonary auscultation centred on pulmonary, ENT, ophthalmologic and skin symptoms is then conducted, searching for sibilants, signs of conjunctival irritation, nasal or bronchial obstruction or atopic diseases. Weight, size and blood pressure are recorded.

...and verification of the food consumption questionnaire

Due to the importance of dietary factors in aetiopathogenic hypotheses of asthma, diet is assessed by a food frequency questionnaire (SUVIMAX 2: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01096537>). It is sent by mail to all subjects who accepted the medical examination and is collected during the visit and verified. It will in particular be used to qualitatively evaluate dietary imbalance of nutritional factors of interest: vitamin B (folates, B12, B6, B2), polyphenols, carotenoids, vitamins E and C, omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA).

2- Occupational exposure questionnaire

To quantify occupational exposure, a questionnaire is completed during the visit. Three distinct questionnaires are used: one for bakers and pastry-makers, one for hairdressers and the other for the referent population. The two former questionnaires have been devised after an

exposure study among apprentices in their workplace [50,51] and comprise different sections: occupational history, work tasks, occupational environment and safety devices; the last section allows identifying allergens that may be encountered in the workplace. For "non-exposed" workers, the questionnaire only comprises the first and the last section.

3- Exhaled NO and CO measurements

To complete the smoking status, CO is measured by a portable analyzer (Micro CO[®] analyser, Micro Medical, United Kingdom) that provides values after a single expiration.

Because FE_{NO} has been shown by our team as an early marker of airways inflammation among bakery and hair-dressing apprentice [52], the Fractional Exhaled Nitric Oxide (FE_{NO}) is measured by a portable analyzer (Niox-Mino[®] analyzer, Aerocrine, Sweden). All participants will undergo the measurement of FE_{NO} using the NIOX analyzer at a mouth flow rate of 50 mL/s and a pressure of 10 cm H₂O. A single measurement is then undertaken immediately afterward using the portable MINO device with identical mouth flow rate and pressure settings.

4- Spirometry

After CO and FE_{NO} measurements, spirometry is performed in the standing position using Spirolab II (RDSM Co., Italy). Forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV₁) and peak expiratory flow rate at various percentages of vital capacity (V_{max}) are obtained during forced expiration from total lung capacity. At least three forced expirations satisfying the American Thoracic Society (ATS) criteria [53] are performed. The highest values for FVC and FEV₁ are used for analysis. Results are expressed as percentage of predicted values using the equations recommended by the European Respiratory Society (ERS) [54]. The ATS/ERS norms are used for results interpretation [55]. For all subjects with work-related symptoms, a reversibility test is realised (inhalation of four separate doses of 100 mg of salbutamol). Known hypersensitivity to one of the ingredients of Salbutamol and a contraindication to the use of this drug (heart failure, hypertension, diabetes, etc.) don't allow the realization of this test. Reversibility is defined by an increase of FEV₁ by at least 12% and at least 200 ml compared with baseline during a single test session [55,56].

5- Blood sampling

Blood samples are taken to determine total and specific IgE by the Phadia method (wheat flour, α -amylase and baker's yeast, quaternary ammoniums, persulfates, and also common allergens to evaluate the atopic status); circulating concentrations of vitamin B (folate, B12), carotenoids, vitamin E, omega 3 fatty acids; inflammation and lipid parameters [57] (triglycerides, phospholipids, total cholesterol, HDL-cholesterol, C reactive protein, TNF α

and IL1 β); metabolic markers (homocysteine) [58]; and markers of oxidative stress (erythrocyte SOD1, glutathione peroxidase, glutathione reductase, 4-hydroxynonenal, malondialdehyde). Two 5 to 7 ml EDTA tubes and one 5 ml tube of serum are collected for this purpose.

In addition, due to their potential role in our pathophysiological model, a number of genetic variants have been preselected from a search on the SNP NCBI database and Hapmap: (i) variants with a phenotypic expression and/or associated with functional alterations related to asthma and (ii) variants related to asthma and with an allele frequency > 10%. These determinants are studied on the genotyping platform Illumina[®] BeadXpress of Inserm U954, which allows to genotype 300 SNPs on a macro-array. In addition, we also look for polymorphisms that have already been studied in the asthma and bronchial inflammation literature: TNF α [59], IL-1 cluster (IL1 α , IL1 β , and IL1RN) [60,61]. Regarding bioavailability and metabolism of n-3 fatty acids and polyphenols, we study the polymorphisms of gene involved in blood and cellular transport, including Apo AIV, APO E, CETP, HL-480, I- and L-FABP, LPL, MTP, PLTP, ABC, SR-B1, ABCA1 and 3, and CD36. And finally, concerning metabolism of homocysteine, we study a selection of 380 gene variants involved in the cellular metabolism of folate and cycle of methionine and in the absorption and transport of folate and vitamin B12, including variants from MTHFR, MTR, MTRR, TCN2, GIF, RFC and COMTs.

6- Peak-Flow monitoring

All subjects who report work-related respiratory and/or ENT symptoms are asked to monitor peak expiratory flow rate (PEFR) for three weeks [62]. They are given a peak-flow meter (Asma-1[®], Vitalograph, Ennis, Ireland), a results sheet, and instructions on how to use the device. They have to measure their PEFR four times a day: two on the workplace (the first one 2-3 hours after the beginning and the second one at the end of the work shift), and two out of work (one before going to work and the other at bedtime) [63,64]. For each measurement, the best value of three attempts is kept. PEFR variability is calculated between values at work and out of work, for each day, during the three weeks of the follow-up. An increase of PEFR variability is considered to be clinically relevant when the relative frequency of days with a 20% variation of PEFR differs by at least 10% between days at work and days off work. The computer program *Oasys-2* is used to plot and interpret serial PEFR readings: curves connecting the points are used to construct curves of the time-course of PEFR. The *Oasys* work effect index gives a score between 1 and 4 (or zero if nothing to score). Scores above 2.5 have 94% specificity for occupational asthma and 75% sensitivity when using independent methods of diagnosis, so a negative score cannot be used to exclude occupational asthma [65].

7- Skin prick-tests (optional)

The hairdressers, whom diagnosis of OA is evoked but not confirmed by the peak-flow monitoring, will be directed to a specialized structure to perform skin prick-tests with occupational allergens.

Data capture and analysis

Data are entered in a database by optical scanning device. Additional visual control of these entries is realised by a technician. The analysis comprises several steps. After description of the whole study population and of subjects who had the medical visits, the overall OA incidence will be compared across the job sectors. Among bakers and pastry makers or hairdressers, OA incidence will be computed according to seniority. Finally, a nested case-control logistic regression analysis will be used to identify risk factors of OA (nutritional, genetic polymorphisms or others factors such as tobacco smoking).

Discussion

Study design and study population

This study includes six groups of subjects of increasing age and duration of exposure since termination of apprenticeship across different jobs. Exposure duration has been evoked as a determinant of asthma in occupations at risk [23,66]. This study strives to quantify this association according to exposure duration to allergens and irritants. Some subjects might quit soon, because of airways impairment and allergies, a phenomenon that underlines the relevance of studying the early times since inception of exposure [67,68].

Not to require an authorization from employers, medical visits take place at home, before or after the work shift, during week-ends or holidays. This setting, where subjects are not seen in their exposure situation, might reduce the capacity of the study to identify bronchial obstruction induced by exposure to occupational allergens and/or irritants. This problem is also encountered for the interpretation of FE_{NO} measurement, which might underestimate the true prevalence of bronchial inflammation. For this reason, peak expiratory flow rate (PEFR) surveillance is realized for all participants presenting evocative symptoms, irrespective of other tests.

This study includes successive cohorts of increasing time since engaging in the occupations of interest. In each cohort the data that are collected combine cross-sectional information (clinical and biological data collected during the medical visit), and historical information (reconstruction of the clinical history and of the exposure at work in a retrospective manner). This methodology might suffer from a memorization bias. However, the young age of our population is likely to reduce this limitation. We define the date of OA diagnosis as the first occurrence of respiratory symptoms at work; it is the

date of the visit, when dealing with subjects with no respiratory symptom. This is done not to overestimate the latency period, i.e. the time between the start of occupational exposure and occurrence of OA, a bias that affects a majority of the studies which date asthma onset according to when it was diagnosed.

Subjects who, after completion of their apprenticeship, found a job out of the Lorraine region could not be seen, because the distance precluded visiting them. There is no reason why this subgroup (which represents approximately 10 per cent of subjects considered as "at risk") should exhibit an asthma incidence pattern different from that of their counterparts who set in the region. To avoid underestimation of OA incidence, the number of OA cases will be assessed in this subgroup using the data from visits.

For the "non-exposed" job categories, we have selected young workers who graduated in the same vocational schools in order to have similar socio-demographic profiles, thus reducing the influence of factors other than occupational. The selected jobs are from the sales or the food sectors, which represent a large number of occupations after apprenticeship in France.

Relevance of the project

In addition to the care given to the reconstruction of the occupational history of each subject since inception of apprenticeship, this study tackles a large number of determinants of OA in "at risk" occupations. The greatest prevalences are observed in France among bakers and pastry makers, but increasing number of cases was seen among women over the last years, in particular in hairdressers [3]. Bakery and, to a lesser degree, pastry making, entail exposure to high concentrations of flour dust and to fungal α -amylase enzyme, which have sensitising properties. Bakers and pastry makers also experience peak and short-lasting exposures (minutes) [69,70] (Mounier-Geyssant E, Massin N, Paris C, Zmirou-Navier D: Longitudinal analysis of activities inducing peak exposures to flour dust among bakery and pastry apprentices, submitted). Albin et al. [21] showed a slightly, but not significantly, higher incidence of asthma in hairdressers that often perform hair bleaching treatments or use hair sprays compared with more infrequent users, and Akpınar-Elci et al. [71] found a higher risk of occupational asthma in high work intensity hairdressers. On the other hand, Iwatsubo et al were unable to describe a specific hairdressing activities related to the deterioration of lung function they found among hairdressing apprentices during a 3-year follow-up [72].

A relationship between diet and asthma has also been described. The "nutritional hypothesis" ascribes the increase in respiratory allergies to changes in dietary intake, principally of anti-oxidants and lipids [73,74].

Anti-oxidants and omega 3 PUFA may have beneficial effects on the incidence of asthma and on atopic diseases [73]. Since asthma in adults is associated with a low intake of fruits, nutritional anti-oxidants, vitamin C, and magnesium, it has been suggested that the diet is a potentially modifiable risk factor for the development of asthma [75]. Several epidemiological studies demonstrated that dietary vitamin C intake or serum ascorbate is positively associated with ventilatory function in children and adults [76,77]. Positive effects have also been shown for dietary vitamin E on lung function [76-79] and possibly on asthma and atopy [80,81]. However, the effectiveness of asthma and respiratory allergies prevention through dietary supplementation is still debated [82].

This study will allow investigating a variety of gene known to be involved in disease and gene-gene interactions. No study has previously, to our knowledge, considered simultaneously the nutrigenetic, nutrigenomic and metabolic interactions regarding the association between genetic determinants and airways inflammation.

The interaction between occupational exposure and nutrition modulated by certain SNP of genes involved in the production of proinflammatory factors or in the metabolism of B group vitamins has not yet been studied and would therefore be an original aspect of this project. This might help elucidate, if any, differential incidences of early asthma in these high-risk occupations. Hence, in phase with a recent editorial call in the European respiratory Journal [83], this project is highly multidisciplinary, associating an occupational health perspective -as occupational asthma constitutes a serious health problem - and a mechanistic perspective, with exploration of the metabolic processes involved in oxidative stress and immunological sensitization induced by occupational exposure, and of some of their genetic determinants.

Asthma diagnosis

The diagnosis of asthma is usually based on the presence of characteristic symptoms such as episodic breathlessness, wheezing, cough and chest tightness [84]. Now, the medical examination serves to exclude rather than to confirm the diagnosis of OA [85]. Measurement of lung function is also recommended. Because our study takes place in the field, bronchial challenge to metacholine, a test which is considered as the gold standard, is not practicable. Assessing whether an obstructive syndrome is reversible after bronchodilator inhalation (here, Salbutamol) is an important step in the diagnosis of asthma. Hence, our definition of asthma is based on the presence of a reversible bronchial obstruction as described in the Global Initiative for Asthma [54]. Now, many asthmatic subjects may have normal or near-normal pulmonary function, especially at distance from exposure and during non exacerbation periods [86]. To account for this, we

chose to perform peak-flow monitoring for all subjects who report work-related respiratory or ENT symptoms. A daily PEFr amplitude (measured as the highest daily value minus the lowest daily value) greater than 20% supports the diagnosis of asthma [54,87]. Several researchers have suggested that serial measurements of PEFr at the workplace and away from the workplace is an objective measure and an appropriate first step in establishing a causal relationship between work and lung function alteration, or asthma [62,65,88]. The Oasys quality criteria for a serial peak flow record is defined as being of adequate quality if it lasts at least 2.5 weeks, with at least 4 readings per day and 3 consecutive workdays in each work period. In this setting, the sensitivity and specificity of adequate records were respectively 78.1% and 91.8%, versus 63.6% and 83.3% for inadequate records [62]. While serial PEFrs have a number of advantages as a tool for diagnosing sensitizer-induced OA, they also have some limitations. They are effort dependent and require good cooperation from subjects being investigated. PEFrs may be incomplete or uninterpretable for a variety of reasons [89,90]. In case of doubt concerning the occupational character of the asthma, other examinations (IgE assays or Prick-tests) will be used for the diagnosis.

Some subjects had stopped to work in the sector they had been trained for. Excluding them might yield underestimation of the frequency of OA if some quit because they experienced untoward consequences of the exposures of interest. So, they remain in our study but only the symptoms during the 12 months prior to quitting are considered. However, for these subjects, serial measurements of PEFr cannot any more bring to light variability between measurements at the workplace in their initial job and away from the workplace. Only diurnal variability can be recorded. For such subjects who would present work-related respiratory symptoms (as defined in our study) associated with diurnal PEFr variability, dosage of specific IgE is used to assess the association between occupational exposure and symptoms. Positive cases are considered as "probable OA". This test is less relevant for hairdressers, in absence of a demonstrated underlying IgE mediated mechanism for persulphates [91]. Unfortunately, the University hospital requires that skin prick-tests be done in a medical environment, thus precluding their realization in the study setting. Because of these different limitations, hairdressers can be invited to ask their general physician to realize skin prick tests (commons allergens, persulfates, latex, and sericine) and to report their results.

Conclusions

This study may allow describing a latent period between inception of exposure and the rise of the prevalence of asthma symptoms and to compare this time pattern

according to the nature of exposure, an information that would be useful for the prevention of OA. Such a period would be suited to undertake screening campaigns of this emerging asthma at a stage when occupational hygiene measures and adapted therapeutic interventions, might be effective.

Abbreviations

OA: occupational asthma; ENT: Ear-Nose-Throat; FE_{NO}: fractional exhaled nitric oxide; CO: carbon oxide; IgE: immunoglobulin E; RADS: reactive airways dysfunction syndrome; HMW: high molecular weight; LMW: low molecular weight; IRR: incidence ratio rate; ONAP: observatoire national des asthmes professionnels; ABCD: asthme en boulangerie et coiffure débutant; SNP: single nucleotide polymorphism; PUFA: polyunsaturated fatty acids; FVC: forced vital capacity; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; V_{max}: maximal expiratory flows at various lung volumes; ATS: american thoracic society; ERS: european respiratory society; PEF: peak expiratory flow rate.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

TR carried out the epidemiologic study, drafted the manuscript and participates in the medical visits with VC and DSA for data collection; he will perform the statistical analysis. TR, DS, JLG, RMG participated in the design of the protocol. CP and DZN designed the study and drafted the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

The authors are grateful to the young workers who volunteer in this study and to their family for the recruitment preliminary step. They thank the directors and the administrative personnel of the 9 vocational training centres of Lorraine of Bar-Le-Duc, Forbach, Gérardmer, Epinal, Laxou, Metz, Nancy, Epinal, Thionville.

This study is supported by the following institutions: AFSSET (Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail), PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique), Conseil régional de Lorraine, Conseil Général de Meurthe et Moselle, Communauté Urbaine du Grand Nancy. Thomas Remen and Dovi-Stéphanie Acouetey are recipients of a doctoral scholarship from General Council of Lorraine.

Author Details

¹Institut National de la santé et de la Recherche Médicale U 954, School of Medicine, Nancy, France, ²University Medical School, Nancy, France and ³EHESP School of Public Health, Rennes, France

Received: 1 April 2010 Accepted: 26 April 2010
Published: 26 April 2010

References

- Bernstein JA: Occupational asthma. 'My job is making me sick!'. *Postgraduate medicine* 1992, **92**(3):109-112.
- Bernstein I, Chan-Yeung M, Malo J, Bernstein D: Definition and classification of asthma. In *Asthma in the Workplace* Inc. MD. New York; 1993:1-4.
- Ameille J, Pauli G, Calastrengr-Crinquand A, Vervloet D, Iwatsubo Y, Popin E, Bayeux-Dunglas MC, Kopferschmitt-Kubler MC: Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99: the ONAP programme. *Occupational and environmental medicine* 2003, **60**(2):136-141.
- Rosenman KD, Reilly MJ, Kalinowski DJ: A state-based surveillance system for work-related asthma. *Journal of Occupational and environmental medicine/American College of Occupational and Environmental Medicine* 1997, **39**(5):415-425.
- Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL: Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985, **88**(3):376-384.
- List of agents causing occupational asthma [http://www.asthme.csst.gc.ca/document/Info_Gen/AgencProf/Bernstein/BernsteinAng.htm]
- Malo JL, Chan-Yeung M: Occupational asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2001, **108**(3):317-328.
- Kopferschmitt-Kubler MC, Ameille J, Popin E, Calastrengr-Crinquand A, Vervloet D, Bayeux-Dunglas MC, Pauli G: Occupational asthma in France: a 1-yr report of the observatoire National de Asthmes Professionnels project. *Eur Respir J* 2002, **19**(1):84-89.
- Karjalainen A, Kurppa K, Virtanen S, Keskinen H, Nordman H: Incidence of occupational asthma by occupation and industry in Finland. *American journal of industrial medicine* 2000, **37**(5):451-458.
- Meredith S: Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989-90. *Journal of epidemiology and community health* 1993, **47**(6):459-463.
- Toren K: Self reported rate of occupational asthma in Sweden 1990-2. *Occupational and environmental medicine* 1996, **53**(11):757-761.
- Bena A, D'Errico A, Mirabelli D: A system for the active surveillance of occupational bronchial asthma: the results of 2 years of activity of the PRIOR program. *La Medicina del lavoro* 1999, **90**(4):556-571.
- Brisman J, Jarvholm B, Lillienberg L: Exposure-response relations for self reported asthma and rhinitis in bakers. *Occupational and environmental medicine* 2000, **57**(5):335-340.
- Gannon PF, Burge PS: The SHIELD scheme in the West Midlands Region, United Kingdom. Midland Thoracic Society Research Group. *British journal of industrial medicine* 1993, **50**(9):791-796.
- Leira HL, Bratt U, Slastad S: Notified cases of occupational asthma in Norway: exposure and consequences for health and income. *American journal of industrial medicine* 2005, **48**(5):359-364.
- Meyer JD, Holt DL, Cherry NM, McDonald JC: SWORD '98: surveillance of work-related and occupational respiratory disease in the UK. *Occupational medicine (Oxford, England)* 1999, **49**(8):485-489.
- Smith TA, Patton J: Health surveillance in milling, baking and other food manufacturing operations—five years' experience. *Occupational medicine (Oxford, England)* 1999, **49**(3):147-153.
- Bohadana A, Teculescu D: Asthme et rhinite d'origine professionnelle. INSERM; 2000:95.
- Chan-Yeung M, Malo JL: Occupational asthma. *The New England journal of medicine* 1995, **333**(2):107-112.
- Leira HL: Occupational asthma in Norway. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2008, **128**(23):2719-2721.
- Albin M, Rylander L, Mikoczy Z, Lillienberg L, Dahlman Hoglund A, Brisman J, Toren K, Meding B, Kronholm Diab K, Nielsen J: Incidence of asthma in female Swedish hairdressers. *Occupational and environmental medicine* 2002, **59**(2):119-123.
- Ameille J: Asthme professionnel: présentation du thème: incidence, étiologies, pronostic médical et social. *Arch Mal Prof* 2002, **63**(3-4):306-307.
- Newman Taylor A: Asthma and Work: The Colt Lecture, delivered at the Ninth International Symposium on Inhaled Particles, Cambridge, September 2001. *The Annals of occupational hygiene* 2002, **46**(7):563-574.
- Cullinan P, Cook A, Nieuwenhuijsen MJ, Sandiford C, Tee RD, Venables KM, McDonald JC, Newman Taylor AJ: Allergen and dust exposure as determinants of work-related symptoms and sensitization in a cohort of flour-exposed workers; a case-control analysis. *The Annals of occupational hygiene* 2001, **45**(2):97-103.
- Cullinan P, Harris JM, Newman Taylor AJ, Hole AM, Jones M, Barnes F, Jolliffe G: An outbreak of asthma in a modern detergent factory. *Lancet* 2000, **356**(9245):1899-1900.
- Gautrin D, Infante-Rivard C, Ghezzi H, Malo JL: Incidence and host determinants of probable occupational asthma in apprentices exposed to laboratory animals. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001, **163**(4):899-904.
- Merget R, Kulzer R, Dierkes-Globisch A, Breitstadt R, Gebler A, Kniffka A, Artelt S, Koenig HP, Alt F, Vormberg R, Baur X, Schultze-Weminghaus G: Exposure-effect relationship of platinum salt allergy in a catalyst production plant: conclusions from a 5-year prospective cohort study. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2000, **105**(2 Pt 1):364-370.
- Nieuwenhuijsen MJ, Heederik D, Doekes G, Venables KM, Newman Taylor AJ: Exposure-response relations of alpha-amylase sensitisation in British bakeries and flour mills. *Occupational and environmental medicine* 1999, **56**(3):197-201.
- Beghe B, Padoan M, Moss CT, Barton SJ, Holloway JW, Holgate ST, Howell WM, Mapp CE: Lack of association of HLA class I genes and TNF alpha-

- 308 polymorphism in toluene diisocyanate-induced asthma. *Allergy* 2004, **59**(1):61-64.
30. Horne C, Quintana PJ, Keown PA, Dimich-Ward H, Chan-Yeung M: **Distribution of DRB1 and DQB1 HLA class II alleles in occupational asthma due to western red cedar.** *Eur Respir J* 2000, **15**(5):911-914.
31. Jeal H, Draper A, Jones M, Harris J, Welsh K, Taylor AN, Cullinan P: **HLA associations with occupational sensitization to rat lipocalin allergens: a model for other animal allergies?** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2003, **111**(4):795-799.
32. Jones MG, Nielsen J, Welch J, Harris J, Welinder H, Bensryd I, Skerfving S, Welsh K, Venables KM, Taylor AN: **Association of HLA-DQ5 and HLA-DR1 with sensitization to organic acid anhydrides.** *Clin Exp Allergy* 2004, **34**(5):812-816.
33. Mapp CE, Beghe B, Balboni A, Zamorani G, Padoan M, Jovine L, Baricordi OR, Fabbri LM: **Association between HLA genes and susceptibility to toluene diisocyanate-induced asthma.** *Clin Exp Allergy* 2000, **30**(5):651-656.
34. Rihs HP, Chen Z, Rueff F, Cremer R, Raulf-Heimsoth M, Baur X, Moneret-Vautrin DA, Bruning T: **HLA-DQ8 and the HLA-DQ8-DR4 haplotype are positively associated with the hevein-specific IgE immune response in health care workers with latex allergy.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2002, **110**(3):507-514.
35. Wikman H, Piirila P, Rosenberg C, Luukkonen R, Kaaria K, Nordman H, Norppa H, Vainio H, Hirvonen A: **N-Acetyltransferase genotypes as modifiers of diisocyanate exposure-associated asthma risk.** *Pharmacogenetics* 2002, **12**(3):227-233.
36. Piirila P, Wikman H, Luukkonen R, Kaaria K, Rosenberg C, Nordman H, Norppa H, Vainio H, Hirvonen A: **Glutathione S-transferase genotypes and allergic responses to diisocyanate exposure.** *Pharmacogenetics* 2001, **11**(5):437-445.
37. Mapp CE, Fryer AA, De Marzo N, Pozzato V, Padoan M, Boschetto P, Strange RC, Hemmingsen A, Spiteri MA: **Glutathione S-transferase GSTP1 is a susceptibility gene for occupational asthma induced by isocyanates.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2002, **109**(5):867-872.
38. Demchuk E, Yucsey B, Johnson VJ, Andrew M, Weston A, Germolec DR, De Rosa CT, Luster MI: **A statistical model for assessing genetic susceptibility as a risk factor in multifactorial diseases: lessons from occupational asthma.** *Environmental health perspectives* 2007, **115**(2):231-234.
39. Gautrin D, Ghezzi H, Infante-Rivard C, Malo JL: **Host determinants for the development of allergy in apprentices exposed to laboratory animals.** *Eur Respir J* 2002, **19**(1):96-103.
40. Nieuwenhuijsen MJ, Putcha V, Gordon S, Heederik D, Venables KM, Cullinan P, Newman-Taylor AJ: **Exposure-response relations among laboratory animal workers exposed to rats.** *Occupational and environmental medicine* 2003, **60**(2):104-108.
41. Malo JL, Lemiere C, Desjardins A, Cartier A: **Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma.** *Eur Respir J* 1997, **10**(7):1513-1515.
42. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H: **Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys.** *Lancet* 2006, **368**(9537):733-743.
43. McKeever TM, Britton J: **Diet and asthma.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004, **170**(7):725-729.
44. Okoko BJ, Burney PG, Newson RB, Potts JF, Shaheen SO: **Childhood asthma and fruit consumption.** *Eur Respir J* 2007, **29**(6):1161-1168.
45. Shaheen SO, Sterne JA, Thompson RL, Songhurst CE, Margetts BM, Burney PG: **Dietary antioxidants and asthma in adults: population-based case-control study.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001, **164**(10 Pt 1):1823-1828.
46. Romieu I, Trenga C: **Diet and obstructive lung diseases.** *Epidemiologic reviews* 2001, **23**(2):268-287.
47. Gueant JL, Anello G, Bosco P, Gueant-Rodriguez RM, Romano A, Barone C, Gerard P, Romano C: **Homocysteine and related genetic polymorphisms in Down's syndrome IQ.** *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2005, **76**(5):706-709.
48. Gueant-Rodriguez RM, Juilliere Y, Nippert M, Abdellmoutaleb I, Herbeth B, Aliot E, Danchin N, Gueant JL: **Left ventricular systolic dysfunction is an independent predictor of homocysteine in angiographically documented patients with or without coronary artery lesions.** *J Thromb Haemost* 2007, **5**(6):1209-1216.
49. Husemoen LL, Toft U, Fengler M, Jorgensen T, Johansen N, Linneberg A: **The association between atopy and factors influencing folate metabolism: is low folate status causally related to the development of atopy?** *International journal of epidemiology* 2006, **35**(4):954-961.
50. Mounier-Geyssant E, Barthelemy JF, 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.
51. Mounier-Geyssant E, Oury V, Mouchot L, Paris C, Zmirou-Navier D: **Exposure of hairdressing apprentices to airborne hazardous substances.** *Environ Health* 2006, **5**:23.
52. Tossa P, Bohadana A, Demange V, Wild P, Michaely JP, Hannhart B, Paris C, Zmirou-Navier D: **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.
53. **Standardization of Spirometry, 1994 Update.** American Thoracic Society. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995, **152**(3):1107-1136.
54. **Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2009** [<http://www.ginasthma.com/>]
55. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Grinten CPM van der, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J: **Interpretative strategies for lung function tests.** *Eur Respir J* 2005, **26**(5):948-968.
56. Cote J, Kennedy S, Chan-Yeung M: **Quantitative versus qualitative analysis of peak expiratory flow in occupational asthma.** *Thorax* 1993, **48**(1):48-51.
57. Calder PC: **n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases.** *The American journal of clinical nutrition* 2006, **83**(6 Suppl):1505S-1519S.
58. Bollander-Gouaille C: **Focus on Homocysteine and the Vitamins involved in its metabolism** 2nd edition. Paris: Springer-Verlag; 2002.
59. Moffatt MF, Cookson WO: **Tumour necrosis factor haplotypes and asthma.** *Human molecular genetics* 1997, **6**(4):551-554.
60. Bidwell J, Keen L, Gallagher G, Kimberly R, Huizinga T, McDermott MF, Oksenberg J, McNicholl J, Pociot F, Hardt C, D'Alfonso S: **Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases.** *Genes and immunity* 1999, **1**(1):3-19.
61. Velden PA van den, Reitsma PH: **Amino acid dimorphism in IL1A is detectable by PCR amplification.** *Human molecular genetics* 1993, **2**(10):1753.
62. Anees W, Gannon PF, Huggins V, Pantin CF, Burge PS: **Effect of peak expiratory flow data quantity on diagnostic sensitivity and specificity in occupational asthma.** *Eur Respir J* 2004, **23**(5):730-734.
63. Perrin B, Lagier F, L'Archeveque J, Cartier A, Boulet LP, Cote J, Malo JL: **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):40-48.
64. Tarlo SM, Liss GM: **Occupational asthma: an approach to diagnosis and management.** *Cmaj* 2003, **168**(7):867-871.
65. Burge PS, Pantin CF, Newton DT, Gannon PF, Bright P, Belcher J, McCoach J, Baldwin DR, Burge CB: **Development of an expert system for the interpretation of serial peak expiratory flow measurements in the diagnosis of occupational asthma.** Midlands Thoracic Society Research Group. *Occupational and environmental medicine* 1999, **56**(11):758-764.
66. Jacobs JH, Meijster T, Meijer E, Suarathana E, Heederik D: **Wheat allergen exposure and the prevalence of work-related sensitization and allergy in bakery workers.** *Allergy* 2008, **63**(12):1597-1604.
67. Gautrin D, Ghezzi H, Infante-Rivard C, Magnan M, L'Archeveque J, Suarathana E, Malo JL: **Long-term outcomes in a prospective cohort of apprentices exposed to high-molecular-weight agents.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008, **177**(8):871-879.
68. Gautrin D, Ghezzi H, Infante-Rivard C, Malo JL: **Incidence and determinants of IgE-mediated sensitization in apprentices. A prospective study.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000, **162**(4 Pt 1):1222-1228.
69. Houbia R, Heederik DJ, Doekes G, van Run PE: **Exposure-sensitization relationship for alpha-amylase allergens in the baking industry.**

- American journal of respiratory and critical care medicine* 1996, **154**(1):130-136.
70. Tiikkainen U, Louhelainen K, Nordman H: **Flour dust.** In *The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals* Nordic Council of Ministers. Arbete och Halsa; 1996:27.
 71. Akpinar-Elci M, Cimrin AH, Elci OC: **Prevalence and risk factors of occupational asthma among hairdressers in Turkey.** *Journal of occupational and environmental medicine/American College of Occupational and Environmental Medicine* 2002, **44**(6):585-590.
 72. Iwatsubo Y, Matrat M, Brochard P, Ameille J, Choudat D, Conso F, Coulondre D, Garnier R, Hubert C, Lauzier F, Romano MC, Pairon JC: **Healthy worker effect and changes in respiratory symptoms and lung function in hairdressing apprentices.** *Occupational and environmental medicine* 2003, **60**(11):831-840.
 73. Devereux G, Seaton A: **Diet as a risk factor for atopy and asthma.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2005, **115**(6):1109-1117.
 74. Mickleborough TD, Lindley MR, Ionescu AA, Fly AD: **Protective effect of fish oil supplementation on exercise-induced bronchoconstriction in asthma.** *Chest* 2006, **129**(1):39-49.
 75. Patel BD, Welch AA, Bingham SA, Luben RN, Day NE, Khaw KT, Lomas DA, Wareham NJ: **Dietary antioxidants and asthma in adults.** *Thorax* 2006, **61**(5):388-393.
 76. Gilliland FD, Berhane KT, Li YF, Gauderman WJ, McConnell R, Peters J: **Children's lung function and antioxidant vitamin, fruit, juice, and vegetable intake.** *American journal of epidemiology* 2003, **158**(6):576-584.
 77. Hu G, Cassano PA: **Antioxidant nutrients and pulmonary function: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III).** *American journal of epidemiology* 2000, **151**(10):975-981.
 78. Butland BK, Fehily AM, Elwood PC: **Diet, lung function, and lung function decline in a cohort of 2512 middle aged men.** *Thorax* 2000, **55**(2):102-108.
 79. Schunemann HJ, Grant BJ, Freudenheim JL, Muti P, Browne RW, Drake JA, Klocke RA, Trevisan M: **The relation of serum levels of antioxidant vitamins C and E, retinol and carotenoids with pulmonary function in the general population.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001, **163**(5):1246-1255.
 80. Fogarty A, Lewis S, Weiss S, Britton J: **Dietary vitamin E, IgE concentrations, and atopy.** *Lancet* 2000, **356**(9241):1573-1574.
 81. Hijazi N, Abalkhail B, Seaton A: **Diet and childhood asthma in a society in transition: a study in urban and rural Saudi Arabia.** *Thorax* 2000, **55**(9):775-779.
 82. Schneider AP, Stein RT, Fritscher CC: **The role of breastfeeding, diet and nutritional status in the development of asthma and atopy.** *J Bras Pneumol* 2007, **33**(4):454-462.
 83. Mapp CE: **What is the role of genetics in occupational asthma?** *Eur Respir J* 2009, **33**(3):459-460.
 84. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP: **International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care.** *Prim Care Respir J* 2006, **15**(1):20-34.
 85. Malo JL, Ghezzo H, L'Archeveque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A: **Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma?** *The American review of respiratory disease* 1991, **143**(3):528-532.
 86. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, Blanc PD, Brooks SM, Cowl CT, Daroowalla F, Harber P, Lemiere C, Liss GM, Pacheco KA, Redlich CA, Rowe B, Heitzer J: **Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement.** *Chest* 2008, **134**(3 Suppl):1S-41S.
 87. Hetzel MR, Clark TJ: **Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate.** *Thorax* 1980, **35**(10):732-738.
 88. Hayati F, Maghsoodloo S, DeVivo MJ, Thomas RE, Lemiere C: **Quality control chart method for analyzing PEF variability in occupational asthma.** *American journal of industrial medicine* 2008, **51**(3):223-228.
 89. Henneberger PK, Stanbury MJ, Trimbath LS, Kipen HM: **The use of portable peak flowmeters in the surveillance of occupational asthma.** *Chest* 1991, **100**(6):1515-1521.
 90. Tarlo SM, Broder I: **Outcome of assessments for occupational asthma.** *Chest* 1991, **100**(2):329-335.
 91. Moscato G, Pignatti P, Yacoub MR, Romano C, Spezia S, Perfetti L: **Occupational asthma and occupational rhinitis in hairdressers.** *Chest* 2005, **128**(5):3590-3598.

Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:
<http://www.biomedcentral.com/1471-2458/10/206/prepub>

doi: 10.1186/1471-2458-10-206

Cite this article as: Rémen et al., Early incidence of occupational asthma among young bakers, pastry-makers and hairdressers: design of a retrospective cohort study *BMC Public Health* 2010, **10**:206

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Résultats :
Etude de cohorte

I. Description de la population d'étude et du taux de participation.

I.1. Identification de la population source via les CFA

Les Directeurs des 10 CFA sollicités pour cette étude acceptèrent de collaborer à notre étude. Cependant, le CFA Henri Nominé de Sarreguemines ne fut pas en mesure d'identifier les anciens apprentis diplômés en 2001 dans leur établissement, leurs archives n'étant pas conservées au-delà de quelques années. Ce CFA ne dispensant des formations que pour les filières 'non exposées', il ne fut pas retenu pour la suite de l'étude (rappel : seuls les jeunes travailleurs diplômés en 2001 furent considérés pour les secteurs des métiers de bouche et de la vente, l'objectif étant d'avoir plus de chances de trouver d'éventuels cas d'asthme professionnels dans ces filières n'étant pas considérées comme « à risque »). Le tableau 5 présente une description des effectifs disponibles pour chaque CFA retenu pour l'étude.

Tableau 5 : Effectifs disponibles auprès des CFA participants stratifiés par année d'obtention du diplôme et par filière
(BP = Boulangerie-Pâtisserie – CF = Coiffure – Autres = Métiers de Bouche ou Vente)

	Année d'obtention du diplôme												
	2001			2002		2003		2004		2005		2006	
CFA (Ville)	BP	CF	Autres	BP	CF	BP	CF	BP	CF	BP	CF	BP	CF
Camille Weiss	22	-	-	43	11	40	7	37	12	39	9	50	21
CEPAL	45	47	21	51	36	75	42	87	47	85	90	119	70
CFA de la Restauration	-	-	84	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ecole Pratique des Métiers	35	28	2	26	14	39	27	28	13	27	26	34	11
Ernest Meyer	44	13	20	45	26	45	29	25	28	62	48	50	50
CFA Hôtelier	-	-	66	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Louis Prioux	28	15	111	20	18	31	7	34	20	35	13	29	24
LP Labroise	16	-	56	9	-	15	-	17	-	17	-	10	-
Pôle des Métiers	37	35	49	37	38	71	41	66	44	75	49	75	82
Total :	227	138	409	231	143	316	153	294	164	340	235	367	258

Au total, 3 275 sujets constituèrent notre population source.

I.2. Sollicitation des représentants légaux

Avec notre soutien logistique, un courrier fut adressé par l'intermédiaire de chaque CFA aux représentants légaux des apprentis identifiés lors de l'étape précédente. Ce courrier fut suivi de 2 relances afin de maximiser le taux de réponse. En cas de changement d'adresse des représentants légaux, une recherche fut effectuée pour tenter de retrouver leur adresse actuelle.

Après ces relances, 656 coupons complétés nous furent transmis soit un taux de réponse de 20%. Afin de compléter cet effectif, du personnel qualifié fut mis à disposition des CFA afin de constituer une plateforme d'appel. L'objectif de cette plateforme était de contacter les non répondants et de récupérer directement, auprès d'eux, l'information. Cette étape nous permet de passer de 656 CU (Contacts Utiles) à 2 282 CU soit un taux de participation de 70% des représentants légaux à l'issue de cette étape.

I.3. Recrutement des volontaires

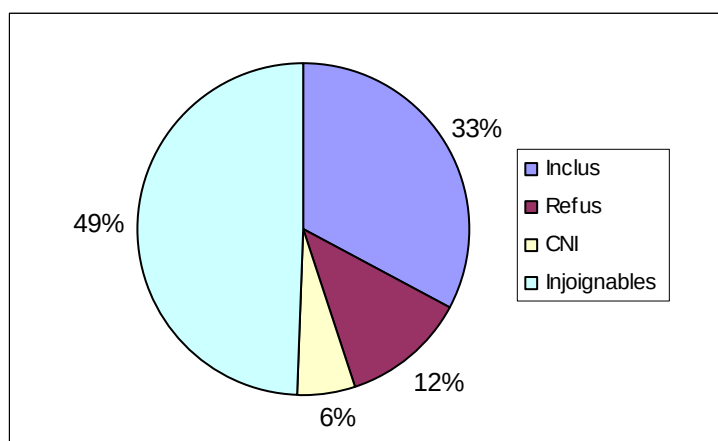
I.3.1 Phase initiale de recrutement

Lors de cette première phase du recrutement, 500 jeunes furent sollicités par téléphone pour la réalisation de la visite médicale. Après avoir vérifié auprès d'eux les critères d'inclusion et de non inclusion (cf. Chapitre 2 – I.2.2.b), 176 (35%) acceptèrent de réaliser la visite.

I.3.2 Recrutement des volontaires : phase de repérage

Lors de cette 2^{ème} phase d'inclusion, tous les sujets furent contactés par téléphone pour compléter un questionnaire médical. Les résultats de cette phase de repérage sont présentés en figure 6.

Figure 6 : Résultats de la phase de repérage (sur 2106 CU).



CNI = critère de non inclusion

690 sujets (33% des CU pour cette étape) furent inclus (questionnaire médical téléphonique complété) dans l'étude après vérification des critères d'inclusion et de non inclusion.

I.4. Population de l'étude

En regroupant les 2 phases d'inclusions, 866 sujets furent volontaires pour l'étude soit 26% de la population cible et 38% des CU. Le descriptif de cette population est présenté dans le

tableau 6. Parmi les autres contacts utiles, 256 (11%) sujets refusèrent de compléter le questionnaire téléphonique ; 102 (4%) furent exclu du fait d'un asthme préexistant (avant l'entrée en apprentissage) et 1 098 (48%) furent injoignables en dépit de nombreuses tentatives d'appel.

Tableau 6 : Caractéristiques sociodémographique des volontaires de l'étude ABCD

	N	Age Moyen (en années) [ET]	Durée de travail [▲] (en années) [ET]	Fumeurs (en %)	Femmes (en %)	Abandon [†] (en %)
BP	455	24,6 [2,9]	5,7 [2,6]	51,7	8,1	35,2
CF	313	25,8 [3,1]	7,1 [2,6]	49,8	94,3	18,9
Autres	98	26,8 [1,5]	7,4 [2,8]	61,2	44,9	31,6
Tous	866	25,3 [2,9]	6,4 [2,7]	52,1	43,4	28,9

[▲] Dans le secteur dans lequel le jeune travailleur a été diplômé (avec prise en compte des périodes de stage au cours de l'apprentissage)

[†] Du secteur dans lequel le jeune travailleur a été diplômé

Sur la base de la population cible de l'étude (N=3275), des comparaisons furent réalisées entre répondants (questionnaire téléphonique complété) et non répondants sur les variables disponibles :

- le secteur d'activité (p=0,14 ; les coiffeurs étant plus représentés chez les répondants) ;
- le genre (p=0,10 ; davantage de femmes chez les répondants, ce qui est en lien avec le secteur d'activité) ;
- l'année d'obtention du diplôme (p=0,04) : les répondants ayant obtenu leur diplôme plus précocement (38%; 26% et 36% contre 34%; 29% et 37% pour un diplôme obtenu respectivement en 2001-2 ; 2003-4 et 2005-6).

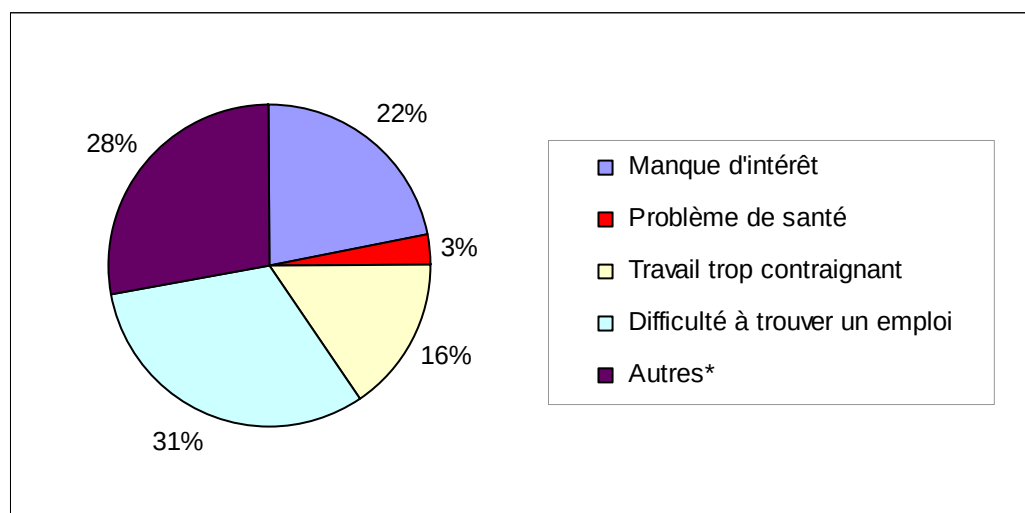
Concernant les 256 sujets refusant de compléter le questionnaire médical téléphonique, la comparaison de ces mêmes caractéristiques avec celles des répondants ne fit pas ressortir de différence (secteur : p=0,50 ; genre : p=0,87 ; année d'obtention du diplôme : p=0,91). Sur ces 256 refus, 74 acceptèrent tout de même de fournir quelques informations basiques permettant des comparaisons plus complètes avec les répondants (tableau 7). Parmi ces 74 sujets, 32 (43%) avaient abandonné le secteur dans lequel ils avaient été diplômés. Les raisons principales de cet abandon sont présentées en figure 7. Un seul de ces 32 sujets a évoqué un problème de santé (le motif exact n'ayant pas été communiqué).

Tableau 7 : Comparaison des caractéristiques principales entre sujets répondants et refusant le questionnaire téléphonique (chez lesquels des informations basiques furent recueillies)

		Répondants	Refus (informations basiques)	p
		N=690	N=74	
Secteur	BP	370 (54%)	37 (50%)	0,24
	CF	237 (34%)	23 (31%)	
	MdB ou V	83 (12%)	14 (19%)	
Année d'obtention du diplôme	2001-2002	265 (38%)	32 (43%)	0,51
	2003-2004	179 (26%)	20 (27%)	
	2005-2006	246 (36%)	22 (30%)	
Genre	Femmes	285 (41%)	35 (47%)	0.32
Abandon de la filière		224 (32%)	32 (43%)	0.06
Difficultés respiratoires avec sifflements au travail		31 (4%)	3 (4%)	1.00 [†]
Asthme au travail		21 (3%)	1 (1%)	0,71 [†]

[†] Test exact de Fisher

Figure 7 : Motifs d'abandon principaux chez les sujets refusant de participer (N=32).



* Autres : Rémunération insuffisante (2) – Mauvaises conditions de travail (2) – Licenciement économique (1) – Mère au foyer (1) – Non renseigné (3)

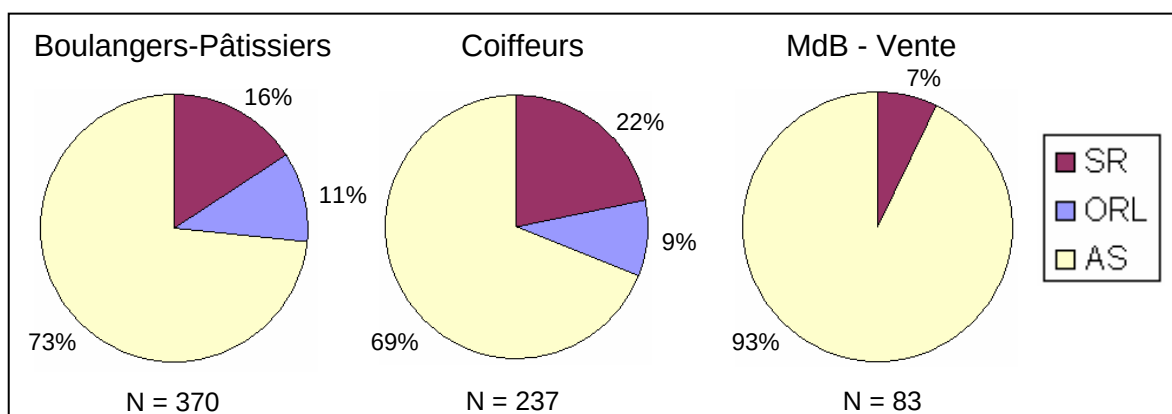
II. Phase de repérage

Les sujets ayant complété le questionnaire médical téléphonique (n=690) furent classés dans l'une des 3 catégories prédéfinies : SR (+/- ORL) ; ORL ou AS (cf. figure 8).

Sur ces 690 sujets, 177 (26%) furent considérés comme « AP présumé » et se virent offrir une visite médicale que 81 (46%) acceptèrent. Il ne fut pas mis en évidence de différence

significative entre les sujets acceptant la visite et ceux la refusant parmi les sujets considérés comme 'AP présumé' en regard de leur secteur d'activité ($p=0,86$), leur durée d'exposition ($p=0,61$), leur tabagisme actif ($p=0,12$) et de l'abandon de leur secteur ($p=0,86$). En revanche, les sujets qui acceptèrent la visite étaient en moyenne plus âgés que ceux qui la refusèrent ($p=0,05$).

Figure 8 : Classement des sujets après administration du questionnaire médical téléphonique selon les symptômes déclarés (par secteur d'activité).



III. Visites médicales

Au total, 282 visites médicales furent réalisées (176 lors de la première phase d'inclusion et 106 lors de la seconde). Les caractéristiques principales des sujets ayant participé aux visites (ainsi que celle des sujets non visités) sont résumées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Caractéristiques sociodémographique des volontaires pour la visite médicale et comparaisons avec les sujets non visités

	N	Age Moyen (en années) [ET]	Durée de travail [▲] (en années) [ET]	Fumeurs (en %)	Femmes (en %)	Abandon [†] (en %)
BP visités	148	24,6 [2,9]	6,3 [2,4]	50,7	9,5	18,2
BP non visités	307	24,6 [3,0]	5,4 [2,7]	52,1	7,5	43,3
CF	114	25,5 [2,6]	7,0 [2,3]	45,6	97,4	14,9
CF non visités	199	25,9 [3,1]	7,2 [2,7]	52,3	92,5	21,2
MdB/V	20	27,0 [1,4]	6,5 [2,6]	70,0	55,0	35,0
MdB/V non visités	78	26,8 [1,5]	7,6 [2,8]	59,9	42,3	30,8
Visités	282	25,1 [2,8]	6,6 [2,4]	50,0	48,2	18,1
Non visités	584	25,3 [3,0]	6,3 [2,9]	53,1	41,1	34,1

[▲] Dans le secteur dans lequel le jeune travailleur a été diplômé (avec prise en compte des périodes de stage au cours de l'apprentissage)

[†] Du secteur dans lequel le jeune travailleur a été diplômé

Lorsque les secteurs furent analysés séparément, un taux d'abandon supérieur fut mis en évidence chez les boulangers-pâtisseries non visités en comparaison avec ceux qui réalisèrent la visite.

Au terme des investigations, les sujets furent classés à l'aide de l'arbre décisionnel présenté en figure 4 et 5, répartissant les 282 sujets en 14 AP confirmé - 17 AP probable - 18 AP possible - 16 indéterminés et 214 non cas (cf. annexe 17). Respectivement 11%, 22% et 37% des sujets qui avaient déclaré des symptômes lors de l'interview téléphonique furent diagnostiqués comme AP au terme de la visite, selon nos 3 définitions.

IV. Estimation du nombre de cas d'AP pour la population d'étude

IV.1. Extrapolation des résultats des visites aux sujets non visités

A partir des données issues des 106 sujets qui ont réalisé l'interview téléphonique et la visite, des valeurs prédictives furent calculées pour chaque secteur considéré et pour chacune des catégories de symptômes prédéfinies (cf. Chapitre 3. II.7.4). Les valeurs obtenues sont reportées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Valeurs prédictives des symptômes pour le statut d'asthme professionnel (par secteur)

		Valeur prédictive positive			Valeur prédictive négative
		SR évocateurs d'asthme rythmés par le travail	SR évocateurs d'asthme non rythmés par le travail	Symptômes ORL rythmés par le travail	Absence de ces symptômes
Boulangers-Pâtisseries (N=63)	APc	25,0%	12,5%	0,0%	100,0%
	APcp	45,8%	25,0%	7,7%	93,0%
	APcpp	62,5%	37,5%	7,7%	85,7%
Coiffeurs (N=38)	APc	6,7%	10,0%	0,0%	100,0%
	APcp	6,7%	10,0%	0,0%	100,0%
	APcpp	40,0%	40,0%	0,0%	100,0%
Vente et métiers de bouche (N=6)	APc		0,0%		100,0%
	APcp		0,0%		100,0%
	APcpp		0,0%		100,0%

SR = symptômes respiratoires

APc : AP confirmé – APcp : AP confirmé ou probable – APcpp : AP confirmé, probable ou possible

Du fait d'effectifs insuffisants, il ne fut pas possible de calculer les valeurs prédictives selon le groupe d'ancienneté (Q1 à Q4), et les mêmes valeurs prédictives furent appliquées à l'ensemble des sujets d'une même filière.

Les sujets de l'étude n'ayant pas réalisé la visite furent répartis (i) par filière, (ii) par durée d'exposition (Q1 à Q4) et (iii) par catégorie de symptômes. A ces effectifs (sauf par ancienneté) furent appliqués les différentes valeurs prédictives correspondantes afin d'obtenir un nombre de cas d'AP estimé pour chaque sous-groupe.

IV.2. Le cas des sujets 'indéterminés'

Pour 16 sujets vus en visite, le statut vis-à-vis de l'AP fut considéré comme 'indéterminé'. En effet, chez ces sujets, il ne fut pas possible de confirmer la présence d'un asthme par les tests objectifs et ce pour plusieurs raisons :

- variabilité diurne non évaluable
- contre-indications à la réalisation du test de réversibilité ou test négatif avec absence d'exposition professionnelle depuis plus de 15 jours

Ne pas considérer ces sujets comme AP potentiels aurait eu pour conséquence de sous-estimer l'incidence de l'AP. Les considérer tous comme asthmatiques aurait eu l'effet inverse. Une méthode alternative, comparable à celle utilisée pour les sujets non visités, fut préférée (*cf. méthodologie de l'étude ABCD – II.7.4*).

IV.3. Nombre de cas d'AP estimé pour la population d'étude

Par addition du nombre de cas d'AP (i) identifiés grâce à la visite ; (ii) estimé chez les sujets non visités et (iii) estimé chez les sujets 'indéterminés', un nombre total de cas d'AP fut estimé pour l'ensemble de la population de notre étude (N=866).

V. Incidence précoce de l'asthme professionnel

Cette section des résultats a fait l'objet d'un article intitulé « **Atopy does not accelerate incidence of occupational asthma in the bakery, pastry and hairdressing sectors** » soumis à *Clinical & Experimental Allergy*.

Atopy does not accelerate incidence of occupational asthma in the bakery, pastry and hairdressing sectors

Thomas Rémen* ^{1,2}, Dovi-Stéphanie Acouetey ^{1,2}, Christophe Paris ^{1,2}, Bernard Hannhart ¹, Mathias Poussel ³, Bruno Chenuel ³, Annick Barbaud ² and Denis Zmirou-Navier ^{1,2,4}.

* corresponding author

¹ Institut National de la santé et de la Recherche Médicale U954, School of Medicine, Vandœuvre-lès-Nancy, France

² University Medical School, Vandœuvre-lès-Nancy, France

³ Department of Pulmonary Function Testing and Exercise Test, CHU of Nancy, Brabois Adults Hospital, Vandœuvre-lès-Nancy, France

⁴ EHESP School of Public Health, Rennes, France

Email addresses:

TR: thomas.remen@nancy.inserm.fr

DSA: dovi-stephanie.acouetey@nancy.inserm.fr

CP: christophe.paris@nancy.inserm.fr

BH: bernard.hannhart@nancy.inserm.fr

PM: m.poussel@chu-nancy.fr

BC: b.chenuel@chu-nancy.fr

AB: a.barbaud@chu-nancy.fr

DZN: denis.zmirou@nancy.inserm.fr

Corresponding author:

Thomas REMEN

Postal adress : INSERM U954 – Faculté de Médecine – Bâtiment E – 2^{ème} étage – 9 avenue de la forêt de Haye – 54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY – France

Telephone : + 33 (0)3.83.68.39.12 – Fax : + 33 (0)3.83.68.39.19

Keywords: epidemiology, occupational disease

Abstract:

Background. Sensitization and occupational asthma (OA) are most likely to develop in the very first years of exposure, but little is known about the role of atopy with this early incidence.

Objective. This study aims to describe the early incidence of occupational asthma (OA) among bakery, pastry and hairdressing young workers, in contrast with unexposed occupations (sale and food sectors) and to explore the role of atopy.

Methods. Following a retrospective follow-up design, subjects were invited to undergo telephone interviews. Those who declared work-related respiratory or rhinitis symptoms and a sample of controls were proposed a medical visit for OA investigations. Data from interviews and from medical visits were used to estimate incidence for OA according to increasing exposure durations (up to 16 years). Atopy was screened by using Phadiatop™ test.

Results. 866 subjects were interviewed (mean age: 25.3 years, 43.8% females), among which 282 underwent a medical visit. Global estimated incidence rates of 'confirmed or probable' OA during the first 16 years of exposure were high in bakers and pastry makers (2.63 per 100 person.years) and in hairdressers (0.58 per 100 person.years), particularly in the first years of exposure. Atopy is a strong risk factor for incidence among bakers and pastry makers but, irrespective of the occupational sector, does not influence the timing of OA symptoms (RR for early occurrence – first quartile of exposure duration – versus later on: 1.04 [95% CI 0.76-1.42]).

Conclusions & Clinical Relevance. Occupational asthma symptoms occur soon after inception of exposure. Our results suggest that atopy does not precipitate the occurrence of symptoms in two different allergen exposure settings. Early screening of OA is warranted by the end of apprenticeship in these at risk occupations.

Introduction

Occupational asthma (OA) is defined as asthma caused by exposure to an agent encountered in the work environment [1]. Disparities in OA prevalence exist across activity sectors. In most Western Europe countries, bakers are among occupations with the highest risk of OA [2-8]. The main agents that cause occupational asthma in this sector are cereal flours (wheat, rye and barley) and enzymes. Other sectors also experience a high risk of OA as painters (especially in the car manufacturing industry), hairdressers, chemical process workers or health care workers. In France, hairdressing ranks third among occupations with the highest risk of occupational asthma and first among females [2]. Hairdressers are exposed to several reactive agents when performing techniques (perm, hair dye or hair bleached) with potentially irritant and sensitizing effects on the airways and on the skin.

Most epidemiological studies on OA have been cross-sectional, a design that is subject to the “healthy worker effect” and, hence, to underestimation of OA incidence [9]. Numerous authors have studied OA incidence among bakers during the last twenty years, yielding incidence rates ranging from 0.334 to 4.44 cases per 1.000 person-years [2-4, 6-8, 10-12]. Among hairdressers, data are scarcer. OA incidence varies from 0.081 to 0.37 cases per 1.000 person-years [2-4, 6, 8, 10]. These figures were mainly derived from surveillance system or registers.

However, these figures are hardly comparable due in part to differences in terms of methodology and lack of consensus about definitions, diagnosis criteria or occupational settings.

Few authors explored the early natural history of OA. Studies on time before onset of symptoms are recent and seminal papers were published on apprentices in at risk activities like bakery, dental hygiene or laboratory animals sectors [13-15]. These studies described risk factors of occupational sensitization, including characteristics of occupational exposure, host and environmental factors. Among them, atopy is known to be a risk factor of OA, particularly in bakers and more generally in high molecular weight (HMW) allergen exposure

environments [16]. As a result, the hypothesis that atopy is a risk factor of an earlier incidence of OA, at least in sectors where HMW allergens are present, is plausible.

With this in mind, we set the ABCD study (French acronym for early asthma in bakery and hairdressing) which seeks to explore the early incidence of OA during the first years of activity of young workers in at risk occupations, with a special attention on the role of atopy.

Method

The details of our study design have been presented elsewhere [17]. ABCD is a retrospective follow-up study. Our source population comprises exposed (bakers, pastry-makers and hairdressers) and non exposed subjects (sales and food sectors: butcher, pork butcher, caterer, cook job...) used as reference group, who graduated between 2001 and 2006 (2001 for the reference group) from nine vocational schools in the Lorraine region, North-Eastern France.

Subjects were invited by nurses to complete a medical questionnaire by phone. This phone interview allowed classifying subjects into three categories, according to whether they declared (i) work-related respiratory symptoms or (ii) isolated work-related rhinitis symptoms - that had appeared after inception of exposure - ; or (iii) absence of work-related symptoms [17]. All subjects defined as "putative" OA cases (two first categories) and a random sample of all others (composed so as to represent the baseline study population for year of graduation, vocational school and occupational sector) were proposed a medical visit at home which included notably a clinical examination and interview, spirometry, blood sampling and peak-flow-monitoring.

The research program was authorized by the Nancy University Hospital ethics committee and written consents were obtained from all young workers.

Diagnosis of occupational asthma after the medical visits and OA timing

The diagnosis of OA encompasses two aspects: (i) diagnosis of asthma, and (ii) evidence of a temporal relationship between the occurrence of symptoms and occupation. The clinical history was explored with the EGEA questionnaire [18], while the time sequence of

symptoms with work was assessed using items derived from other dedicated questionnaires [19, 20]. Each subject who performed the medical visit was classified according to a decisional tree for the definition of OA (figure 1) into one of four categories: (i) **confirmed OA**; (ii) **probable OA**; (iii) **possible OA** and (iv) **absence of OA**. This classification was obtained (see online supplement for precisions) on the basis of (i) the clinical definition of asthma proposed by the International Primary Care Respiratory Group [21], (ii) recording of peak-flow expiratory curves for three weeks, (iii) a spirometry with bronchodilator testing (short acting β -2 agonists), and finally (iv) work-related specific IgE assays when available. A fifth category corresponded to subjects for whom OA diagnosis was **indeterminate**, when PEF monitoring was not exploitable and reversibility test was either not feasible (contra-indication) or not usable (no occupational exposure during the 15 days prior to the visit) [22]. All the criteria were compared to a decisional tree and the classification was validated by expert judgement (CP). The date retained for the incidence of 'confirmed or 'probable 'OA corresponds to the first occurrence of the work-related respiratory symptoms.

Calculation of effective exposure duration entailed reconstruction of the occupational history of each subject since inception of apprenticeship (duration of apprenticeship, diplomas obtained, hiring date, cumulative length of unemployment, date of sector dropout and date of administration of the phone questionnaire). This effective exposure duration corresponds to the cumulative periods of exposure since engaging in apprenticeship (excluding classroom periods during apprenticeship or periods of inactivity) until the date of the telephone interview. Hence, by construction, one year exposure duration encompasses more than one calendar year.

Assessment of OA prevalence and incidence in the whole study population

Following the degree of evidence about OA (figure 1), three definitions were computed: (i) 'confirmed' **OA** (**OAc**) only, (ii) '**confirmed or probable**' **OA** (**OAc_p**) and (iii) '**confirmed, probable or possible**' **OA** (**OAc_{pp}**). The data on OA stemming from medical visits were extrapolated to the whole population, including to subjects who answered the telephone

questionnaires without attending the visits. For this, the positive predictive values of each category of symptoms retrieved from these questionnaires (work-related respiratory symptoms suggestive of asthma – respiratory symptoms suggestive of asthma not related to work and work-related ENT symptoms) and the negative predictive value (absence of these symptoms) were assessed among those who also attended the medical visits (n=282) for each occupational sector and for **OAc**, **OAc_p** and **OAc_{pp}** estimates, respectively. Results will be presented hereafter for **OAc_p** cases. The other categories are exposed in on-line supplementary files and differences across the 3 categories are stated in the discussion, when relevant.

Atopy

Specific IgE analysis was used to categorize subjects as atopic or not, based on the Phadiatop™ test (Phadia, Sweden). This test screens an IgE-dependant allergy with a median sensitivity of 96% (ranging from 70% to 100% across studies) and a median specificity of 95% (77% to 100%) according to a meta-analysis on a general adult population [23]. The Phadiatop™ test includes mite, pollen, mould, and animal dander allergens, but the exact allergen composition is not issued by the company [23].

Statistical analysis

Because we excluded all subjects who declared asthma before apprenticeship, the prevalence of OA at a given point in time is also the cumulative incidence. Overall cumulative incidence was assessed separately among the three occupational sectors. We subdivided our study population (N=866) into groups of increasing seniority by using the quartiles of the exposure duration distribution (Q1 to Q4). Incidence rates were then computed over the successive cumulative quartiles and expressed as number of cases per person.year (p-y). A global incidence rate by occupational sector was also calculated over all subjects, irrespective of their exposure duration, to allow comparisons with others studies. Incidence was appreciated among atopic subjects and non-atopic subjects who performed the visit according to occupation.

The data were analysed using SAS 9.2. Results of the descriptive and bivariate analyses were presented as mean (SD) and proportions.

Results

Study population

The students' logs of the 9 vocational schools provided information on 3 275 apprentices who graduated between 2001 and 2006. Contact details on 2 282 (70%) subjects were obtained through the parents. Of these 2 282 subjects, 866 (38%) answered the telephone interview and were included in our study. A summary flow chart is presented in the online supplement.

The main characteristics of these subjects are presented in Table 1. Additional information is available in the on-line supplementary file, allowing to compare participants and non participants, and among them those who refused the phone interview.

Medical visits and telephone interviews

Among the 866 subjects included in our study, 258 (30%) presented respiratory or rhinitis symptoms related to work and were offered a medical visit, among which 162 (63%) accepted. Among the putative OA cases, no difference was shown between subjects who performed the visit and those who declined, regarding the occupational sector ($p=0.88$), work seniority (6.94 [2.47] vs 6.37 [2.69], $p=0.88$) and sector dropout (25.6% vs 30.2%, $p=0.50$), patterns in smoking prevalence being more contrasted (53.7% vs 65.6%, $p=0.10$).

Among the 285 non symptomatic subjects selected for the visit, 122 performed it (acceptance rate=43%). The main characteristics of subjects who attended ($n=282$) or not the visit are also presented in table 1. The sector dropout was greater among subjects who did not attend the visit compared with attendees ($p<0.001$), this difference being found only among bakers/pastry-makers when sectors were analyzed separately.

OA classification

At the end of the investigations, participants were classified using the OA classification decisional tree (figure 1). Among the 282 visited subjects, 110 reported work-related

respiratory symptoms (with or with not ENT symptoms). They were split across 14 **confirmed** OA cases, 17 **probable** OA cases, 18 **possible** OA cases, 16 undetermined, 6 cases of airway responsiveness (the occupational origin being impossible to investigate among these subjects, the OA diagnosis was not retained) and 39 non OA cases (figure 2). Respectively 13%, 28% and 45% of participants who declared work-related respiratory symptoms after the telephone interview were classified as OA after the medical visit according to our 3 definitions (**OAc**, **OAcP** and **OAcPP**).

Early incidence of OA

Trends over time of the incidence of OA are presented in figure 3. Among bakers and pastry makers, incidence is high during the first quartile (upper bound of 4.3 years) after inception of exposure. The average estimated incidence rate during this period is greater than in the other exposure duration groups ($p=2.10^{-3}$, $p=4.10^{-4}$ and $p=10^{-4}$ for comparisons of Q1 with Q2, Q3 and Q4, corresponding to upper bounds of 6.4, 8.6 and 16.3 years respectively) where rates are similar. Figures are more stable along time among hairdressers, but tend to show a similar pattern, with higher rates after short duration of exposure. No OA case was observed among the reference group during the same follow-up period.

OA incidence and atopy

Atopy is a risk factor of OA among bakers and pastry makers ($RR=7.54$ [2.36–24.09]) while this association observed remains unclear ($RR=3.40$ [0.70–16.61]) among hairdressers. Regarding the prevalence of atopy, no difference was found between OA cases with short exposure duration (first quartile, 83%) relative to OA cases with a higher seniority (the three other quartiles, grouped because of small numbers of cases, 84%) (table 2). The relative risk for early occurrence – first quartile of exposure duration – versus later on is 1.04 [95% CI 0.76-1.42].

Current active smoking was unrelated to OA ($RR = 0.91$ [0.47 – 1.75]).

OA risk and sector

Risk among bakers and pastry makers is near four times greater than among hairdressers (RR=3.64 [2.04 – 6.49]). No difference (p=0.93) was observed across sectors for the latency period between inception of exposure and asthma symptoms among OA cases (mean=3.34 years [standard deviation=5.93] for bakers/pastry makers versus 2.83 years [1.60] among hairdressers).

Global estimated incidence rates of OA during the first 12 years after inception of exposure (99th percentile of the exposure duration group) were 2.63 per 100 p-y for bakers and pastry makers and 0.58 per 100 p-y for hairdressers.

Discussion

In summary, while the incidence rate of OA is higher during the first quartile of exposure compared with longer duration periods among bakers and pastry makers, atopy is not a risk factor for earlier incidence. Similar results are suggested among hairdressers but fail to reach significance because of small numbers. Over the whole study period, early incidence rates are high in the two occupational sectors. Considering subjects who performed the visit, respectively 50% and 57% of all OA cases occurred during the 3 first years of exposure of a 12 years (99th percentile) follow up among bakers/pastry makers and hairdressers.

Atopic status was not a determinant of early onset of OA in any of the two exposed groups, whatever the OA definition retained. Irrespective of the occupational sector, our results suggest that atopy does not influence the timing of OA symptoms which are not precipitated among atopic subjects, respective to non atopic. While atopy is well known as a predisposing factor for OA in bakers and pastry makers, this relation is unclear among hairdressers (71% of atopic subjects among OA cases versus 40% among non cases - RR = 3.47 [0.70–17.05]). Published results are controversial in this sector. Albin *et al.* [24] found that atopy had no effect, nor was it associated with persulphate-related asthma in the subjects studied by

Moscato *et al.* [25] or by Munoz *et al.* [26]. Akpinar-Elci *et al.* [27], however, found an increased risk among atopic hairdressers.

Our data confirm that the average rate of occurrence of OA is high during the first years of activity and exposure, as already demonstrated elsewhere [28, 29]. Beyond four years of exposure, average estimated incidence rates of OA remain stable, resulting in gradually increasing cumulative incidence among bakers and pastry makers (for the **OAc_p** and **OAc_{pp}** case estimates), an observation in accord with that described by **Jacobs *et al.*** [30]. On the other hand, cumulative incidence is stable among hairdressers after 6.5 years. These time patterns express a combination of processes such as the force of early OA incidence, the severity of symptoms and the provisions that can be taken by asthmatic subjects to manage their condition, including quitting the job or, when possible, modifying their activity or workplace.

Considering OA incidence, our results are higher than previously published incidence rates, with a rate almost six times and nearly sixteen times greater in bakers or pastry makers and hairdressers (0.44% p-y and 0.037 % p-y) respectively [2-4, 6-8, 10-12]. Several factors may explain this difference, including methodology, data sources, case definition and work practices. We think this observation is also likely to express the underreporting of OA cases in many published papers, due to inappropriate methodology.

We chose bakers/pastry makers, on the one side, and hairdressers, on the other side, because the physical and chemical nature of the agents involved in asthma development, and possibly the underlying mechanisms, differ substantially. Previous results from our team showed that the early incidence of bronchial hyperresponsiveness was greater among bakers and pastry makers engaged into apprenticeship than among hairdressing students [31]. Our results do not support the view that these differences across occupational sectors translate into the duration of the latency period.

Based on data from subjects who had the medical visits, 50% of all OA cases among bakers and pastry makers occurred during the 3 first years of exposure (71% among hairdressers), given the fact that we decided to set the date of asthma onset when the first

respiratory symptoms were declared by the study participants. From a prevention point of view, this confirms that early screening of OA in these at risk occupations would be most appropriate by the end of apprenticeship (median exposure duration during apprenticeship = 2.8 years). It has been shown that the medical outcome is best when diagnosis of OA occurs soon after onset of symptoms, and workers are removed from further exposure or undertake appropriate treatment [32].

Some limitations of this study warrant discussion. Spirometry is a recommended method for measuring airflow limitation and reversibility in view of asthma diagnosis. However, it lacks sensitivity. Repeated testing along time was not practical with our study design, so that we recorded PEF as an alternative method and we looked for diurnal variation in PEF of more than 20%. Using the specific inhalation challenge, the gold standard to confirm the OA diagnosis, was not possible in the context of our study, leading to a probable overestimation of the true incidence of OA. The date retained for the diagnosis of OA was the occurrence of the work-related respiratory symptoms, in order not to overestimate the latency period. The consequence of this is also a probable overestimation of the OA incidence in the first exposure duration groups and, in contrast, an underestimation in the last ones.

Accurate PEFR monitoring depends on patient compliance and honesty. Now, diurnal variation was not interpretable for 49% of subjects considered as “putative OA cases” (results sheet not completed, data falsification or peak-flow not returned) and the OASys score was calculable for only 22% of subjects (it needs more PEF records than required for the interpretation of diurnal variation and it is not computable for workers who have left their training sector). Moreover, period without work exposure was usually short, limited to two days of each week, a fact that could decrease the diagnostic yield of the OASys score. Furthermore, peak-flow monitoring does not totally exclude the possibility of asthma aggravated by work.

Different definitions were used to ascertain OA with different levels of proof. For bakers and pastry makers, the definition including ‘confirmed’ or ‘probable’ OA seem to us most suitable. Still, the true incidence of OA is likely to be greater because assessing the association of

asthma with work suffers from uncertainties (e.g. OASys score not calculable or IgE assays not comprehensive). For hairdressers, the same diagnostic criteria tend to underestimate more heavily the incidence of OA. The reason is that it is hard to demonstrate sensitization to bleaching agents, and particularly to persulphate salts, the major causes of respiratory symptoms and of hairdressers' OA. Tests were either unavailable (for IgE assays) or unfeasible in the context of our study (French regulations prohibit to undertake prick-tests in a non medical environment). As a consequence, contrasts between the two sectors might be exaggerated for the **OAc_p** estimate.

The asthma status of subjects for whom diurnal variability was not available and reversibility test not performed (or not contributory if the subject was not exposed anymore) remains uncertain. When these “undetermined” cases (N=16) were excluded, the global cumulative incidences of OA were reduced by 3.8% to 5.3% among bakers/pastry makers according to the scenario; and by 7.0% to 9.3% among hairdressers, mostly women, including pregnant women for which the reversibility test with Salbutamol was not done.

Another limitation of this study is that 256 workers refused to complete the initial phone questionnaire. Data on 74 of these non participants did not show differences compared to volunteers concerning the prevalence of asthma-like symptoms. Also, 96 (37%) subjects classified as “putative OA cases” after the phone interview did not accept the medical visit, resulting in imprecision in the assessment of OA incidence. Because these subjects did not exhibit differences in OA relevant characteristics, we think that extrapolation of the OA frequencies observed among those who underwent the medical visit is appropriate. Comparisons between bakers and pastry makers who attended or not showed a greater sector drop out among non attendees; this might be due to the fact they felt less concerned by the study topic. However, this difference was unrelated to medical conditions.

Finally, these limitations tend to underestimate the incidence of OA in our study, possibly with greater impact on hairdressers than on bakers and pastry makers. To estimate the cumulative incidence of OA, predictive values of symptoms declared after the telephone interviews were calculated on the basis of all subjects who also performed the medical visit,

by occupational sector. Due to the limited size of our study sample, we computed these predictive values over all exposure durations, which might result in reduced contrasts in incidence estimates between exposure duration quartiles.

Conclusions

Atopy was not a risk factor for earlier onset of OA among bakers, pastry makers and hairdressers. Occupational asthma symptoms occur soon after inception of exposure with greater incidence rates among the former, an observation that pledges for early screening of OA, by the end of apprenticeship in these at risk occupations.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors contributions

TR carried out the epidemiologic study, participates in the medical visits with DSA and performed the statistical analysis. TR and DSA participated in the design of the protocol and drafted the manuscript. CP, DZN, BH, MP and BC participated to the interpretation of results. CP and DZN designed the study and drafted the manuscript. BH, MP, BC and AB reviewed the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

The authors are grateful to the young workers who volunteer in this study and to their family for the recruitment preliminary step. They thank the directors and the administrative personnel of the 9 vocational training centres of Lorraine of Bar-Le-Duc, Forbach, Gérardmer, Epinal, Laxou, Metz, Nancy, Epinal and Thionville.

This projects received funds from AFSSET (contract EST-08-03), the national PHRC-Hospital clinical research programme (2008), the Lorraine Region, the Grand Nancy Urban Community and the Meurthe et Moselle Département..

Thomas Remen and Dovi-Stéphanie Acouetey were recipients of doctoral grants from the Lorraine Region.

REFERENCES

- [1] Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated December 2010. <http://www.ginasthma.com>
- [2] Ameille J, Pauli G, Calastreng-Crinquand A, Vervloet D, Iwatsubo Y, Popin E, et al. Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99: the ONAP programme. *Occup Environ Med*. 2003 Feb;60(2):136-41.
- [3] Bena A, D'Errico A, Mirabelli D. [A system for the active surveillance of occupational bronchial asthma: the results of 2 years of activity of the PRiOR program]. *Med Lav*. 1999 Jul-Aug;90(4):556-71.
- [4] Karjalainen A, Kurppa K, Virtanen S, Keskinen H, Nordman H. Incidence of occupational asthma by occupation and industry in Finland. *Am J Ind Med*. 2000 May;37(5):451-8.
- [5] Latza U, Baur X. Occupational obstructive airway diseases in Germany: Frequency and causes in an international comparison. *Am J Ind Med*. 2005 Aug;48(2):144-52.
- [6] Leira HL, Bratt U, Slastad S. Notified cases of occupational asthma in Norway: exposure and consequences for health and income. *Am J Ind Med*. 2005 Nov;48(5):359-64.
- [7] McDonald JC, Keynes HL, Meredith SK. Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989-97. *Occup Environ Med*. 2000 Dec;57(12):823-9.
- [8] Toren K. Self reported rate of occupational asthma in Sweden 1990-2. *Occup Environ Med*. 1996 Nov;53(11):757-61.
- [9] Gautrin D, Newman-Taylor AJ, Nordman H, Malo JL. Controversies in epidemiology of occupational asthma. *Eur Respir J*. 2003 Sep;22(3):551-9.
- [10] Meredith S. Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989-90. *J Epidemiol Community Health*. 1993 Dec;47(6):459-63.

- [11] Gannon PF, Burge PS. The SHIELD scheme in the West Midlands Region, United Kingdom. Midland Thoracic Society Research Group. *Br J Ind Med*. 1993 Sep;50(9):791-6.
- [12] Brisman J, Jarvholm B, Lillienberg L. Exposure-response relations for self reported asthma and rhinitis in bakers. *Occup Environ Med*. 2000 May;57(5):335-40.
- [13] Walusiak J, Wiszniewska M, Krawczyk-Adamus P, Niescierenko E, Palczynski C. [Allergy to alpha-amylase in apprentice bakers--prevalence, incidence, risk factors and clinical symptoms]. *Med Pr*. 2005;56(2):121-30.
- [14] Gautrin D, Infante-Rivard C, Ghezzo H, Malo JL. Incidence and host determinants of probable occupational asthma in apprentices exposed to laboratory animals. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163(4):899-904.
- [15] Archambault S, Malo JL, Infante-Rivard C, Ghezzo H, Gautrin D. Incidence of sensitization, symptoms, and probable occupational rhinoconjunctivitis and asthma in apprentices starting exposure to latex. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 May;107(5):921-3.
- [16] Malo JL. Prevention of occupational asthma. Proceedings of the first. Jack Pepys Occupational Asthma Symposium. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:463–464.
- [17] Remen T, Coevoet V, Acouetey DS, Gueant JL, Gueant-Rodriguez RM, Paris C, et al. Early incidence of occupational asthma among young bakers, pastry-makers and hairdressers: design of a retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 2010;10:206.
- [18] Kauffmann F, Annesi-Maesano I, Liard R, Paty E, Faraldo B, Neukirch F, et al. Construction and validation of a respiratory epidemiological questionnaire. *Rev Mal Respir*. 2002 Jun;19(3):323-33.
- [19] Delclos GL, Arif AA, Aday L, Carson A, Lai D, Lusk C, et al. Validation of an asthma questionnaire for use in healthcare workers. *Occup Environ Med*. 2006 Mar;63(3):173-9.

- [20] Vandenplas O, Ghezze H, Munoz X, Moscato G, Perfetti L, Lemiere C, et al. What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma? *Eur Respir J*. 2005 Dec;26(6):1056-63.
- [21] Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J*. 2006 Feb;15(1):20-34.
- [22] Mapp CE, Polato R, Maestrelli P, Hendrick DJ, Fabbri LM, Time course of the increase in airway responsiveness associated with late asthmatic reactions to toluene diisocyanate in sensitised subjects, *J Allergy Clin Immunol*, 1985 ; 75 : 568-572.
- [23] Vidal C, Gude F, Boquete O, Fernandez-Merino MC, Meijide LM, Rey J, et al. Evaluation of the phadiatop test in the diagnosis of allergic sensitization in a general adult population. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15(2):124-30.
- [24] Albin M, Rylander L, Mikoczy Z, Lillienberg L, Dahlman Hoglund A, Brisman J, et al. Incidence of asthma in female Swedish hairdressers. *Occup Environ Med*. 2002 Feb;59(2):119-23.
- [25] Moscato G, Pignatti P, Yacoub MR, Romano C, Spezia S, Perfetti L. Occupational asthma and occupational rhinitis in hairdressers. *Chest*. 2005 Nov;128(5):3590-8.
- [26] Munoz X, Cruz MJ, Orriols R, Torres F, Espuga M, Morell F. Validation of specific inhalation challenge for the diagnosis of occupational asthma due to persulphate salts. *Occup Environ Med*. 2004 Oct;61(10):861-6.
- [27] Akpınar-Elci M, Cimrin AH, Elci OC. Prevalence and risk factors of occupational asthma among hairdressers in Turkey. *J Occup Environ Med*. 2002 Jun;44(6):585-90.
- [28] Gautrin D, Ghezze H, Infante-Rivard C, Magnan M, L'Archeveque J, Suarathana E, et al. Long-term outcomes in a prospective cohort of apprentices exposed to high-molecular-weight agents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Apr 15;177(8):871-9.

- [29] Gautrin D, Ghezze H, Infante-Rivard C, Malo JL. Incidence and determinants of IgE-mediated sensitization in apprentices. A prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Oct;162(4 Pt 1):1222-8.
- [30] Jacobs JH, Meijster T, Meijer E, Suartha E, Heederik D. Wheat allergen exposure and the prevalence of work-related sensitization and allergy in bakery workers. *Allergy*. 2008 Dec;63(12):1597-604.
- [31] Tossa P, Paris C, Zmirou-Navier D, Demange V, Acouetey DS, Michael JP, et al. Increase in exhaled nitric oxide is associated with bronchial hyperresponsiveness among apprentices. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 15;182(6):738-44.
- [32] Gannon PF, Weir DC, Robertson AS, Burge PS. Health, employment, and financial outcomes in workers with occupational asthma. *Br J Ind Med*. 1993 Jun;50(6):491-6.

Tables

Table 1: Socio-demographic characteristics of the study participants – telephone interviews (N= 866)

Sector	N	Mean age (in years) [SD]	Working time [▲] (in years) [SD]	Smokers (%)	Women (%)	Sector dropout [†] (%)
Bakers or Pastry-makers (BP)	455	24.6 [2.9]	5.7 [2.6]	51.7	8.1	35.2
<i>BP attended [§]</i>	148	24.6 [2.9]	6.3 [2.4]	50.7	9.5	18.2
<i>BP non attended [§]</i>	307	24.6 [3.0]	5.4 [2.7]	52.1	7.5	43.3
Hairdressers (H)	313	25.8 [3.1]	7.1 [2.6]	49.8	94.3	18.9
<i>H attended [§]</i>	114	25.5 [2.6]	7.0 [2.3]	45.6	97.4	14.9
<i>H non attended [§]</i>	199	25.9 [3.1]	7.2 [2.7]	52.3	92.5	21.2
Sale or food workers (SFw)	98	26.8 [1.5]	7.4 [2.8]	61.2	44.9	31.6
<i>SFw attended [§]</i>	20	27.0 [1.4]	6.5 [2.6]	70.0	55.0	35.0
<i>SFw non attended [§]</i>	78	26.8 [1.5]	7.6 [2.8]	59.9	42.3	30.8
All	866	25.3 [2.9]	6.4 [2.7]	52.1	43.4	28.9
<i>All attended [§]</i>	282	25.1 [2.8]	6.6 [2.4]	50.0	48.2	18.1
<i>All non attended [§]</i>	584	25.3 [3.0]	6.3 [2.9]	53.1	41.1	34.1

[▲] In the sector in which the subjects were graduated (with consideration of the probationary period during apprenticeship)

[†] From the sector in which the subjects were graduated

[§] The medical visit

Table 2: Prevalence of occupational asthma (OA) according to exposure duration and atopic status among bakers/pastry makers and hairdressers who attended the medical visits

Prevalence of OA and risk associated	Exposure duration			
	Quartile 1		Quartiles 234 [†]	
	Atopic	Non atopic	Atopic	Non atopic
Among bakers and pastry makers	45,5% (10 out of 22)	5,6% (1 out of 18)	25.6% (11 out of 43)	3.9% (2 out of 52)
	RR = 8.18 [1.15 - 58.03]		RR = 6.65 [1.55 - 28.40]	
Among hairdressers	33.3% (2 out of 6)	10.0% (1 out of 10)	9.7% (3 out of 31)	2.3% (1 out of 43)
	RR = 3.33 [0.37 - 29.40]		RR = 4.16 [0.45 - 38.15]	
Total	42.9% (12 out of 28)	7.1% (2 out of 28)	18.9% (14 out of 74)	3.2% (3 out of 95)
	RR = 6.00 [1.47 - 24.39]		RR = 5.99 [1.78 - 20.08]	

[†] Because of small numbers, quartiles 2, 3 and 4 were grouped in order to be contrasted with subjects with the shorter exposure duration (quartile 1)

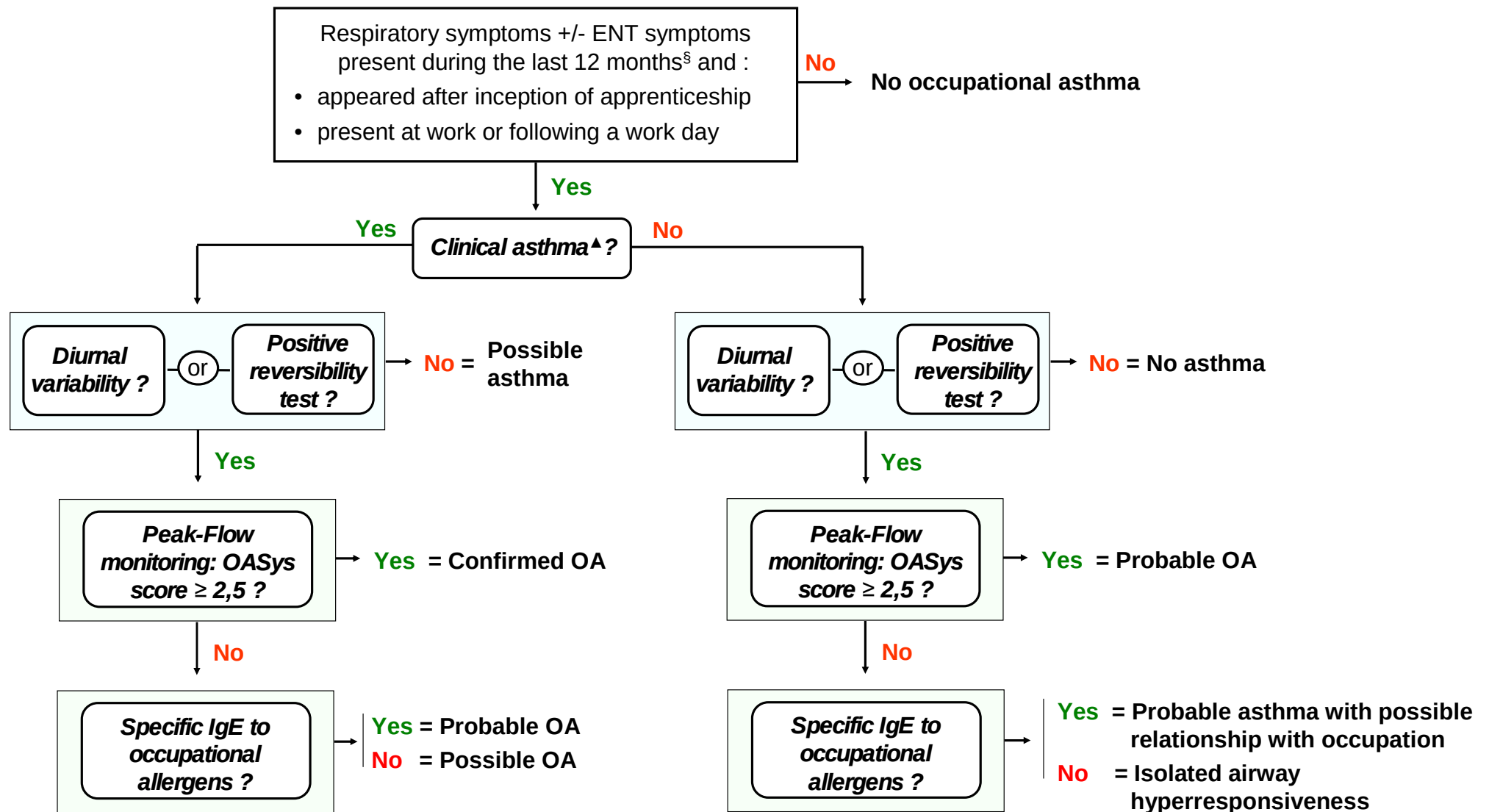


Figure 1 : Decisional tree for the classification of OA
(from work-related respiratory symptoms to OA diagnosis)

[§] If the person has left his/her activity or was found to take asthma medication, the 12 months period was defined before quitting and/or starting medication usage

[▲] Symptoms complying with the clinical definition of asthma proposed by Levy and coll. [21]

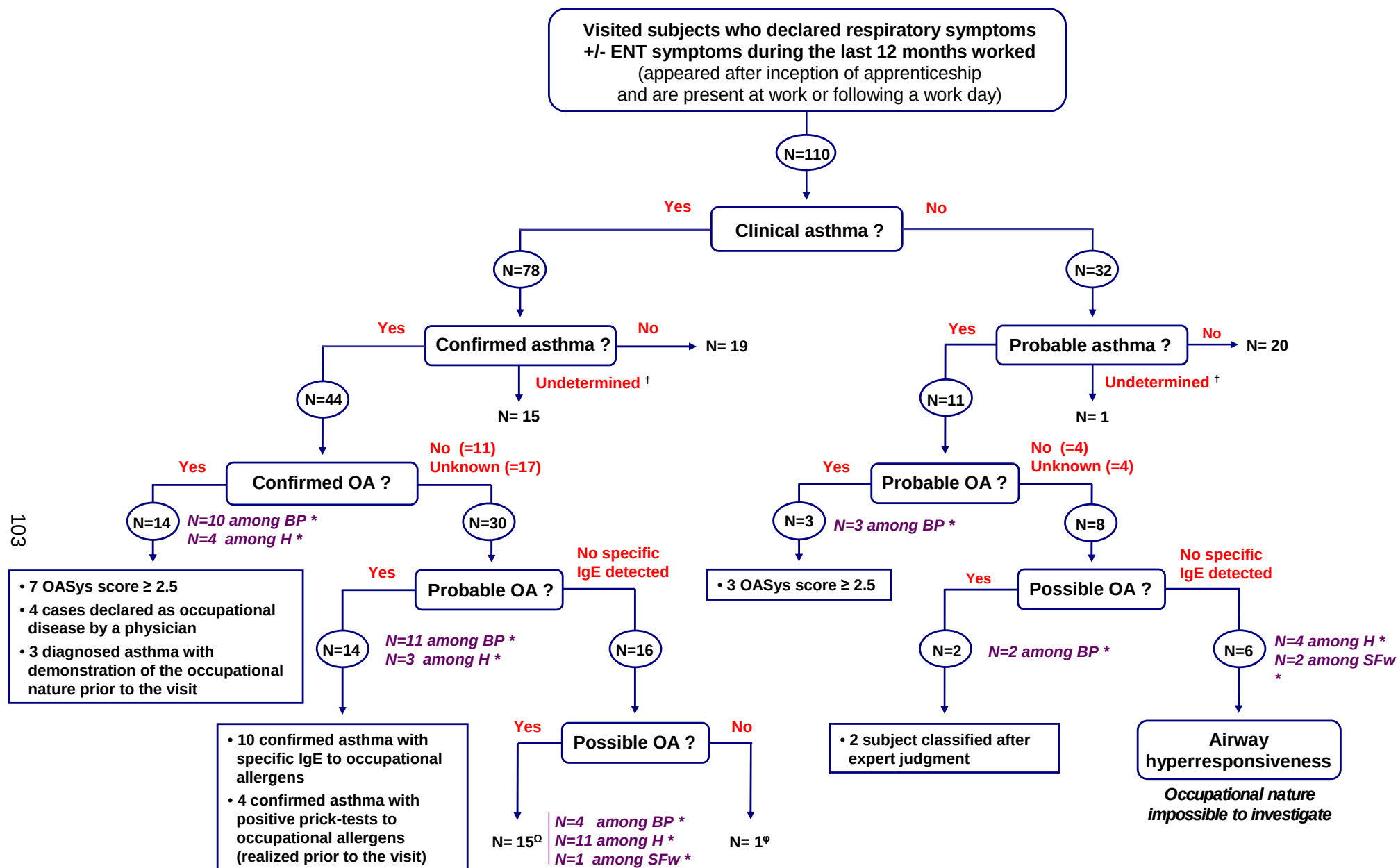


Figure 2 : Distribution, after the medical visit, of subjects who had declared work-related respiratory symptoms

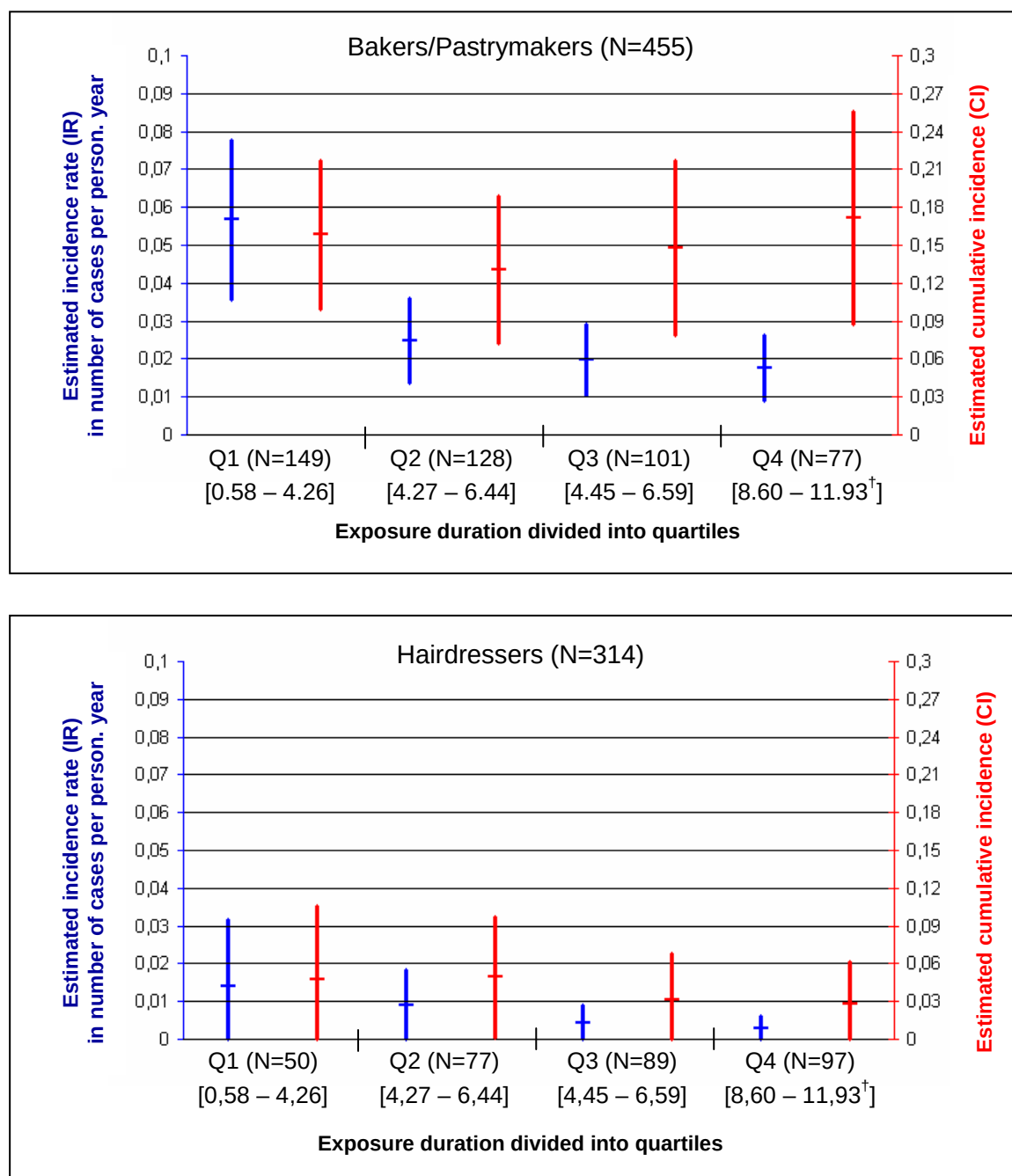
* BP: bakers and pastry-makers – H: hairdressers – SFw: sale or food workers

† Confirmation of asthma is not possible for subjects for whom reversibility test is non-realized (contra-indicated) or non-contributory (subjects who are not working anymore in the sector), and for whom the PEF monitoring cannot be interpreted.

Ω 16 subjects in total: 1 subject (H) with respiratory symptoms not related to work was classified as “possible OA” after PEF monitoring interpretation.

φ This subject (BP) performed complementary tests at hospital which ascribed asthma manifestations to household moulds (non occupational asthma)

Figure 3: Evolution of the estimated cumulative incidence and incidence rate of 'confirmed or probable' occupational asthma according to exposure duration by occupational sector



[†] value of the 99th percentile; few subjects had up to 16 years of seniority

Incidence rate and cumulative incidence were null for the reference group if OAcp definition is considered.

Supplement online

Methods

Diagnosis of occupational asthma after the medical visits

Several criteria were used in the decisional tree to assess whether a subject had asthma and whether it was occupational asthma.

Asthma diagnosis

This step enables a differential diagnosis with non-asthmatic respiratory conditions (such as chronic bronchitis). A positive response to any of the questions below suggests an increased likelihood of asthma and is considered as “clinical asthma” [1].

- a) Have you had wheezing or whistling in your chest at any time in the last 12 months?
- b) Have you been woken up at night by an attack of coughing at any time in the last 12 months?
- c) Have you been woken up at night by an attack of shortness of breath at any time in the last 12 months?
- d) Have you woken up with a feeling of tightness in your chest at any time in the last 12 months?

Additional information was used to confirm asthma. Subjects who reported work-related respiratory or rhinitis symptoms were asked to perform complementary tests.

1. Monitoring of the peak expiratory flow rate (PEFR)

They were given a peak-flow meter (Asma-1®, Vitalograph, Ennis, Ireland), a results sheet, instructions on how to use the device and prepaid parcel for the return. They had to measure their PEFR for three weeks [2] four times a day: two on the workplace (the first one 2-3 hours after the beginning and the second one at the end of the work shift), and two out of work (one before going to work and the other at bedtime) [3, 4]. For each measurement, subjects had to report on the result sheet the best value of three attempts (which was also kept by the automatic data log). PEFR variability is calculated between values at work and out of work,

for each day, during the three weeks of the follow-up. Diurnal variability was defined as a variation in PEF of more than 20% (with twice daily readings, more than 10%) [5].

2. Bronchial obstruction reversibility test

Also, all subjects who present work-related respiratory or rhinitis symptoms were asked to perform this test (in the absence of contra-indications). After validation of the respiratory function test by an expert panel (PM, HB and PC), reversibility was assessed, characterised as a rapid improvement in FEV1 and at least 12% and 200 ml of baseline value [6], measured 15 minutes after inhalation of 400 µg of Salbutamol.

3. Taking asthmatic treatment

Taking a treatment was not enough to confirm asthma due in part to lack of consensus about definitions and diagnostic criteria between physicians. That is why this step does not appear in the decisional tree. However, subjects taking beta-2 mimetic or corticoids might mislead the interpretation of the peak-flow monitoring or the reversibility test. For subjects under such treatment for whom PEF monitoring was normal and the reversibility test negative, an expert (PC) was in charge, on the basis of the patient's record (medical questionnaire, case report form and test results) to confirm or not the suspected asthma.

If the confirmation of asthma was not available, mainly due to diurnal variation not assessable and contra-indication to perform the reversibility test, status for OA remained ***indeterminate***.

Reliability of the association of symptoms with work

Once the diagnosis of asthma was confirmed, two methods, with different standards of proof, were used to link asthma to work. The OASys (Offender Assessment System) score was thought of with the best level of proof. Data obtained from the PEF monitoring were captured in the OASys 2 software (<http://www.occupationalasthma.com>). OASys II uses a discriminant analysis to score the record between 1 and 4 using a cut-off of 2.5. Scores above this have 94% specificity for occupational asthma and 75% sensitivity in reference to independent methods of diagnosis [7]. So, a low score cannot be used to disregard

occupational asthma. Specific occupational IgE assays were also used, but with a lower level of proof. Due to different exposures, IgE assays depend on the occupation sector. For bakers and pastry makers, occupational sensitization was considered if (i) Phadia Pax 3 (mixes of *aspergillus fumigatus*, *alternaria alternata*, *rye pollen*, *rheat pollen*) test was positive, if (ii) Phadia Pax 4 (mixes of *wheat*, *soya bean*, *alpha-amylase*, *sitophilus granarius*) test was positive [sensitivity and specificity for these tests were not available], or if (iii) specific IgE for Latex (Phadia - k82) was greater than 0.35 kU/l [Se=92.8% - Sp=94.1%] [8]. For hairdressers, a test for occupational sensitization to persulphate was not available. So, the occupational sensitization was considered in this sector if (i) specific IgE test for quaternary ammonium was positive (percentage of 125I-anti-IgE absorbed onto the solid phase > 2.3% [9]) or if (ii) specific IgE for Latex (Phadia - k82) was greater than 0.35 kU/l. For sale and food jobs, only specific IgE assays for Latex (Phadia - k82) were used. Assays were performed on Immunocap 100TM (Phadia, Sweden). At least one positive test characterized an occupational sensitization. When associated with a diagnosis of asthma with a time relationship with work, this suggests a strong case for OA.

Evidence of sensitization to occupational agents was also considered conclusive when subjects brought during the medical visit results of skin prick-test that had been done prior to the visit. Because the tests performed for the IgE assays were not exhaustive (only the most common allergens were looked for), tests can yield false negative. Also, some workers had left the sector for many years; further, non-IgE dependant mechanisms are invoked among hairdressers, so that lack of sensitization cannot be used to disregard OA.

Results

A summary flow-chart is presented in figure 1. On the basis of the whole population source (N=3275), comparisons were made between respondents (who answered telephone interview) and non respondents about work sector ($p=0.14$: a bit more hairdressers among respondents), gender ($p=0.10$: a bit more girls, which is due to the previous character) and year of graduation ($p=0.04$): volunteers graduated earlier than non respondents (38%; 26%

and 36% versus 34%; 29% and 37% for diplomas obtained respectively in 2001-2; 2003-4 and 2005-6). The 256 subjects who refused to complete the initial telephone questionnaire did not differ from those who did for the same characteristics. Among the subjects who declined the interview, 74 accepted to provide basic data. Using this piece of information, no difference was seen between participants and non participants in terms of history of wheezing and whistling at work ($p=0.90$) or of asthma medical diagnosis ($p=0.64$) after entrance in apprenticeship. The dropout rate from the activity sector they had been trained for was greater among non participants than among participants (43% versus 32%, $p=0.06$), with 3 % of subjects ($n= 2$) who declared they left their occupation sector due to health reasons (occupational allergy).

Seniority

Seniority was obtained by the aggregation of working periods during apprenticeship (i.e. training periods) and after apprenticeship. Among the 866 subjects included in this study, the median duration of apprenticeship was 3.8 years [min=0.5 – max=8]. The corresponding work seniority during apprenticeship varied from 0.5 to 5.7 years [median value=2.8], all training not being equivalent in terms of working time. Regarding seniority out of the apprenticeship period, the median value was 3.8 years [min=0 – max=12.8]. Some subjects ($N=11$) have began to work before 2001, then followed apprenticeship to complete their training, an information that explains the high seniority observed in some subjects. Finally, the median work seniority (including practice periods during apprenticeship) was 6.4 years [min: 0.6 – max: 16.3 years].

Occupational asthma

A high proportion of OA cases that occurred over the whole observation period did so during the first years of exposure (including apprenticeship) among bakers and pastry makers or hairdressers who underwent the visit, where timing of asthma incidence is the most reliable (figure 2).

Concerning early incidence of OA, the corresponding data for the two others OA definition categories are presented in table 1.

REFERENCES

- [1] Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J*. 2006 Feb;15(1):20-34.
- [2] Anees W, Gannon PF, Huggins V, Pantin CF, Burge PS. Effect of peak expiratory flow data quantity on diagnostic sensitivity and specificity in occupational asthma. *Eur Respir J*. 2004 May;23(5):730-4.
- [3] Perrin B, Lagier F, L'Archeveque J, Cartier A, Boulet LP, Cote J, 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 Jan;5(1):40-8.
- [4] Tarlo SM, Liss GM. Occupational asthma: an approach to diagnosis and management. *Cmaj*. 2003 Apr 1;168(7):867-71.
- [5] Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated December 2010. <http://www.ginasthma.com>
- [6] Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005 Nov;26(5):948-68.
- [7] Burge PS, Pantin CF, Newton DT, Gannon PF, Bright P, Belcher J, et al. Development of an expert system for the interpretation of serial peak expiratory flow measurements in the diagnosis of occupational asthma. Midlands Thoracic Society Research Group. *Occup Environ Med*. 1999 Nov;56(11):758-64.
- [8] Hemery ML, Arnoux B, Rongier M, Barbotte E, Bousquet J, Demoly P. Correlation between former and new assays of latex IgE-specific determination using the K82 and K82 recombinant allergens from the Pharmacia Diagnostics laboratory. *Allergy*. 2005 Jan;60(1):131-2.
- [9] Gueant JL, Mata E, Monin B, Moneret-Vautrin DA, Kamel L, Nicolas JP, Laxenaire MC. Evaluation of a new reactive solid phase for radioimmunoassay of serum specific IgE against muscle relaxant drugs. *Allergy*. 1991 Aug;46(6):452-8.

Supplement online

Table 1: Evolution of cumulative incidence and of average incidence rates (in number of cases per 100 person-years) for '**confirmed**' OA (OAc) and '**confirmed, probable or possible**' OA (OAcpp) according to exposure duration and occupational sector

Sector	Case definition	Q1*	Q2*	Q3*	Q4*
Cumulative incidence [95% CI]					
Bakery or pastry-making	OAc	0.06 [0.02 - 0.11]	0.04 [0.00 - 0.07]	0.06 [0.01 - 0.11]	0.05 [0.00 - 0.10]
	OAcpp	0.19 [0.12 - 0.26]	0.14 [0.07 - 0.20]	0.19 [0.11 - 0.27]	0.23 [0.13 - 0.33]
Hairdressing	OAc	0.03 [0.00 - 0.09]	0.04 [0.00 - 0.10]	0.02 [0.00 - 0.05]	0.01 [0.00 - 0.04]
	OAcpp	0.15 [0.05 - 0.26]	0.13 [0.05 - 0.21]	0.07 [0.01 - 0.13]	0.12 [0.05 - 0.19]
Sale or food sector	OAc	0	0	0	0
	OAcpp	0.06 [0 - 0.17]	0	0	0
Incidence rate [95% CI]					
Bakery or pastry-making	OAc	0.023 [0.008 - 0.038]	0.007 [0.000 - 0.013]	0.008 [0.001 - 0.014]	0.005 [0.000 - 0.010]
	OAcpp	0.068 [0.045 - 0.091]	0.027 [0.015 - 0.038]	0.025 [0.015 - 0.036]	0.023 [0.013 - 0.033]
Hairdressing	OAc	0.010 [0.000 - 0.025]	0.008 [0.000 - 0.017]	0.002 [0.000 - 0.007]	0.001 [0.000 - 0.004]
	OAcpp	0.045 [0.015 - 0.075]	0.025 [0.010 - 0.039]	0.010 [0.002 - 0.017]	0.012 [0.005 - 0.019]
Sale or food sector	OAc	0	0	0	0
	OAcpp	0.020 [0.000 - 0.060]	0	0	0

* Q1 (Quartile 1) median exposure duration=3.2 years; Q2=5.3 years; Q3=7.5 years; Q4=9.6 years

Supplement online

Figure 1: Summary flow-chart of the ABCD study

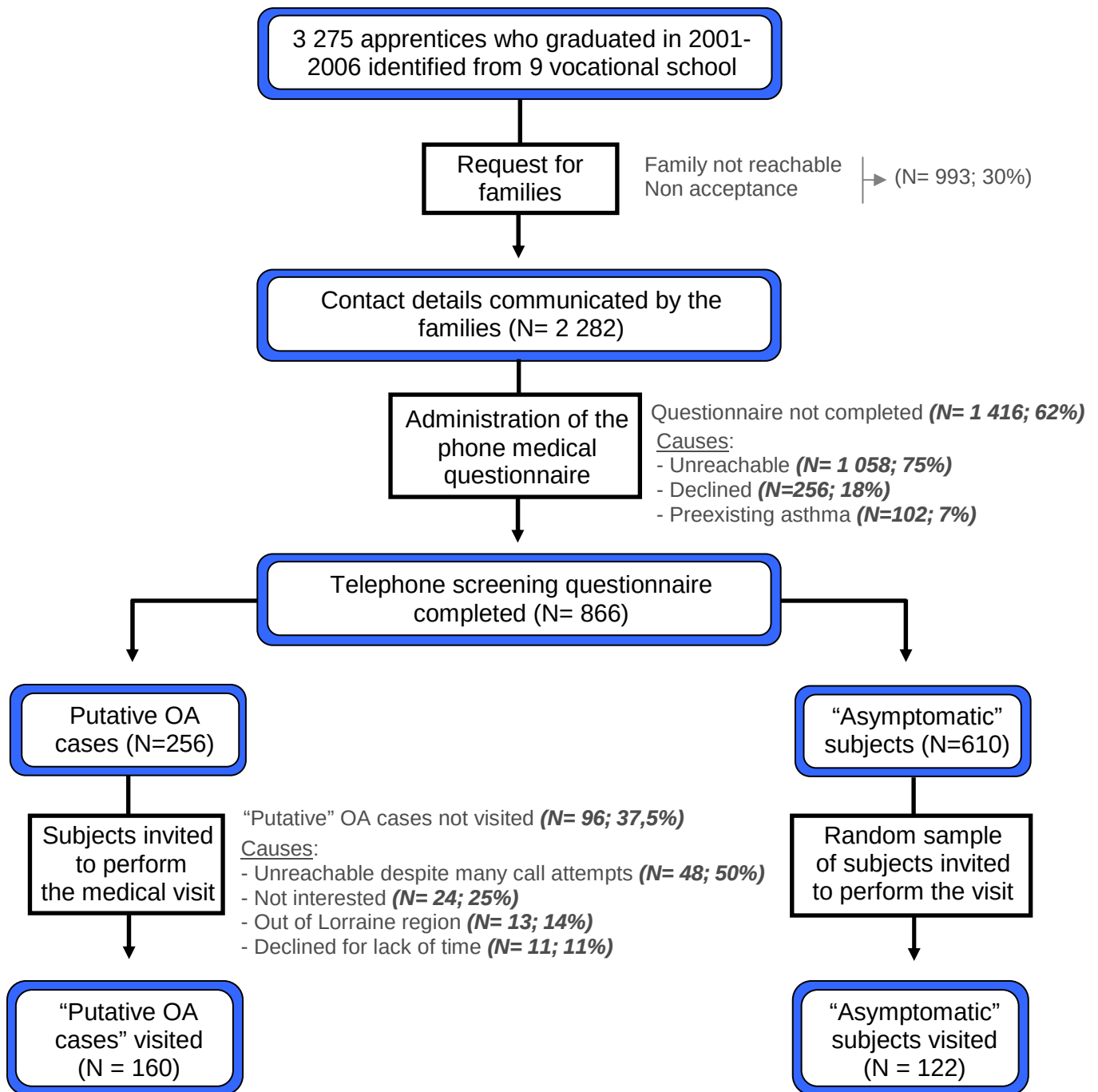
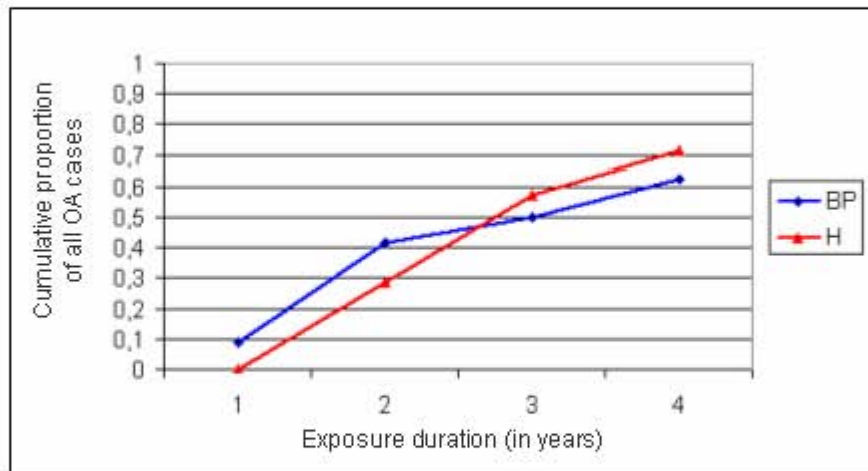


Figure 2: Cumulative proportion of OA cases among bakers or pastry makers (BP) and among hairdressers (H) along the 4 first years of exposure.



Résultats :
Etude cas/témoin

La population de l'étude cas-témoin est issue de la cohorte ABCD. Seuls les sujets des filières de la boulangerie-pâtisserie et de la coiffure furent retenus pour l'analyse.

I. Méthodologie et résultats principaux de l'étude cas-témoin

Cette section a fait l'objet d'un article intitulé « **Diet, occupational exposure and early asthma incidence among bakers, pastry makers and hairdressers** » soumis à la revue BMC Public Health.

Diet, occupational exposure and early asthma incidence among bakers, pastry makers and hairdressers

Thomas Rémen* ^{1,2}, Dovi-Stéphanie Acouetey^{§ 1,2} Christophe Paris ^{1,2}, Denis Zmirou-Navier ^{1,2,3}.

* corresponding author

§ equally contributed first author

¹ Inserm U954 (Institut National de la santé et de la Recherche Médicale), School of Medicine, Nancy, France

² Lorraine University Medical School, Nancy, France

³ EHESP School of Public Health, Rennes, France

Email addresses:

TR: thomas.remen@nancy.inserm.fr

DSA: dovi-stephanie.acouetey@nancy.inserm.fr

CP: christophe.paris@nancy.inserm.fr

DZN: denis.zmirou@nancy.inserm.fr

Corresponding author:

Thomas REMEN

Postal address: INSERM U954 – Faculté de Médecine – Bâtiment E – 2^{ème} étage – 9 avenue de la forêt de Haye – 54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY – France

Telephone: + 33 (0)3.83.68.39.12 – Fax : + 33 (0)3.83.68.39.19

Abstract:

Background. The allergic march of occupational asthma (OA) is influenced by multiples determinants. This study aims to assess the combined influence of personal characteristics, including nutritional habits, and exposure at work on the incidence of OA during the first years of activity.

Methods. A nested case-control study was conducted within a retrospective cohort of young workers in the bakery, pastry making and hairdressing sectors. All subjects had a medical visit and were diagnosed as 'confirmed' or 'probable' OA (cases; N=31) or without asthma and related symptoms (controls; N=196). Diet patterns were assessed by a food frequency questionnaire. Atopy was defined after blood specific IgE analysis, based on the Phadiatop™ test, and occupational exposure was characterized by standardized questionnaires.

Results. Among bakers and pastry makers, only atopy is an independent risk factor of OA (OR=10.07 95%CI [2.76 – 36.65]), and none of the nutrients estimated through the food questionnaires. Among hairdressers, several variables are associated with OA. Intake of vitamin A is higher among cases (crude p=0.002, adjusted p=0.01 after control for body mass index and atopy); the same observation is made for vitamin D (crude p=0.004, adjusted p=0.01). BMI (unit OR=1.24 [1.03 – 1.48]) and the score of exposure intensity (unit OR=1.79 [1.05 – 3.05]) are also independent predictors of OA but the role of atopy is weak (OR=4.94 [0.66 – 36.75]).

Conclusion. This study provides new insight into role of dietary vitamins in the development of occupational asthma in two at risk sectors.

Key words: occupational asthma, atopy

Introduction

Occupational Asthma (OA) is a disease characterized by variable airflow limitation and/or airway hyperresponsiveness due to causes and conditions attributable to a particular occupational environment and not to stimuli encountered outside the workplace [1-2].

A general framework for the natural history of immunological OA encompasses several stages including onset of exposure, development of sensitization, inception of OA that can be followed by removal from exposure and remission or persistence of OA [3]. The allergic march is influenced by multiples determinants. While occupational exposure plays the key role, with the interplay between the nature of agents encountered at the workplace, the intensity of exposure or exposure duration before and after the symptoms onset, other factors related to personal or more general characters contribute also to the onset of the disease, among which are genetic predispositions and possibly nutritional factors .

The large increase in the prevalence of general asthma observed in most developed countries [6] during the last decades is most likely to be a consequence of changing environmental/lifestyle rather than genetic influences. Changes in diet have been put forward as responsible for part of this increase. However, interactions between these factors remain unclear. Interestingly, numerous hypotheses have been discussed concerning the role of nutrition in asthma occurrence without any definite evidence. The role of antioxidants (vitamins A, C, E) or of vitamin D is still questioned because of methodological weaknesses, and contradictory hypotheses were reported [4-5]. Considering poly-unsaturated fatty acids (PUFA), a suggested mechanism relates increased dietary n-6:n-3 PUFA ratio to increased in allergic disease and consequently asthma [6]. However, these results need to be confirmed by others studies. Most of these epidemiologic studies involving nutritional factors have been realized in the general population, and very few have highlighted nutrition-environment interactions in OA [7] which can be viewed as a model of “experimental” asthma [8].

In the framework of a retrospective follow-up of young bakers, pastry-makers and hairdressers, i.e. in occupational sectors with a high risk of OA, a nested case-control study was set up to assess the combined influence of personal character including nutritional habits, and exposure at work on the incidence of OA during the first years of activity.

Material and methods

Design and Study population

The study protocol has been published previously [9-10]. Briefly, the ABCD (French acronym for early asthma in bakery and hairdressing sectors) study aimed to assess early incidence of OA among young workers according to their sector of activity and exposure duration, and to identify risk factors of OA. It was based on a retrospective follow-up design, with a nested case-control facet. The population comprises exposed subjects (bakers, pastry-makers and hairdressers) and non exposed subjects (sales and food sectors: butcher, pork butcher, caterer, cook job...) used as a reference group, who graduated between 2001 and 2006 (2001 for the non exposed group) from nine vocational schools in Lorraine, North-Eastern France. The cohort consisted of all who had completed a phone medical questionnaire about respiratory conditions since engaging in their training and occupation, and their connection with work [10].

We included only bakers, pastry makers and hairdressers in the nested case-control study. Within this subset of the cohort, all subjects defined as "putative" OA cases through a phone screening questionnaire [10] and a matched sample of all others (frequency matching criteria: year of graduation, vocational school and occupational sector) were invited to participate in a medical visit to complete clinical and lung function investigations and to collect blood samples for IgE assays.(total IgE and specific IgE for work-related and common allergens). The research program was authorized by the Nancy University Hospital ethics committee and written consents were obtained from the young workers themselves.

Selection of cases and controls

The case definition criteria were the following: (i) to be graduated in the bakery-pastry-making or hairdressing sector, (ii) to have completed the medical visit and (iii) to be diagnosed as '**confirmed or probable**' **OA** (diagnostic criteria are presented elsewhere [10]). The same two first criteria were used to select controls. Further, they should not to be diagnosed as OA, whatever the definition considered (confirmed, probable or possible) nor be labelled with 'unknown' OA status.

Data collection

During the medical examination, height and weight were recorded with the same material for all the subjects (to avoid measurement bias). Data on past and present tobacco smoking status, history of work-related rhinitis, eczema and urticaria symptoms were collected using the EGEA questionnaire [11]. The time sequence of symptoms with work was assessed using items derived from other dedicated questionnaires [12, 13]. Atopic family history (first degree) was sought from reported episodes of asthma, hay fever, eczema, urticaria, treatment for allergy and desensitisation.

From blood sampling, specific IgE analysis was used to categorize subjects as atopic or not, based on the PhadiatopTM test (Phadia, Sweden).

Exposure assessment

Exposure duration and scores were obtained from the occupational exposure questionnaire [14-15]. A score of **exposure intensity** was constructed in view to scale the risk factors associated with work conditions. This score depends on the average number of particular tasks declared to be realized each day. For bakers, the daily tasks were bread-making (kneading-machine loading, transfer by shovel, dough division, dough shaping, bread put in the oven), pastry-making (pastry preparation) and cleaning activities, and were scored (0, 1 or 2) using tertiles [see supplementary files for more precision]. The sum of these 7 notes

(from 0 to 2) defined the score of exposure intensity, a score of 0 reflecting a low exposure, a score of 14 a high exposure.

For hairdressers, a corresponding intensity score was based on the four activities: perm, hair dyes, hair bleached and rinsing, with a note of 0, 1 or 2 according to tertiles of the average number of hairdressing tasks reported per day. The sum of these 4 scores (from 0 to 2) defined the score of exposure intensity among hairdressers, a score of 0 reflecting a low exposure, a score of 8 a high exposure.

Nutritional intake

A food frequency questionnaire (Suvimax 2) was used to evaluate dietary imbalance of nutritional factors [16]. Briefly, this semi-quantitative food frequency questionnaire (FFQ) was developed for self-administered assessment of usual dietary intake over the past year among French adults at an individual level. The food list contained 240 food and beverage items categorized into 22 categories. The frequency of consumption referred to usual consumption over the past year on an increasing scale including yearly, monthly, weekly or daily units, as suitable. The FFQ was self-administered and completed at home. Questionnaires were recovered and verified during the medical visit in order to complete eventual missing information and correct ambiguities.

French recipes, validated by food and nutrition professionals, were used to estimate amounts consumed among mixed foods. Frequencies were converted into numbers of servings per day and multiplied by the standard portion size or by the portion size declared using photographs. An ad hoc composition table was developed to calculate weighted mean nutrient values. The weights were derived from the gender-specific mean frequency of each item declared [16].

Statistical analysis

The data were analysed using SAS 9.2. Results of the descriptive and bivariate analyses were presented as mean (SD) and proportions. Logistic regression was used to calculate odds ratios (OR) and 95% confidence intervals. The significance level entry and to stay in the

model were fixed to 0.20, not to overlook confounding and weak associations. Quantitative data were tested for linearity. For non linear variables, they were divided into categories by using quartiles.

Initially, global analysis, regardless of the sector, was made. Because of differences in the mechanisms involved in the onset of OA between the two occupational sectors, the determinants of OA can vary according to the sector. Analysis was also made separately according to sector.

For nutritional intakes, crude odds ratio and adjusted odds ratio for atopy for potential confounders such as atopy and body mass index were presented.

Results

Demographics

Demographic and other relevant characteristics of the study population are summarised in table 1. Six subjects declared work-related respiratory symptoms not meeting the clinical definition of asthma; they had a positive reversibility test of airway obstruction and/or diurnal variability of the peak flow but, due to non-exhaustive IgE tests or absence of specific tests to detect persulphate sensitization, the status of OA remained uncertain; these subjects were excluded.

Differences were observed between cases and controls concerning age (cases being one year older on average [$p=0.01$]), occupational sector and gender (more hairdressers and therefore more women among controls, respectively $p=0.03$ and $p=0.02$) and sector dropout (higher among cases [$p=0.002$]).

OA and nutrient intakes

Nutrient intakes among cases and controls are presented in table 2. Crude Odds Ratios (ORs) are exposed along with adjusted ORs after control for body mass index and atopy. For the sake of consistency, this adjustment was also made for bakers and pastry makers.

Among all subjects, the associations of OA with vitamins D, and E are borderline significant ($p=0.06$ for the two analyses), but vanished after adjustment. Among bakers and pastry makers, no nutrient intake is associated with OA, whether prior to or after adjustment. On the other hand, among hairdressers, intake of vitamin A is higher among OA cases before adjustment ($p=0.002$) and after ($p=0.01$). The same association was found with vitamin D, whether before ($p=0.004$) or after ($p=0.01$).

Atopy, exposure and symptoms

Because of possible differences in the mechanisms involved, OA risk factors were assessed separately among bakers and pastry makers on the one hand, and hairdressers on the other hand. Crude associations are summarised in table 3 showing that atopy is significantly more frequent among cases than among controls in the bakery and pastry making sectors; the same pattern is seen in hairdressers, but fails to reach significance. Exposure intensity is higher among hairdressing cases. Work-related rhinitis, eczema and urticaria symptoms are more prevalent among bakers or pastry makers who exhibit OA.

After multivariate analysis using logistic regression, only atopy remains an independent risk factor of OA among bakers and pastry makers (OR=10.07 95%CI [2.76 – 36.65]). Among hairdressers, atopy is weakly associated with OA (OR=4.94 [0.66 – 36.75]), while BMI (unit OR=1.24 [1.03 – 1.48]) and the score of exposure intensity (unit OR=1.79 [1.05 – 3.05]) are predictors of OA.

Discussion

Our results show that vitamin A and D intake are positively related with an increased risk of OA among hairdressers. Also, intensity of exposure, measured by the daily number of specific tasks, and body mass index, are risk factors of OA in the same occupational sector. On the other hand, declared nutritional intakes showed no association with OA among bakers and pastry makers. While the well known role of the atopic status on the occurrence of OA is confirmed in this group, it is also suggested among hairdressers.

In occupational settings, nutritional factors could significantly modify host responses to environmental toxicants [17]. An adequate diet may inhibit, arrest, or even reverse the chain of events in toxicity, while a deficient diet could increase persons' susceptibility to adverse environmental exposures, such as occupational allergens [18].

To the best of our knowledge, this is the first study exploring the association between different nutrient intakes and OA. There are controversies about the relation between diet antioxidant intake and asthma [4]. Some authors assert that the increase of asthma is a consequence of a decline in antioxidant intake associated with the transition from a traditional to the modern diet [19]. An experimental study conducted by Gu found that supplementation with antioxidant vitamins in toluene diisocyanate-treated animals, mimicking an occupational exposure, ameliorated the respiratory eosinophilia [7]. In contrast, our results are consistent with the hypothesis that the increase in asthma and allergic diseases is favoured by an increase in antioxidant intake because of the greater availability of functional and antioxidant-enriched foods that might switch the balance of Th1 and Th2 towards a Th2 response [20].

Our findings suggest that the role of nutritional factors might depend on the exposure context. While exposure to flour dust and atopy, but not diet, are the key predictors of OA among bakers and pastry makers, nutritional factors intervene among hairdressers, subjects who are exposed to several pro-oxidant chemicals agents. In this setting, the effects of exposure were found to be related by a high intake of antioxidant. In a normal lung, there is a balance between the toxicity of oxidants (generated through normal cellular function or exposure to an oxygen-rich environment) and the protective activities of several intracellular and extracellular antioxidant defense systems [21]. Oxidative stress occurs when there is an imbalance between the antioxidant defense system of the body and oxidant insults, such as cigarette smoke, air pollution and infections [17]. Chemicals agents may cause disequilibrium in this balance, through an increase in oxidant stress and a compromise of antioxidant resources, and this causes series of pathophysiologic events in the lung that culminate in cellular death and pulmonary dysfunction [17].

Concerning vitamins D, results are also contradictory in the literature: the first hypothesis proposed that at the increase in allergy and asthma is a consequence of widespread vitamin D insufficiency [22]. A second one, more in line with our results, links this increase to a widespread early life vitamin D supplementation for rickets prophylaxis in developed countries [22] ; now, high dose in vitro vitamin D supplementation was shown to promote Th2 differentiation [23-24]. Another study also showed that vitamin D is associated with a dose-dependent reduction in transcription of Th1 cytokines, and increased expression of the Th2 cytokines [24]. Studies on molecular epigenetic mechanisms of dietary vitamin D in lung cellular function (senescence, apoptosis, autophagia, proliferation, phagocytosis) are still ongoing. Such data might shed light on how dietary vitamin D supplementation might interact with environmental agents and give place to chronic lung diseases like asthma [25]. Prospective studies of supplementation therapy or sub-optimal nutrient intake are needed to confirm these hypotheses.

BMI was positively associated with OA among hairdressers (unit OR=1.24 [1.03 – 1.48]). While data on OA are scarce, many studies have focused on the possible link between BMI and non occupational asthma or airway inflammation [26-33], showing a positive association where weight gain occurs before the onset of asthma and respiratory symptoms. This relationship between BMI and asthma could depend on gender, with a greater risk among women compared to men [34, 35]. This might explain why we found an association between BMI and asthma in hairdressers, a predominantly female population, and not among bakers/pastry makers, a predominantly male population.

Atopy is a well-known risk factor of work-related sensitization, especially for high molecular weight agents. The Odds Ratio among bakers/pastry makers is high (10.07 [2.76 - 36.65]). Among hairdressers, the association is more uncertain, possibly due to small numbers (OR=4.94 [0.66 - 36.75]) but the role of atopy is still controversial in the literature [36].

In our study, "work intensity", which is positively associated with OA incidence among hairdressers, reflects the number and variety of techniques (discoloration, coloring, perms) performed in a typical day. Akpinar-Elci and coworkers also found a higher risk of OA in high

work intensity hairdressers [37], in accord with another study that showed an increased risk of OA, though not significant, among hairdressers often performing hair bleaching treatments or using hair spray, compared with more infrequent users [38]. We found no dose-response relationship among bakers and pastry makers. For Brisman *et al.*, the risk of asthma or rhinitis is less dependent on the cumulative dose of inhaled flour dust than on current exposure [39]; also, a longitudinal study showed significant associations between dust concentrations at onset of disease and the risk for asthma and rhinitis [40]. Discrepancies in the job dropout process due to OA symptoms could in part explain these differences in the time sequence between exposure and disease incidence across occupational sectors, since bakers have more opportunities for job reclassification than hairdressers, by switching to pastry making, an activity where exposure levels are lower [41], or to industrial bread processing rather than in small, solo-bakeries.

Strengths and weaknesses of the study

The main limitation is the small number of cases which affects the statistical power of our study, possibly explaining the unstable (non significant) association between atopy and OA among hairdressers where absence of biomarkers of sensitization (specific IgE) precluded a clear assessment of asthma-like symptoms in relation to work. Strengths of this study lie in its design, with cases and controls coming from the same retrospective cohort study, in the accurate exposure duration history and in the diagnostic criteria we used for OA ascertainment. An interesting aspect of our study stems from the comparison of bakers/pastry makers and hairdressers since the physical and chemical nature of the agents involved in the job process and possibly the underlying mechanisms of asthma development differ substantially. Moreover, for the first time, nutritional factors were considered as potential risk factors. Food Frequencies Questionnaires are considered to be reproducible and to provide a useful scale for categorizing individuals according to their intake of energy and nutrients over one year [15; 42].

. As in all case-control studies with other than incident cases, one should be cautious about the measures of associations since the information is collected some time after declaration of the disease. Although nested in a cohort, cases had started their symptoms with varying anteriority, due to the retrospective nature of the cohort. Thus, assessment of some risk factors might be affected by potential changes in behaviours or practices following the onset of the disease (e.g. regarding the smoking status, the occupational tasks that are performed or dietary habits).

Conclusion

This study provides new insight into the role of dietary antioxidants in the development of adult-onset occupational asthma. The risk of OA is positively associated with the declared intakes of vitamin A and D among hairdressers, after adjustment for atopy and body mass index. It also increases with intensity of exposure and with the body mass index in this predominantly female group. Among bakers and pastry makers, the atopic status alone is a risk factor.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

TR and DSA carried out the epidemiologic study. They participated in the medical visits and performed the statistical analysis. CP and DZN designed the study and participated to the interpretation of results. All co-authors wrote and approved the final manuscript.

Acknowledgements:

This projects received funds from AFSSET (contract EST-08-03), the national PHRC-Hospital clinical research programme (2008), the Lorraine Region, the Grand Nancy Urban Community and the Meurthe et Moselle Département.

The authors thank Jean-Louis Guéant and Rosa-Maria Guéant (biochemical analyses at Inserm-U954 unit and Nancy University Hospital), and Serge Hercberg and Pilar Galan (coordinators of the Suvimax 2 project, UMR U557 Inserm/ U1125 Inra/ Cnam/ University Paris13) for their important contributions.

Dovi-Stéphanie Acouetey and Thomas Remen were recipients of doctoral grants from the Lorraine Region.

REFERENCES

- [1] Chan-Yeung M, American College of Chest Physicians. Assessment of asthma in the workplace: ACCP consensus statement. *Chest* 1995;108:1084–1117.
- [2] Bernstein IL, Bernstein DI, Chan-Yeung M, Malo JL. Definition and classification of asthma. In: *Asthma in the workplace*. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editors. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 1–3.
- [3] Malo JL, Ghezzo H, D'Aquino C, L'Archevêque J, Cartier A, Chan-Yeung M. Natural history of occupational asthma: relevance of type of agent and other factors in the rate of development of symptoms in affected subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 1992 Dec;90(6 Pt 1):937-44.
- [4] Allan K, Devereux G. Diet and asthma: nutrition implications from prevention to treatment. *J Am Diet Assoc*. 2011 Feb;111(2):258-68.
- [5] Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):724-33.e1-30. Epub 2010 Dec 24.
- [6] Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Respir J*. 1997 Jan;10(1):6-12.
- [7] Gu H, Itoh M, Matsuyama N, Hayashi S, Iimura A, Nakamura Y, Miki T, Takeuchi Y. Toluene diisocyanate exposure induces laryngo-tracheal eosinophilia, which can be ameliorated by supplementation with antioxidant vitamins in guinea pigs. *Acta Otolaryngol*. 2003 Oct;123(8):965-71.
- [8] Gautrin D, Newman-Taylor AJ, Nordman H, Malo JL. Controversies in epidemiology of occupational asthma. *Eur Respir J*. 2003 Sep;22(3):551-9.
- [9] Rémen T, Coevoet V, Acouetey DS, Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM, Paris C, Zmirou-Navier D. Early incidence of occupational asthma among young bakers, pastry-

- makers and hairdressers: design of a retrospective cohort study. BMC Public Health. 2010 Apr 26;10:206.
- [10] Rémen T, Acouetey DS, Paris C, Hannhart B, Poussel M, Chenuel B, Barbaud A, Zmirou-Navier D. Early incidence of occupational asthma in the bakery, pastry and hairdressing sectors. **Submitted**
- [11] Kauffmann F, Annesi-Maesano I, Liard R, Paty E, Faraldo B, Neukirch F, et al. [Construction and validation of a respiratory epidemiological questionnaire]. Rev Mal Respir. 2002 Jun;19(3):323-33.
- [12] Delclos GL, Arif AA, Aday L, Carson A, Lai D, Lusk C, et al. Validation of an asthma questionnaire for use in healthcare workers. Occup Environ Med. 2006 Mar;63(3):173-9.
- [13] Vandenplas O, Ghezze H, Munoz X, Moscato G, Perfetti L, Lemiere C, et al. What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma? Eur Respir J. 2005 Dec;26(6):1056-63.
- [14] Mounier-Geyssant E, Barthelemy JF, 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.
- [15] Mounier-Geyssant E, Oury V, Mouchot L, Paris C, Zmirou-Navier D. Exposure of hairdressing apprentices to airborne hazardous substances. Environ Health. 2006;5:23.
- [16] Kesse-Guyot E, Castetbon K, Touvier M, Hercberg S, Galan P. Relative validity and reproducibility of a food frequency questionnaire designed for French adults. Ann Nutr Metab. 2010;57(3-4):153-62. Epub 2010 Nov 16.
- [17] Romieu I, Trenga C. Diet and obstructive lung diseases. Epidemiol Rev. 2001;23(2):268-87.
- [18] Hu H, Kotha S, Brennan T. The role of nutrition in mitigating environmental insults: policy and ethical issues. Environ Health Perspect. 1995 Sep;103 Suppl 6:185-90.

- [19] Seaton A, Godden DJ, Brown K. Increase in asthma: A more toxic environment or a more susceptible population? *Thorax*. 1994;49:171-174.
- [20] Murr C, Schroecksnadel K, Winkler C, Ledochowski M, Fuchs D. Antioxidants may increase the probability of developing allergic diseases and asthma. *Med Hypotheses*. 2005;64(5):973-7.
- [21] Romieu I. Nutrition and lung health. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005 Apr;9(4):362-74.
- [22] Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1031-1035.
- [23] Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxy vitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr*. 1995;125(suppl):1704S-1708S.
- [24] Jirapongsananuruk O, Melamed I, Leung DY. Additive immunosuppressive effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and corticosteroids on TH1, but not TH2, responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:981- 985.
- [25] Lehouck A., Mathieu C., Bouillon R., Verhaegen J., Van Eldere J., Decallonne B., Carremans C., Baeke F., Decramer M., Janssens W. (2011). High doses of vitamin D for the treatment of COPD exacerbations: an intervention trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 183, A5372.
- [26] Camargo CA, Jr., Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Archives of internal medicine*. 1999 Nov 22;159(21):2582-8.
- [27] Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001 May;163(6):1344-9.

- [28] Chinn S, Jarvis D, Burney P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. European Community Respiratory Health Survey. *Thorax*. 2002 Dec;57(12):1028-33.
- [29] Gilliland FD, Berhane K, Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, Gilliland SS, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *American journal of epidemiology*. 2003 Sep 1;158(5):406-15.
- [30] Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatric pulmonology*. 2003 Dec;36(6):514-21.
- [31] Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004 Jul 1;170(1):78-85.
- [32] Oddy WH, Sherriff JL, de Klerk NH, Kendall GE, Sly PD, Beilin LJ, et al. The relation of breastfeeding and body mass index to asthma and atopy in children: a prospective cohort study to age 6 years. *American journal of public health*. 2004 Sep;94(9):1531-7.
- [33] Romieu I, Avenel V, Leynaert B, Kauffmann F, Clavel-Chapelon F. Body mass index, change in body silhouette, and risk of asthma in the E3N cohort study. *American journal of epidemiology*. 2003 Jul 15;158(2):165-74.
- [34] Schaub B, von Mutius E. Obesity and asthma, what are the links? *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2005 Apr;5(2):185-93.
- [35] McLachlan CR, Poulton R, Car G, Cowan J, Filsell S, Greene JM, Taylor DR, Welch D, Williamson A, Sears MR, Hancox RJ. Adiposity, asthma, and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Mar;119 (3):634-9.
- [36] Moscato G, Galdi E. Asthma and hairdressers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006 Apr;6(2):91-5.

- [37] Akpinar-Elci M, Cimrin AH, Elci OC. Prevalence and risk factors of occupational asthma among hairdressers in Turkey. *J Occup Environ Med* 2002; 44:585–590.
- [38] Albin M, Rylander L, Mikoczy Z, Lillienberg L, Dahlman Hoglund A, Brisman J, et al. Incidence of asthma in female Swedish hairdressers. *Occupational and environmental medicine*. 2002 Feb;59(2):119-23.
- [39] Brisman J, Jarvholm B, Lillienberg L. Exposure-response relations for self reported asthma and rhinitis in bakers. *Occupational and environmental medicine*. 2000 May;57(5):335-40.
- [40] Cullinan P, Cook A, Nieuwenhuijsen MJ, 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;45:97–103.
- [41] Mounier-Geyssant E, Barthélemy JF, Mouchot L, Paris C, Zmirou-Navier D. Exposure of bakery and pastry apprentices to airborne flour dust using PM_{2.5} and PM₁₀ personal samplers. *BMC Public Health*. 2007 Nov 1;7:311.
- [42] Molag ML, de Vries JH, Ocké MC, Dagnelie PC, van den Brandt PA, Jansen MC, van Staveren WA, van't Veer P. Design characteristics of food frequency questionnaires in relation to their validity. *Am J Epidemiol*. 2007 Dec 15;166(12):1468-78. Epub 2007 Sep 18.

Tables

Table 1: Descriptive characteristics of cases and controls

Characteristic	Cases (N=31)	Controls (N=196)	Total (N=227)	p
Women (%)	8 (25.8%)	94 (48.0%)	102 (44.9%)	0.02
Age (years)	26.1 [2.5]	25.1 [3.0]	25.2 [2.9]	0.01
Height (cm)	173.4 [8.0]	170.1 [9.2]	170.5 [9.1]	0.05
Weight (kg)	77.5 [15.5]	70.2 [14.1]	71.2 [14.5]	0.009
Body Mass Index	25.9 [5.9]	24.2 [4.0]	24.4 [4.3]	0.13
Tobacco smoking (at visit):				
Never smokers	10 (32.2%)	76 (38.8%)	86 (37.9%)	0.38
Ex smokers	7 (22.6%)	26 (13.3%)	33 (14.5%)	
Current smokers	14 (45.2%)	94 (48.0%)	108 (47.6%)	
Occupation:				
Hairdressers (%)	7 (22.6%)	85 (43.4%)	92 (40.5%)	0.03
Seniority	6.1 [3.1]	6.7 [2.2]	6.6 [2.4]	0.25
Sector dropout (%)	10 (32.3%)	22 (11.2%)	32 (14.1%)	0.002

Table 2: Associations between OA and nutrients intake, by occupational sector

Nutrient intake	Unit	All		Bakers and pastry makers		Hairdressers	
		Crude odds ratio*	Adjusted [†] odds ratio*	Crude odds ratio*	Adjusted [†] odds ratio*	Crude odds ratio*	Adjusted [†] odds ratio*
Energy intake	Mcal	1.33 [1.07 - 1.65]	1.28 [1.01 - 1.60]	1.12 [0.86 - 1.44]	1.07 [0.81 - 1.41]	2.16 [1.15 - 4.07]	1.94 [1.00 - 3.72]
n-6:n-3 PUFA [^]	g	1.02 [0.91 - 1.13]	1.01 [0.91 - 1.13]	1.11 [0.96 - 1.28]	1.08 [0.92 - 1.25]	0.77 [0.56 - 1.06]	0.74 [0.50 - 1.10]
Vitamin A	mg	1.16 [0.89 - 1.52]	1.22 [0.90 - 1.65]	0.93 [0.61 - 1.41]	0.90 [0.50 - 1.60]	4.08 [1.64 - 10.14]	3.47 [1.30 - 9.22]
Vitamin C	dg	1.04 [0.81 - 1.33]	1.00 [0.76 - 1.33]	1.04 [0.78 - 1.39]	1.00 [0.69 - 1.43]	1.05 [0.63 - 1.73]	1.08 [0.63 - 1.85]
Vitamin D	µg	1.15 [0.99 - 1.35]	1.13 [0.95 - 1.34]	1.01 [0.83 - 1.23]	1.01 [0.82 - 1.23]	1.75 [1.20 - 2.56]	1.71 [1.12 - 2.59]
Vitamin E	cg	1.30 [0.98 - 1.71]	1.23 [0.90 - 1.67]	1.20 [0.86 - 1.68]	1.09 [0.76 - 1.57]	1.49 [0.89 - 2.50]	1.64 [0.91 - 2.94]

* OR per unit increase of each variable

[†] for atopy and body mass index

[^] ratio polyunsaturated fatty acids of omega 6 (n-6 PUFA)/ polyunsaturated fatty acids of omega 3 (n-3 PUFA)

Table 3: Distribution of symptoms and of putative risk factors among cases and controls according to the occupational sector

	All			Bakers and pastry makers			Hairdressers		
	Cases (N=31)	Controls (N=196)	p	Cases (N=24)	Controls (N=111)	p	Cases (N=7)	Controls (N=85)	p
Body mass index	25.9 [5.9]	24.2 [3.9]	0.13	25.6 [5.8]	25.1 [4.1]	0.94	27.2 [6.3]	23.1 [3.4]	0.07
Work-related rhinitis symptoms	28 (90.3%)	77 (39.3%)	<0.001	22 (91.7%)	45 (40.5%)	<0.001	6 (85.7%)	32 (37.7%)	0.02
Work-related eczema symptoms	11 (35.5%)	23 (11.7%)	0.002	7 (29.2%)	7 (6.4%)	<0.001	4 (57.1%)	16 (18.8%)	0.04
Work-related urticaria symptoms	7 (22.6%)	12 (6.1%)	0.007	6 (25.0%)	4 (3.6%)	0.002	1 (14.3%)	8 (9.4%)	0.53
Personal atopy	26 (83.9%)	78 (39.8%)	<0.001	21 (87.5%)	44 (39.6%)	<0.001	5 (71.4%)	34 (40.0%)	0.13
Family atopy	12 (33.3%)	82 (41.8%)	0.84	8 (33.3%)	37 (33.3%)	1.00	4 (57.1%)	45 (52.9%)	1.00
Exposure duration (year)									
0 - 4.7 (Q1)	14 (45.1%)	42 (21.4%)	0.02	11 (45.8%)	29 (26.1%)	0.09	3 (42.9%)	13 (15.3%)	0.40
4.8 - 6.6 (Q2)	3 (9.7%)	53 (28.1%)		2 (8.3%)	33 (29.7%)		1 (14.3%)	22 (25.9%)	
6.7 - 8.2 (Q3)	7 (22.6%)	49 (25.0%)		6 (25.0%)	25 (22.5%)		1 (14.3%)	24 (28.2%)	
8.3 - 13.8 (Q4)	7 (22.6%)	50 (25.5%)		5 (20.8%)	24 (21.6%)		2 (28.6%)	26 (30.6%)	
Sector (% bakers and pastry makers)	24 (77.4%)	111 (56.6%)	0.03	-	-	-	-	-	-
Score of exposure intensity									
Among bakers/pastry makers[§]	-	-	-	5.0 [3.1]	5.5 [3.5]	0.59	-	-	-
Among hairdressers[†]	-	-	-	-	-	-	6.9 [1.3]	4.5 [2.4]	0.02

[§] Score max = 14[†] Score max = 8

Supplementary files

Table 1: Metric for exposure intensity: variables coding for each task
in the bakery and pastry-making sectors

(Data were obtained from the 148 bakers and pastry-makers who performed the medical visit)

Tasks	Average frequency / Time spent (per day)		
	1 st Tertile (= 0)	2 nd tertile 2 (= 1)	3 th tertile 3 (= 2)
Kneading-machine loading [†]	<2	≥ 2 and < 6	≥ 6
Transfer by shovel	< 5	≥ 5 and < 20	≥ 20
Bread put in the oven [§]	< 7	≥ 7 and < 30	≥ 30
Pastry preparation	< 5	≥ 5 and < 10	≥ 10
Cleaning activities [¶]	< 7	≥ 7 and < 14	≥ 14
Dough division	< 20 min	≥ 20 and < 60 min	≥ 60 min
Dough shaping	< 60 min	≥ 60 and < 120 min	≥ 120 min

[†] per bag, per hopper or per box

[§] expressed in rack

[¶] including workstation, oven, local and flour storage location cleaning

Table 2: Metric for exposure intensity: variables coding for each task
in the hairdressing sector

(Data were obtained from the 114 hairdressers who performed the medical visit)

Tasks	Average frequency / Time spent (per day)		
	1 st Tertile (= 0)	2 nd tertile 2 (= 1)	3 th tertile 3 (= 2)
Perm [†]	<1	≥ 1 and < 2	≥ 2
Hair dye [†]	< 6	≥ 6 and < 10	≥ 10
Hair bleached [†]	< 4	≥ 4 and < 8	≥ 8
Rinsing [§]	< 6	≥ 6 and < 10	≥ 10

[†] sum of preparations and applications

[§] of hair techniques (perm, hair dye and hair bleached)

II. Résultats supplémentaires

II.1. Symptomatologie ORL et cutanée en relation avec l'asthme professionnel

Chez les boulangers-pâtisseries, les symptômes de la rhinite (rhinorrhée ou obstruction nasale) et les symptômes cutanés (eczéma et urticaire) apparaissent généralement avant ou de façon concomitante à ceux de l'asthme (figure 9). Cette séquence temporelle est également suggérée chez les coiffeurs (excepté pour les symptômes d'urticaire) mais dans un moindre degré du fait de faibles effectifs.

Figure 9 : Chronologie des symptômes de la rhinite et cutanés en relation avec les symptômes d'asthme chez les sujets pour lesquels un asthme professionnel a été diagnostiqué, par secteur d'activité

Cas d'asthme professionnel	Associés à des symptômes de la rhinite rythmés par le travail	Associés à des symptômes d'eczéma rythmés par le travail	Associés à des symptômes d'urticaire rythmés par le travail
Chez les boulangers-pâtisseries (N=24)	 N = 22 (92%)	 N = 7 (29%)	 N = 6 (25%)
Chez les coiffeurs (N=7)	 N = 6 (86%)	 N = 4 (57%)	 N = 1 (14%)

Dans notre étude, une grande majorité (82%) des sujets diagnostiqués comme AP présentent également une rhinite professionnelle, qui précède souvent les symptômes d'asthme, en particulier lorsque les agents incriminés sont de HPM. Ces données sont concordantes avec celle de l'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie (EAACI) [56]. Malo et coll. ont en effet observé que 92% des sujets présentant un AP déclarent des symptômes de la rhinite professionnelle. Il ne fut cependant pas mis en évidence de différence en terme de prévalence de la rhinite entre l'exposition à des agents de HPM ou de BPM [46].

Une revue de la littérature récente est en faveur d'un rôle central de la barrière de la peau et de l'exposition cutanée dans le développement d'une sensibilisation sur un mode Th2 et dans le développement ultérieur de l'asthme. La contribution de l'exposition cutanée à

l'asthme dépend de l'exposition et du contexte [171]. Dans notre étude, malgré de faibles effectifs, une association est mise en évidence entre les symptômes d'eczéma reliés au travail et l'incidence de l'AP dans les 2 secteurs d'activité étudiés (cf. article). Ces symptômes d'eczéma apparaissent avant ceux de l'asthme dans 71% des cas (5 sur 7 cas) chez les boulangers-pâtisseries et dans 75% des cas (3 sur 4 cas) chez les coiffeurs. La même observation est faite pour les symptômes d'urticaire en relation avec le travail, mais seulement chez les boulangers-pâtisseries. Comme pour les allergènes environnementaux, il semblerait que les travailleurs développent en premier lieu une réactivité immunologique puis, suite à cela, des symptômes reliés à un organe spécifique (peau, sphère ORL ou appareil respiratoire), cette séquence étant considérée comme une étape du processus menant à l'allergie [47]. Ces résultats suggèrent que l'apparition de symptômes de la rhinite, d'eczéma ou d'urticaire (seulement chez les boulangers-pâtisseries pour ce dernier cas) en relation avec le travail pourrait être utilisée pour identifier des sujets « à risque » de développer un AP. Ces symptômes pourraient représenter un signal d'alerte qui devrait conduire à la réalisation d'autres examens (spirométrie, FENO...). Cependant, du fait des faibles effectifs considérés dans notre étude, cette hypothèse nécessite d'être confirmée par d'autres travaux.

II.2. Scores d'exposition

Alors que, dans l'article précédent, seul le score d'intensité d'exposition ne fut retenu comme indice d'exposition, trois scores furent en réalité construits afin d'étudier les différentes dimensions de l'activité professionnelle : (i) un score en relation avec l'intensité de l'exposition, (ii) un score permettant d'évaluer les comportements individuels ainsi que l'organisation du travail et (iii) un score reflétant la qualité de l'environnement du travail (cf. p 56-57).

Les résultats de la comparaison des scores d'exposition entre 'cas' et 'témoins' chez les boulangers-pâtisseries et chez les coiffeurs sont respectivement présentés tableaux 10 et 11.

Tableau 10 : Caractéristiques de l'exposition des cas et des témoins :
secteur de la boulangerie-pâtisserie.

Caractéristiques de l'exposition chez les boulangers-pâtisseries	Cas (n=24)	Témoins (N=111)	p
Score d'exposition* (/60)	29,32 [12,17]	29,58 [12,52]	0,91
Intensité de l'exposition* (/20)	7,14 [4,38]	7,81 [4,98]	0,59
Organisation du travail et comportements* (/20)	9,64 [6,29]	9,84 [5,97]	0,89
Environnement du travail* (/20)	12,54 [4,13]	11,92 [3,49]	0,38

* La composition des scores d'exposition est expliquée en annexe 15. La distribution des différents scores est quant à elle présentée en annexe 18.

Tableau 11 : Caractéristiques de l'exposition des cas et des témoins :
secteur de la coiffure.

Caractéristiques de l'exposition chez les coiffeurs	Cas (n=7)	Témoins (N=85)	p
Score d'exposition* (/60)	41,21 [8,67]	36,07 [9,67]	0,10
Intensité de l'exposition* (/20)	17,14 [3,36]	11,29 [6,00]	0,02
Organisation du travail et comportements* (/20)	14,17 [1,30]	14,42 [2,98]	0,60
Environnement du travail* (/20)	9,89 [5,03]	10,36 [4,57]	0,82

* La composition des scores d'exposition est expliquée en annexe 16. La distribution des différents scores est quant à elle présentée en annexe 19.

Synthèse et Perspectives

Synthèse de l'étude ABCD

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre de la problématique générale développée depuis plusieurs années par notre équipe de recherche concernant l'histoire précoce de l'asthme professionnel dans des métiers reconnus comme « à risque ». Selon un protocole de type longitudinal rétrospectif comportant une dimension cas-témoins, l'étude ABCD s'intéresse au risque d'asthme professionnel lors des premières années d'exposition de jeunes travailleurs de la boulangerie, pâtisserie et de la coiffure.

Les résultats issus de la cohorte mettent en évidence un excès de risque d'AP qui survient précocement, lors des 4 premières années d'exposition, dans des métiers connus pour être « à risque » d'AP. Au-delà de cette période, le taux d'incidence de l'AP semble se stabiliser. L'incidence cumulée de l'AP est plus est plus faible chez les coiffeurs que chez boulangers-pâtisseries. Les taux d'incidence estimés dans notre étude sont sensiblement supérieurs à ceux déclarés par d'autres études : (i) chez les boulangers-pâtisseries, le taux d'incidence global est de 2,63 cas / 100 personnes.années, soit près de six fois supérieur à la plus haute incidence reportée par d'autres études épidémiologiques dans ce secteur (i.e. 0,44 cas / 100 personnes.années) ; (ii) pour les coiffeurs, le taux d'incidence globale est de 0,58 cas / 100 personnes.années, soit plus de quinze fois supérieure que la plus haute incidence reportée (0,037 cas / 100 personnes.années).

Afin d'identifier les déterminants de l'asthme professionnel, une étude cas-témoin fut réalisée à partir des données issues des visites médicales, en tenant compte des différences entre filières. L'atopie apparaît clairement comme un facteur de risque de l'AP chez les boulangers. Chez les coiffeurs, un excès de risque d'AP fut mis en évidence chez les individus déclarant une intensité de l'exposition élevée (traduisant le nombre de techniques réalisées par jour). Toujours chez les coiffeurs – principalement des femmes - l'indice de masse corporelle est plus élevé chez les sujets diagnostiqués comme AP. En revanche, le statut tabagisme n'apparaît pas comme un facteur de risque dans notre étude, quelle que soit la filière concernée.

Des déséquilibres des apports alimentaires sont mis en évidence chez les coiffeurs : les apports en vitamine A et D sont supérieurs chez les cas par rapport aux témoins. En revanche, chez les boulangers, aucune association n'est mise en évidence entre le statut d'AP et les apports nutritionnels.

Les résultats principaux de cette étude ayant été présentés, il convient maintenant de d'exposer les forces et faiblesses de l'étude ABCD et de discuter des résultats.

Discussion autour des résultats de l'étude

Les résultats issus de la cohorte sont discutés dans l'article princeps de cette étude (*Early incidence of occupational asthma in the bakery, pastry and hairdressing sectors*) et ceux de l'étude cas-témoin ont fait l'objet d'un second article (*Diet, occupational exposure and early asthma incidence among bakers, pastry makers and hairdressers*). Nous proposons ici de détailler les grandes lignes de notre discussion.

1. Incidence de l'asthme professionnel

L'objectif principal de cette étude consistait à explorer l'incidence précoce de l'asthme professionnel dans deux secteurs à risque. Notre étude a mis en évidence des taux d'incidence de l'asthme professionnel supérieurs à ceux retrouvés dans la littérature. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette différence. Dans notre étude, l'ancienneté des travailleurs est relativement faible (médiane = 6,5 ans) par rapport aux autres études d'incidence. La méthodologie retenue ne souffre pas du biais du travailleur sain, biais de sélection généralement retrouvé dans les études transversales responsable d'une sous-évaluation de l'incidence et de la prévalence de la maladie. D'autres éléments de notre méthodologie peuvent également expliquer ces différences d'incidence : la sollicitation des jeunes travailleurs (par opposition aux études se basant sur des éléments déclaratifs), les critères diagnostiques de l'asthme professionnel ou des différences dans les pratiques professionnelles.

En se basant sur la date d'apparition des symptômes respiratoires, respectivement 50% et 57% de l'ensemble des cas d'AP visités sont survenus au cours des 3 premières années d'exposition chez les boulangers-pâtisseries et les coiffeurs de notre étude. Ces pourcentages observés sont propres à la durée de suivi (approximativement 12 ans)⁶. D'un point de vue préventif, ils soulignent l'intérêt de renforcer le dépistage de l'AP dans ces secteurs à risque, notamment lors des premières années d'exposition [208] et ce dès la fin de la période d'apprentissage.

Un aspect que nous n'avons pas encore développé concerne le processus différentiel de sortie du métier en raison des signes d'AP selon la filière. Les possibilités de reclassement ne sont pas les mêmes chez les boulangers-pâtisseries et chez les coiffeurs. Comme nous l'avons constaté lors des visites, certains boulangers qui développèrent des symptômes d'asthme du fait de leur exposition professionnelle purent continuer à exercer dans le secteur en acceptant de modifier leur activité (en effectuant des tâches moins exposantes, comme les activités de pâtisserie), leur comportement (port de masque, tâches effectuées

⁶ Ces pourcentages s'avéreraient plus faibles pour une durée d'exposition plus longue et inversement.

différemment) ou leur environnement (boulangeries industrielles plutôt qu'artisanales). Par l'adoption de ces mesures, les personnes pouvaient contrôler en partie leur exposition et indirectement leurs symptômes. Chez les coiffeurs, le constat fut différent avec notamment une sévérité des symptômes rendant impossible la poursuite dans la profession dans certains cas, et ce malgré de nouvelles tentatives de reprises après plusieurs années d'interruption. En termes de modification de leur activité, leur marge de manœuvre était souvent plus limitée, les techniques constituant une part non négligeable de leur activité. Le port du masque reste sous-utilisé dans cette profession, en partie du fait du contact avec le public. Ce constat pourrait expliquer pour partie les différences dans l'évolution temporelle de l'incidence de l'AP observées dans ces 2 filières.

2. Déterminants de l'asthme professionnel

L'étude cas-témoin avait pour objectif d'identifier des déterminants associés à la survenue de l'AP en fonction de la filière. Par rapport à l'approche longitudinale, elle a permis de prendre en considération l'exposition, au travers de scores construits à partir d'un ensemble de variables caractérisant l'environnement au travail, l'intensité de l'activité et l'organisation du travail, susceptibles d'influencer l'exposition. Cette approche permet aussi de considérer une facette jusqu'ici peu explorée, qui est le régime alimentaire, renseigné par le questionnaire de fréquence Suvimax 2.

Chez les boulangers-pâtisseries, le principal facteur de risque, déjà bien connu, est l'atopie, les sujets atopiques encourant un risque fortement accru de développer un AP (OR=10,07 IC 95% [2.76 – 36.65]). Plusieurs études démontrent que l'existence d'un terrain atopique augmente fortement le risque de développer une sensibilisation IgE-médiée à l'égard des allergènes de la boulangerie [33, 173, 174]. La sensibilisation aux allergènes professionnels constitue une des étapes clés de l'histoire naturelle de l'asthme professionnel [31]. Ainsi, il n'est pas surprenant d'observer une association entre le statut atopique et l'état asthmatique d'origine professionnel. Toutefois, la valeur prédictive de l'atopie est faible vis-à-vis d'une sensibilisation ou d'un asthme professionnel, ne permettant pas de justifier une éviction systématique des sujets atopiques dans cette profession [44]. Chez les coiffeurs, l'atopie n'apparaît pas clairement comme un facteur de risque de l'asthme professionnel, malgré une estimation ponctuelle élevée de l'Odds Ratio (4.94 [0.66 – 36.75]). Cependant, cette absence d'association pourrait résulter d'un manque de puissance statistique (seulement 7 cas chez les coiffeurs). Les résultats sont controversés sur la nature de cette association dans cette profession : Akpınar-Elci *et coll.* [175] mirent en évidence un excès de risque d'AP chez les coiffeurs atopiques alors que Moscato *et coll.* [211] ou Munoz *et coll.* [176] n'ont pas observé d'association entre l'atopie et l'asthme professionnel aux persulfates.

Outre le rôle du statut atopique, le risque de devenir AP serait modulé par la durée d'exposition aux allergènes de la boulangerie. Nos données ne mettent pas en évidence de relation linéaire entre la durée d'exposition et le risque d'AP. Comme nous l'avions déjà démontré avec l'étude sur la cohorte, un excès de risque est mis en évidence chez les sujets du premier groupe ayant la plus faible durée d'exposition (<4,7 ans) comparé à ceux du deuxième groupe (durée d'exposition <6,6 ans) après ajustement sur le statut atopique. Cet excès de risque lors des premières années serait plus le reflet de vulnérabilités individuelles que d'un effet « durée d'exposition » [58]. Dans les deux derniers groupes (durée d'exposition $\geq 6,6$ ans), l'ancienneté est associée à une augmentation du risque de développer un AP (la comparaison avec le risque du 1er groupe n'étant plus significative). Chez les coiffeurs, cette association entre durée d'exposition et risque d'AP n'est pas retrouvée. Toutefois, cette absence d'association pourrait ici aussi résulter d'un manque de puissance, un taux d'incidence plus élevé étant observé dans le groupe de plus faible ancienneté.

Concernant le rôle du statut tabagique vis-à-vis de l'AP, les effets restent controversés. Dans une revue de la littérature, peu d'études mettent en évidence un excès de risque d'AP chez les sujets fumeurs alors qu'à l'inverse, de nombreuses études mettent en évidence un risque accru de sensibilisation professionnelle chez les sujets fumeurs exposés au travail à des agents de HPM ou de BPM [177]. Dans notre étude, le statut tabagique n'apparaît pas comme un facteur de risque de l'AP dans les 2 filières étudiées, ni comme un facteur de risque de sensibilisation professionnelle chez les boulangers.

Chez les coiffeurs, nos résultats confirment les résultats d'Akpınar-Elci *et coll.* [175] qui mirent en évidence un risque accru d'AP chez les coiffeurs fortement exposés ; cette exposition traduit le nombre de techniques (décolorations, colorations, permanentes) réalisées par semaine. Dans une autre étude [214], un excès de risque d'AP, bien que non significatif, est fortement suspecté chez les coiffeurs réalisant fréquemment des techniques de décoloration ou des vaporisations de laque par rapport à ceux effectuant moins fréquemment ces activités. En revanche, nos résultats ne mettent pas en évidence de relation dose-réponse chez les boulangers-pâtisseries. Pour Brisman *et coll.* [178], le risque de développer un asthme chez les boulangers serait moins dépendant de la dose de poussières de farine inhalée que du fait d'être exposé à ces poussières. Des études ont cependant démontré l'existence d'une relation dose-réponse entre l'intensité de l'exposition et la prévalence de la sensibilisation immunologique aux poussières de farines [208, 209, 215-217] qui constitue une des étapes de l'histoire naturelle de l'AP. Enfin, si selon les filières, l'existence d'un processus différentiel de sortie du métier en raison des signes d'AP

est confirmée, il aurait nécessairement un impact sur l'association avec le score d'exposition des 12 derniers mois au travail.

Parmi les autres déterminants de l'AP, un indice de masse corporelle (IMC) élevé chez les coiffeurs serait associé à un risque accru de développer la maladie ($p=0,08$). De nombreuses études se sont intéressées au lien pouvant exister entre l'IMC et l'asthme [218-228]. Elles ont pour la plupart démontrées une association positive entre l'IMC et le développement de l'asthme et de l'inflammation des voies aériennes. Dans ces études, la prise de poids survient avant l'apparition de l'asthme ou de ces symptômes suggérant une relation entre ces deux conditions. Les mécanismes sous-jacents de l'association entre IMC et asthme restent méconnus mais des hypothèses sont avancées : altération de la mécanique des voies aériennes, influences hormonales, modifications de la réponse immunitaire, fréquence plus importante de reflux gastro-œsophagiens et facteurs génétiques [179]. A l'inverse, dans une étude de cohorte récente dans laquelle 591 jeunes adultes ont été suivis pendant 20 ans, une association a été retrouvée entre asthme et obésité mais l'analyse multivariée a révélée que l'asthme serait un facteur de risque de l'obésité et pas l'inverse [230]. Dans une revue de la littérature récente [179], un effet sexe est mis en évidence avec un risque d'asthme accru chez les femmes par rapport aux hommes. Cependant, cette différence selon le sexe est toujours très faible et semble être liée au degré d'adiposité chez les femmes [231]. Ainsi, il n'est pas surprenant d'observer une association entre IMC et asthme chez les coiffeurs, population majoritairement féminine et pas chez les boulangers-pâtisseries, population principalement masculine.

Les résultats sur les différences d'apports en nutriments entre cas et témoins, que ce soit dans le secteur de la boulangerie-pâtisserie ou dans la coiffure, doivent être interprétés avec précaution du fait de faibles effectifs (notamment chez les coiffeurs), de la multiplicité des tests et éventuellement de la méthode de recueil de l'information (questionnaire de fréquence alimentaire). Les résultats à venir des dosages biologiques, moins sujets à incertitude, devraient permettre de vérifier la nature de ces associations.

Forces et limites méthodologiques

1. Population d'étude et recrutement

La population cible de l'étude ABCD était les jeunes travailleurs diplômés entre 2001 et 2006 dans les secteurs de la boulangerie-pâtisserie et de la coiffure, ou diplômés en 2001 dans les secteurs de la vente ou des métiers de bouche, dans un des 9 Centres de Formation des Apprentis retenus pour l'étude.

Une première difficulté fut rencontrée pour contacter les anciens apprentis. Ne disposant que de leurs coordonnées au moment où ils étaient en apprentissage, ces coordonnées devaient être retrouvées 3 à 9 ans après l'obtention de leur diplôme. A cet effet, les parents de chaque ancien apprenti furent sollicités (par courrier puis par téléphone) afin de renseigner les coordonnées actuelles de leur enfant. Sur les 3 275 parents sollicités, 2 282 (70%) nous communiquèrent ces coordonnées. Cette étape a pu générer un biais de sélection si la participation des parents dépendait de la symptomatologie respiratoire de leur enfant.

A l'exception des 176 sujets qui réalisèrent la visite lors de la phase initiale de recrutement, 2 106 sujets furent appelés par les infirmiers(ières) de l'étude. 690 sujets (33%) acceptèrent de compléter le questionnaire médical téléphonique. Comme pour l'étape précédente, cette étape a pu générer un nouveau biais de sélection si la participation du jeune travailleur était liée à sa santé respiratoire. Toutefois, les informations basiques recueillies auprès des sujets refusant de compléter le questionnaire téléphonique ne mirent pas en évidence de différence avec les répondants concernant la prévalence des sifflements respiratoires, des essoufflements ou de l'asthme en relation au travail.

2. Design de l'étude

L'étude ABCD inclut des cohortes successives d'ancienneté croissante dans des secteurs reconnus comme à risque d'asthme professionnel. Ce design original permet ainsi d'étudier l'évolution de l'incidence de l'AP à travers de groupes d'ancienneté croissante et permet également de s'affranchir d'un biais de sélection habituellement retrouvé dans les études transversales : le biais du travailleur sain ('healthy worker effect' ou 'survivor bias') responsable d'une sous-évaluation de l'incidence et de la prévalence de l'AP.

Le protocole initial prévoyait la réalisation de 1 150 visites. Du fait de contraintes financières et pratiques, cet objectif ne put être atteint. Une phase de repérage fut intégrée au protocole afin de cibler les visites en particulier sur les sujets présentant une symptomatologie évocatrice d'AP. Toutes les visites ne purent cependant être réalisées pour diverses raisons (refus, sujets hors Lorraine ou injoignables), avec pour conséquence une imprécision dans l'estimation de l'incidence de l'AP.

3. Diagnostic de l'asthme professionnel

Les critères diagnostiques de l'asthme professionnel retenus dans notre étude reposent à la fois sur des paramètres cliniques, fonctionnels et immunologiques, permettant de définir le jugement avec le plus haut niveau de preuve possible.

Concernant les paramètres cliniques, ils reposaient sur un interrogatoire ciblé sur les symptômes présents lors des 12 derniers mois travaillés afin de ne pas mobiliser une mémoire trop ancienne. Cependant, chez les sujets ayant quitté le secteur depuis plusieurs années, un biais de mémorisation ne peut être écarté même si le jeune âge de notre population devrait en limiter l'effet.

Des difficultés furent rencontrées pour confirmer le statut asthmatique chez les sujets n'exerçant plus dans le secteur. D'après Paggiaro, le retrait de l'exposition serait associé à une rémission de l'asthme chez 50% des sujets, et seulement quelques mois après l'arrêt du travail [180]. Ainsi, les tests objectifs réalisés lors de la visite pouvaient ne plus être associés à l'exposition antérieure [90], l'absence de réversibilité de l'obstruction bronchique chez ces sujets était non contributive. Dans cette situation, seule la mise en évidence d'une variabilité diurne pouvait être utilisée pour confirmer un tableau clinique évocateur. Mais considérant que seulement 51% des grilles de suivi du DEP se sont révélées exploitables pour apprécier cette variabilité diurne, le statut asthmatique de 17 sujets ne put être apprécié et fut classé comme 'indéterminé'. Ne pas considérer ces individus dans les calculs d'estimation de l'incidence de l'AP aurait eu comme conséquence une sous-estimation de l'incidence de l'AP. La méthode que nous avons développée pour les prendre en compte, bien qu'imprécise, permet toutefois d'intégrer ces individus dans nos calculs d'incidence.

Des difficultés furent également rencontrées pour établir le caractère professionnel de l'asthme quand celui-ci était classé comme 'confirmé' ou 'probable'. Le score OASys n'a pas pu être calculé chez 78% des sujets présentant des symptômes évocateurs d'AP, rendant le diagnostic d'AP incertain chez ces sujets. Chez les boulangers-pâtisseries, le dosage des IgE spécifiques vis-à-vis d'allergènes professionnels fut utilisé pour mettre en évidence une sensibilisation aux allergènes professionnels. Pour les coiffeurs, nous ne disposons pas de test immunologique équivalent permettant de mettre en évidence une sensibilisation aux persulfates alcalins, agents étiologiques principaux de l'AP dans ce secteur. Des dosages vis-à-vis d'autres substances furent réalisés (latex et ammoniums quaternaires), ne permettant de souligner une sensibilisation professionnelle que dans de rares exceptions. Le nombre d'AP « probable » observés chez les coiffeurs et les données d'incidence correspondantes se révéleraient ainsi sous évalués pour ce scénario. C'est notamment pour ces raisons que nous avons créé un scénario maximaliste (AP « possible »). Ce scénario

intégrait les cas d'AP pour lesquels la relation avec le travail, bien que suspectée, n'a pu être démontrée, permettant ainsi d'encadrer le risque d'AP.

Enfin, il n'est pas possible dans cette étude de faire le diagnostic différentiel entre, d'une part un asthme d'origine non professionnelle apparu après l'entrée en apprentissage et aggravé par le travail, et d'autre part un asthme d'origine professionnelle. Pour cette raison, différents niveaux de preuve dans le diagnostic de l'AP furent considérés. Pour l'AP 'confirmé', la rythmicité de l'asthme avec le travail fut mise en évidence, excluant ainsi l'asthme aggravé par le travail. En revanche, lorsque le diagnostic différentiel entre ces 2 types d'asthme n'est pas réalisable, les définitions d'AP 'probable' ou 'possible' furent préférées. La définition d'AP 'confirmé ou probable' pourrait ainsi surestimer l'incidence vraie de l'AP.

4. Incidence de l'asthme lors des premières années d'exposition

Pour l'étude des variations de l'incidence de l'asthme lors des premières années d'exposition, l'ancienneté fut obtenue à partir d'une reconstruction précise du parcours professionnel de chaque volontaire (durée et détail de l'apprentissage, date d'embauche, périodes d'interruption).

Afin d'estimer un nombre de cas d'AP chez les sujets non visités, des valeurs prédictives de l'AP furent calculés pour chaque catégorie de symptômes et pour chaque filière. En revanche, une stratification supplémentaire ne put être réalisée en fonction de la durée d'exposition, avec comme conséquence, un lissage des contrastes entre groupes d'ancienneté.

5. Etude cas-témoin

Les études cas-témoins nichées dans une cohorte présentent l'avantage principal que les cas et les témoins sont issus de la même population source. Afin de disposer de critères diagnostiques de qualité, nous avons constitué notre groupe de témoins sur la base des seuls sujets qui réalisèrent la visite.

Comme dans toute étude cas-témoin qui ne porte pas sur des cas strictement incidents, une source de biais provient du recueil des données, effectué après la déclaration de la maladie. Bien que nichée dans une cohorte, notre population des cas est issue de sujets déclarant une symptomatologie plus ou moins ancienne, en raison du caractère rétrospectif de la cohorte. Ainsi, certains facteurs de risque associés à la survenue de la pathologie peuvent ne pas être identifiables du fait de modifications potentielles du comportement ou des pratiques des sujets suite à l'apparition de la maladie (par exemple concernant le statut tabagique, l'activité professionnelle ou les habitudes alimentaires). De la même manière,

certaines facteurs de risque mis en évidence dans notre étude pourraient ne pas être un facteur causal mais une conséquence de la maladie. Ceci concerne notamment la sensibilisation aux allergènes communs qui pourraient précéder ou apparaître à posteriori de la sensibilisation aux allergènes professionnels. En effet, chez les sujets exposés à des agents de HPM au travail, ceux développant une sensibilisation professionnelle présentent un risque accru de développer par la suite une sensibilisation aux allergènes communs en comparaison à ceux ne présentant pas cette sensibilisation professionnelle [181]. Notre définition du statut atopique reposant sur un Phadiatop positif, le risque relatif de développer un AP chez les sujets atopiques pourrait être surestimé.

Perspectives

1. Perspectives en recherche

Nos critères diagnostiques de l'AP reposaient à la fois sur des paramètres cliniques, fonctionnels et immunologiques dont certains sont difficilement réalisable en routine ou exigent une collaboration des sujets (épreuves fonctionnelles respiratoires, suivi du débitmètre de pointe). Pour surmonter ces obstacles, il est nécessaire de développer des méthodes alternatives non invasives, simples, rapides et à un coût économiquement acceptable permettant un dépistage précoce de l'AP notamment dans les secteurs reconnus comme « à risque ». A ce titre, l'efficacité de mesures répétées du FeNO depuis l'entrée en apprentissage pourrait constituer une piste prometteuse, conformément aux résultats obtenus lors du suivi des apprentis dans l'étude MIBAP [189]. L'analyse des données de l'étude ABCD va se poursuivre pour étudier le lien entre le statut asthmatique et FeNO dans les différentes cohortes d'ancienneté.

Notre étude a permis de confirmer le rôle de certains déterminants dans l'asthme professionnel (atopie chez les boulangers-pâtisseries, intensité de l'exposition chez les coiffeurs) mais également d'identifier des facteurs inhabituellement associés à l'AP. A ce titre, il serait intéressant de préciser le rôle du statut atopique et de l'IMC chez les coiffeurs (et surtout chez les coiffeuses concernant l'IMC) à travers d'autres études.

Enfin, le rôle des facteurs génétiques ou nutritionnels dans l'AP pour lesquels certaines pistes sont avancées plus haut, va faire l'objet d'un travail ultérieur par notre équipe sur les données disponibles grâce aux analyses de sang prélevé lors des visites médicales. Seront pris en compte, à côté des déterminants génétiques directement liés à l'inflammation (TNF α , IL1 α , IL1 β , IL1RN), les déterminants nutritionnels et nutriginétiques en considérant les effets modulateurs des facteurs alimentaires pouvant influencer l'inflammation (acides gras n-3 et polyphénols: Apo AIV, APO E, CETP, HL-480, I- et L-FABP, LPL, MTP, PLTP, ABC, SR-B1, ABCA1 et 3, CD36), le stress oxydant (les caroténoïdes, les polyphénols), et l'hyperhomocystéinémie (MTHFR, MTR, MTRR, TCN2, GIF, RFC, COMTs). L'interaction entre expositions professionnelles et apports nutritionnels, modulée par certains polymorphismes génétiques impliqués dans la production de facteurs pro-inflammatoires ou dans le métabolisme des vitamines du groupe B et l'homocystéine pourrait éclairer l'incidence différentielle de l'asthme précoce chez les jeunes travailleurs dans ces métiers à risque.

2. Perspectives en Santé Publique

Cette étude a mis en évidence un excès du risque d'AP lors des premières années d'exposition, que ce soit pour des agents de HPM ou de BPM bien que leurs mécanismes pathogéniques soient différents. La durée de l'exposition au cours de l'apprentissage étant en moyenne de 2,8 ans [ET=1,0], il serait pertinent d'organiser au sein des centres de formation des apprentis des actions de prévention primaire et de renforcer la surveillance de l'état de santé des travailleurs des secteurs à risque dès la fin de la période d'apprentissage.

Notre étude ne fait que confirmer l'excès du risque d'AP chez les sujets atopiques dans les filières concernées par les poussières de farine et autres agents sensibilisants associés. Toujours dans une optique de prévention, la recherche d'un terrain atopique par la réalisation de tests cutanés aux allergènes courants (notamment aux acariens, pollens, moisissures et squames animales) devrait être effectuée de façon systématique avant l'entrée en apprentissage dans ces filières reconnues comme à risque d'AP. En cas de test positif, les jeunes devraient être renseignés sur les risques potentiels liés à leur condition. La question de leur extension au secteur de la coiffure n'est pas tranchée par les résultats de notre étude.

Conclusion

L'étude ABCD a permis de produire des données originales sur l'incidence de l'asthme professionnel et sur son évolution lors des premières années d'exposition de jeunes travailleurs exerçant dans des secteurs à risque. Les taux d'incidence estimés sont supérieurs à ceux retrouvés dans d'autres études internationales. Un risque accru de développer un asthme professionnel lors des 3 premières années d'exposition a été mis en évidence. Cette étude a également permis d'identifier les facteurs modulant cette incidence.

Ces données constituent un support au développement de campagnes de prévention notamment pour la détection précoce de l'asthme professionnel. De manière générale, elles justifient de la surveillance de l'état de santé des travailleurs des secteurs à risque, et ce, dès les premières années d'exposition.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Peumery JJ: *Histoire illustrée de l'asthme, de l'antiquité à nos jours*. Paris; 1984.
2. Bessot JC, Pauli G: *L'asthme professionnel*; 1999.
3. **Global Initiative for Asthma (GINA), « Global Strategy for Asthma Management and Prevention », 2010. Accessible à www.ginasthma.com.**
4. Newman Taylor AJ: **Occupational asthma**. *Thorax* 1980, **35**(4):241-245.
5. Chan-Yeung M: **Occupational asthma**. *Clin Rev Allergy* 1986, **4**(3):251-266.
6. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL: **Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures**. *Chest* 1985, **88**(3):376-384.
7. Bernstein IL, Keskinen H, Blanc PD, Chan-Yeung M, Malo J: **Medicolegal aspects, compensation aspects, and evaluation of impairment/disability**. In *Asthma in the workplace, 3rd ed*. Edited by Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo J. New-York: Taylor & Francis; 2006:319-351.
8. Henneberger PK: **Work-exacerbated asthma**. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2007, **7**(2):146-151.
9. Jeebhay MF, Quirce S: **Occupational asthma in the developing and industrialised world: a review**. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007, **11**(2):122-133.
10. Esterhuizen TM, Hnizdo E, Rees D: **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):509-513.
11. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, Milton D, Schwartz D, Toren K, Viegi G: **American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease**. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2003, **167**(5):787-797.
12. Ehrlich RI, White N, Norman R, Laubscher R, Steyn K, Lombard C, Bradshaw D: **Wheeze, asthma diagnosis and medication use: a national adult survey in a developing country**. *Thorax* 2005, **60**(11):895-901.
13. Xu X, Christiani DC: **Occupational exposures and physician-diagnosed asthma**. *Chest* 1993, **104**(5):1364-1370.
14. Syabbalo N: **Occupational asthma in a developing country**. *Chest* 1991, **99**(2):528.
15. Bardana EJ, Jr.: **Occupational asthma and allergies**. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2003, **111**(2 Suppl):S530-539.
16. Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, de Marco R, Heinrich J, Jarvis D, Kuenzli N, Leynaert B, Luczynska C et al: **The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? European Community Respiratory Health Survey II**. *Eur Respir J* 2001, **18**(3):598-611.

17. Gautrin D, Newman-Taylor AJ, Nordman H, Malo JL: **Controversies in epidemiology of occupational asthma.** *Eur Respir J* 2003, **22**(3):551-559.
18. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C: **Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma.** *Occupational and environmental medicine* 2005, **62**(5):290-299.
19. Latza U, Baur X: **Occupational obstructive airway diseases in Germany: Frequency and causes in an international comparison.** *American journal of industrial medicine* 2005, **48**(2):144-152.
20. Vandenplas O, Larbanois A, Bugli C, Kempeneers E, Nemery B: **[The epidemiology of occupational asthma in Belgium].** *Revue des maladies respiratoires* 2005, **22**(3):421-430.
21. Mendonca EM, Algranti E, de Freitas JB, Rosa EA, dos Santos Freire JA, de Paula Santos Ud U, Pinto J, Bussacos MA: **Occupational asthma in the city of Sao Paulo, 1995-2000, with special reference to gender analysis.** *American journal of industrial medicine* 2003, **43**(6):611-617.
22. De Zotti R, Bovenzi M: **Prospective study of work related respiratory symptoms in trainee bakers.** *Occupational and environmental medicine* 2000, **57**(1):58-61.
23. CNAMTS: **Statistiques nationales des accidents de travail, des accidents de trajet et des maladies professionnelles (année 2003).** Paris: Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés; 2005.
24. McDonald JC, Keynes HL, Meredith SK: **Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989-97.** *Occupational and environmental medicine* 2000, **57**(12):823-829.
25. Meredith S, Nordman H: **Occupational asthma: measures of frequency from four countries.** *Thorax* 1996, **51**(4):435-440.
26. Meredith SK, Taylor VM, McDonald JC: **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.** *British journal of industrial medicine* 1991, **48**(5):292-298.
27. Latza U, Stahlkopf H, Weinssen U, Sschneider WD, van Kampen V, Gässler A, Sadowski H, Baur X: **Prevention of work-related obstructive pulmonary diseases.** *Wirtschaftsverlag NW* 2002:59-109.
28. van Kampen V, Czuppon A, Butz M, Baur X: **Airway irritating substances, labeling and occurrence of occupational diseases.** *Zbl Arbeitsmed* 1998, **48**:24-46.
29. Ameille J, Pauli G, Calastreng-Crinquand A, Vervloet D, Iwatsubo Y, Popin E, Bayeux-Dunglas MC, Kopferschmitt-Kubler MC: **Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99: the ONAP programme.** *Occupational and environmental medicine* 2003, **60**(2):136-141.
30. Bohadana A, Teculescu D: **Asthme et rhinite d'origine professionnelle.** Edited by INSERM; 2000:95.
31. Malo JL, De Guire L, Labrèche F, Labrecque M, Gautrin D: **Asthme professionnel avec et sans période de latence.** *Encycl Méd Chir* 2000, **6-039-V-10**:7 p.

32. Chan-Yeung M, Malo J: **Natural history of occupational asthma.** In *Asthma in the workplace*. Edited by Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI. New-York: Marcel Dekker; 1999:129-144.
33. Gautrin D, Ghezzi H, Infante-Rivard C, Malo JL: **Incidence and determinants of IgE-mediated sensitization in apprentices. A prospective study.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000, **162**(4 Pt 1):1222-1228.
34. Yang IA, Savarimuthu S, Kim ST, Holloway JW, Bell SC, Fong KM: **Gene-environmental interaction in asthma.** *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2007, **7**(1):75-82.
35. Ober C, Thompson EE: **Rethinking genetic models of asthma: the role of environmental modifiers.** *Curr Opin Immunol* 2005, **17**(6):670-678.
36. Vercelli D: **Discovering susceptibility genes for asthma and allergy.** *Nat Rev Immunol* 2008, **8**(3):169-182.
37. Jones MG, Nielsen J, Welch J, Harris J, Welinder H, Bensryd I, Skerfving S, Welsh K, Venables KM, Taylor AN: **Association of HLA-DQ5 and HLA-DR1 with sensitization to organic acid anhydrides.** *Clin Exp Allergy* 2004, **34**(5):812-816.
38. Horne C, Quintana PJ, Keown PA, Dimich-Ward H, Chan-Yeung M: **Distribution of DRB1 and DQB1 HLA class II alleles in occupational asthma due to western red cedar.** *Eur Respir J* 2000, **15**(5):911-914.
39. Mapp CE, Beghe B, Balboni A, Zamorani G, Padoan M, Jovine L, Baricordi OR, Fabbri LM: **Association between HLA genes and susceptibility to toluene diisocyanate-induced asthma.** *Clin Exp Allergy* 2000, **30**(5):651-656.
40. Miller RL, Ho SM: **Environmental epigenetics and asthma: current concepts and call for studies.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008, **177**(6):567-573.
41. Jiang YH, Bressler J, Beaudet AL: **Epigenetics and human disease.** *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004, **5**:479-510.
42. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P *et al*: **A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force.** *Allergy* 2001, **56**(9):813-824.
43. Lemiere C, Charpin D, Vervloet D: **[Is atopy a risk factor of occupational asthma?].** *Revue des maladies respiratoires* 1995, **12**(3):231-239.
44. Botham PA, Lamb CT, Teasdale EL, Bonner SM, Tomenson JA: **Allergy to laboratory animals: a follow up study of its incidence and of the influence of atopy and pre-existing sensitisation on its development.** *Occupational and environmental medicine* 1995, **52**(2):129-133.
45. Grossman J: **One airway, one disease.** *Chest* 1997, **111**(2 Suppl):11S-16S.
46. Malo JL, Lemiere C, Desjardins A, Cartier A: **Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma.** *Eur Respir J* 1997, **10**(7):1513-1515.

47. Moscato G, Vandenplas O, Van Wijk RG, Malo JL, Perfetti L, Quirce S, Walusiak J, Castano R, Pala G, Gautrin D *et al*: **EAACI position paper on occupational rhinitis**. *Respiratory research* 2009, **10**:16.
48. Enarson DA, Vedal S, Schulzer M, Dybuncio A, Chan-Yeung M: **Asthma, asthmalike symptoms, chronic bronchitis, and the degree of bronchial hyperresponsiveness in epidemiologic surveys**. *Am Rev Respir Dis* 1987, **136**(3):613-617.
49. Maestrelli P, Boschetto P, Fabbri LM, Mapp CE: **Mechanisms of occupational asthma**. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2009, **123**(3):531-542; quiz 543-534.
50. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM: **Occupational asthma**. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005, **172**(3):280-305.
51. Cullinan P, Cook A, Gordon S, Nieuwenhuijsen MJ, Tee RD, Venables KM, McDonald JC, Taylor AJ: **Allergen exposure, atopy and smoking as determinants of allergy to rats in a cohort of laboratory employees**. *Eur Respir J* 1999, **13**(5):1139-1143.
52. Hollander A, Heederik D, Doekes G: **Respiratory allergy to rats: exposure-response relationships in laboratory animal workers**. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1997, **155**(2):562-567.
53. Chan-Yeung M: **Occupational asthma**. *Chest* 1990, **98**(5 Suppl):148S-161S.
54. Frew AJ: **What can we learn about asthma from studying occupational asthma?** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003, **90**(5 Suppl 2):7-10.
55. Nieuwenhuijsen MJ, Putcha V, Gordon S, Heederik D, Venables KM, Cullinan P, Newman-Taylor AJ: **Exposure-response relations among laboratory animal workers exposed to rats**. *Occupational and environmental medicine* 2003, **60**(2):104-108.
56. Venables KM, Newman Taylor AJ: **Exposure-response relationships in asthma caused by tetrachlorophthalic anhydride**. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1990, **85**(1 Pt 1):55-58.
57. Heederik D, Houba R: **An exploratory quantitative risk assessment for high molecular weight sensitizers: wheat flour**. *The Annals of occupational hygiene* 2001, **45**(3):175-185.
58. Malo JL, Ghezzi H, D'Aquino C, L'Archeveque J, Cartier A, Chan-Yeung M: **Natural history of occupational asthma: relevance of type of agent and other factors in the rate of development of symptoms in affected subjects**. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1992, **90**(6 Pt 1):937-944.
59. Mapp C, Newman Taylor AJ: **Occupational asthma with latency (sensitizer-induced occupational asthma): factors predisposing to sensitization, development and persistence of symptoms**. . In *Proceedings of the first Jack Pepys Occupational Asthma Symposium: 2003*. *Am J Respir Crit Care Med*; 2003:454-456.
60. Moscato G, Dellabianca A, Maestrelli P, Paggiaro P, Romano C, De Zotti R, Marabini A, Voltolini S, Crippa M, Previti M *et al*: **Features and severity of occupational**

- asthma upon diagnosis: an Italian multicentric case review.** *Allergy* 2002, **57**(3):236-242.
61. Nielsen GD, Olsen O, Larsen ST, Lovik M, Poulsen LK, Glue C, Brandorff NP, Nielsen PJ: **IgE-mediated sensitisation, rhinitis and asthma from occupational exposures. Smoking as a model for airborne adjuvants?** *Toxicology* 2005, **216**(2-3):87-105.
 62. Burney PG: **The causes of asthma--does salt potentiate bronchial activity? Discussion paper.** *J R Soc Med* 1987, **80**(6):364-367.
 63. Seaton A, Godden DJ, Brown K: **Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population?** *Thorax* 1994, **49**(2):171-174.
 64. Fogarty A, Britton J: **The role of diet in the aetiology of asthma.** *Clin Exp Allergy* 2000, **30**(5):615-627.
 65. McKeever TM, Britton J: **Diet and asthma.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004, **170**(7):725-729.
 66. Harik-Khan RI, Muller DC, Wise RA: **Serum vitamin levels and the risk of asthma in children.** *American journal of epidemiology* 2004, **159**(4):351-357.
 67. Huang SL, Pan WH: **Dietary fats and asthma in teenagers: analyses of the first Nutrition and Health Survey in Taiwan (NAHSIT).** *Clin Exp Allergy* 2001, **31**(12):1875-1880.
 68. Romieu I, Sienna-Monge JJ, Ramirez-Aguilar M, Tellez-Rojo MM, Moreno-Macias H, Reyes-Ruiz NI, del Rio-Navarro BE, Ruiz-Navarro MX, Hatch G, Slade R et al: **Antioxidant supplementation and lung functions among children with asthma exposed to high levels of air pollutants.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002, **166**(5):703-709.
 69. Romieu I, Trenga C: **Diet and obstructive lung diseases.** *Epidemiol Rev* 2001, **23**(2):268-287.
 70. Smit HA: **Chronic obstructive pulmonary disease, asthma and protective effects of food intake: from hypothesis to evidence?** *Respiratory research* 2001, **2**(5):261-264.
 71. Smit HA, Grievink L, Tabak C: **Dietary influences on chronic obstructive lung disease and asthma: a review of the epidemiological evidence.** *Proc Nutr Soc* 1999, **58**(2):309-319.
 72. Rubin RN, Navon L, Cassano PA: **Relationship of serum antioxidants to asthma prevalence in youth.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004, **169**(3):393-398.
 73. Whitrow MJ, Moore VM, Rumbold AR, Davies MJ: **Effect of supplemental folic acid in pregnancy on childhood asthma: a prospective birth cohort study.** *American journal of epidemiology* 2009, **170**(12):1486-1493.
 74. Bueso AK, Berntsen S, Mowinckel P, Andersen LF, Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH: **Dietary intake in adolescents with asthma--potential for improvement.** *Pediatr Allergy Immunol* 2011, **22**(1 Pt 1):19-24.

75. Herr C, Greulich T, Koczulla RA, Meyer S, Zakharkina T, Branscheidt M, Eschmann R, Bals R: **The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer.** *Respiratory research* 2011, **12**:31.
76. Shaheen SO, Sterne JA, Thompson RL, Songhurst CE, Margetts BM, Burney PG: **Dietary antioxidants and asthma in adults: population-based case-control study.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001, **164**(10 Pt 1):1823-1828.
77. Picado C, Deulofeu R, Lleonaart R, Agusti M, Mullol J, Quinto L, Torra M: **Dietary micronutrients/antioxidants and their relationship with bronchial asthma severity.** *Allergy* 2001, **56**(1):43-49.
78. Hasselmark L, Malmgren R, Zetterstrom O, Unge G: **Selenium supplementation in intrinsic asthma.** *Allergy* 1993, **48**(1):30-36.
79. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, J. CCA: **Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department (Cochrane Review).** In *The Cochrane Library, Issue 1*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2004.
80. Fogarty A, Lewis SA, Scrivener SL, Antoniak M, Pacey S, Pringle M, Britton J: **Oral magnesium and vitamin C supplements in asthma: a parallel group randomized placebo-controlled trial.** *Clin Exp Allergy* 2003, **33**(10):1355-1359.
81. Mickleborough TD, Gotshall RW, Cordain L, Lindley M: **Dietary salt alters pulmonary function during exercise in exercise-induced asthmatics.** *J Sports Sci* 2001, **19**(11):865-873.
82. Ram FS, Arden KD: **Dietary salt reduction or exclusion for allergic asthma.** *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3):CD000436.
83. Carey OJ, Locke C, Cookson JB: **Effect of alterations of dietary sodium on the severity of asthma in men.** *Thorax* 1993, **48**(7):714-718.
84. De Luca S, Woods RK, Thien FC, Abramson MJ: **Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children (Cochrane Review).** In *The Cochrane Library, Issue 1*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
85. Malo JL, Chan-Yeung M: **Occupational asthma.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2001, **108**(3):317-328.
86. Rosenberg N: **Syndrom de Brooks. Asthmes induits par les irritants.** *Volume 82, TR 25.* Edited by travail IDplmd; 2000:153-158.
87. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, Di Giorgi R, Gjomarkaj M, Bellia V, Bonsignore G: **Airway remodeling in asthma.** *Chest* 2003, **123**(3 Suppl):417S-422S.
88. Godard P, Chanez P, Bousquet J, Demoly P, Pujol JL, Michel FB: *Asthmologie*. Paris: Masson; 2000.
89. Dautzenberg B: *Guide pratique de l'asthme* 1995.
90. Kopferschmitt-Kubler MC, Popin E, Pauli G: **[The diagnosis and management of occupational asthma].** *Revue des maladies respiratoires* 2008, **25**(8):999-1012.

91. **Guidelines for the diagnosis of occupational asthma.** Subcommittee on 'Occupational Allergy' of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Clin Exp Allergy* 1992, **22**(1):103-108.
92. Tarlo SM, Boulet LP, Cartier A, Cockcroft D, Cote J, Hargreave FE, Holness L, Liss G, Malo JL, Chan-Yeung M: **Canadian Thoracic Society guidelines for occupational asthma.** *Can Respir J* 1998, **5**(4):289-300.
93. Bernstein DI, Campo P, Baur X: **Clinical assessment and management of occupational asthma.** In *Asthma in the workplace*. Edited by Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI. New York London: Taylor and Francis; 2006:161-178.
94. Pauli G, Bessot JC, Kopferschmitt-Kubler MC, Popin E: **Démarches diagnostiques.** In *L'asthme professionnel*. Edited by Bessot JC, Pauli G. Paris: Margaux Orange; 1999:127-143.
95. Girard F, Chaboillez S, Cartier A, Cote J, Hargreave FE, Labrecque M, Malo JL, Tarlo SM, Lemiere C: **An effective strategy for diagnosing occupational asthma: use of induced sputum.** *Am J Respir Crit Care Med* 2004, **170**(8):845-850.
96. Perrin B, Lagier F, L'Archeveque J, Cartier A, Boulet LP, Cote J, Malo JL: **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):40-48.
97. Lemiere C: **Induced sputum and exhaled nitric oxide as noninvasive markers of airway inflammation from work exposures.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007, **7**(2):133-137.
98. Beach J, Russell K, Blitz S, Hooton N, Spooner C, Lemiere C, Tarlo SM, Rowe BH: **A systematic review of the diagnosis of occupational asthma.** *Chest* 2007, **131**(2):569-578.
99. Venables KM: **Low molecular weight chemicals, hypersensitivity, and direct toxicity: the acid anhydrides.** *British journal of industrial medicine* 1989, **46**(4):222-232.
100. Yokota K, Yamaguchi K, Takeshita T, Morimoto K: **The significance of specific IgG4 antibodies to methyltetrahydrophthalic anhydride in occupationally exposed subjects.** *Clin Exp Allergy* 1998, **28**(6):694-701.
101. Vandenplas O, Larbanois A, Delwiche JP: **[Diagnostic approach occupational asthma].** *Revue des maladies respiratoires* 2002, **19**(3):334-340.
102. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Hankinson J *et al*: **Stratégies d'interprétation des explorations fonctionnelles respiratoires.** *Revue des maladies respiratoires* 2007, **24**:83-108.
103. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS: **Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001, **163**(5):1256-1276.

104. Enright PL, Kronmal RA, Higgins M, Schenker M, Haponik EF: **Spirometry reference values for women and men 65 to 85 years of age. Cardiovascular health study.** *Am Rev Respir Dis* 1993, **147**(1):125-133.
105. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O: **Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers.** *Eur Respir J* 2002, **20**(5):1117-1122.
106. Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D, Kartounian J, Vincken W: **Obstructive and restrictive spirometric patterns: fixed cut-offs for FEV1/FEV6 and FEV6.** *Eur Respir J* 2006, **27**(2):378-383.
107. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, Cervio G, Ansaldo E, Grosso A, Niniano R, Tsana Tegomo E, Anto JM, Kunzli N *et al*: **What defines airflow obstruction in asthma?** *Eur Respir J* 2009, **34**(3):568-573.
108. Anthonisen NR, Wright EC: **Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease.** *Am Rev Respir Dis* 1986, **133**(5):814-819.
109. Eliasson O, Degraff AC, Jr.: **The use of criteria for reversibility and obstruction to define patient groups for bronchodilator trials. Influence of clinical diagnosis, spirometric, and anthropometric variables.** *Am Rev Respir Dis* 1985, **132**(4):858-864.
110. Popin E, Kopferschmitt-Kubler MC, Pauli G: **Asthme aux isocyanates.** In *L'asthme professionnel*. Edited by Bessot JC, Pauli G. Paris: Margaux Orange; 1999:315-329.
111. Vandenplas O, Binard-Van Cangh F, Brumagne A, Caroyer JM, Thimpont J, Sohy C, Larbanois A, Jamart J: **Occupational asthma in symptomatic workers exposed to natural rubber latex: evaluation of diagnostic procedures.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2001, **107**(3):542-547.
112. Moore VC, Jaakkola MS, Burge CB, Robertson AS, Pantin CF, Vellore AD, Burge PS: **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):307-314.
113. Anees W, Gannon PF, Huggins V, Pantin CF, Burge PS: **Effect of peak expiratory flow data quantity on diagnostic sensitivity and specificity in occupational asthma.** *Eur Respir J* 2004, **23**(5):730-734.
114. Vandenplas O, Cartier A, Malo JL: **Occupational Challenge Tests.** In *Asthma in the workplace*. Edited by Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI. New-York: Taylor & Francis; 2006:227-252.
115. Kopferschmitt-Kubler MC, Pauli G: **Tests de provocation bronchique spécifiques.** In *L'asthme professionnel*. Edited by Bessot JC, Pauli G. Paris: Margaux Orange; 1999:91-108.
116. Pepys J, Hutchcroft BJ: **Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma.** *Am Rev Respir Dis* 1975, **112**(6):829-859.
117. Cloutier Y, Lagier F, Lemieux R, Blais MC, St-Arnaud C, Cartier A, Malo JL: **New methodology for specific inhalation challenges with occupational agents in powder form.** *Eur Respir J* 1989, **2**(8):769-777.

118. Casset A, Marchand C, Le Calvé S, Mirabel P, de Blay F: **Human Exposure Chamber for Known Formaldehyde Levels: Generation and Validation.** *Indoor Built Environ* 2005, **14**:173-182.
119. Gerblich AA, Horowitz J, Chester EH, Schwartz HJ, Fleming GM: **A proposed standardized method for bronchoprovocation tests in toluene diisocyanate--induced asthma.** *J Allergy Clin Immunol* 1979, **64**(6 pt 2):658-661.
120. Vandenplas O, Malo JL, Cartier A, Perreault G, Cloutier Y: **Closed-circuit methodology for inhalation challenge tests with isocyanates.** *Am Rev Respir Dis* 1992, **145**(3):582-587.
121. Maestrelli P, Calcagni PG, Saetta M, Di Stefano A, Hosselet JJ, Santonastaso A, Fabbri LM, Mapp CE: **Sputum eosinophilia after asthmatic responses induced by isocyanates in sensitized subjects.** *Clin Exp Allergy* 1994, **24**(1):29-34.
122. Maestrelli P, Saetta M, Di Stefano A, Calcagni PG, Turato G, Ruggieri MP, Roggeri A, Mapp CE, Fabbri LM: **Comparison of leukocyte counts in sputum, bronchial biopsies, and bronchoalveolar lavage.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995, **152**(6 Pt 1):1926-1931.
123. Lemiere C, Malo JL: **[Use of induced sputum in the investigation of occupational asthma].** *Med Sci (Paris)* 2006, **22**(6-7):595-600.
124. Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S: **Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans.** *Biochem Biophys Res Commun* 1991, **181**(2):852-857.
125. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ: **Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients.** *Lancet* 1994, **343**(8890):133-135.
126. Silkoff PE, McClean P, Spino M, Erlich L, Slutsky AS, Zamel N: **Dose-response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients.** *Chest* 2001, **119**(5):1322-1328.
127. Adisesh LA, Kharitonov SA, Yates DH, Snashell DC, Newman-Taylor AJ, Barnes PJ: **Exhaled and nasal nitric oxide is increased in laboratory animal allergy.** *Clin Exp Allergy* 1998, **28**(7):876-880.
128. Allmers H, Chen Z, Barbinova L, Marczyński B, Kirschmann V, Baur X: **Challenge from methacholine, natural rubber latex, or 4,4-diphenylmethane diisocyanate in workers with suspected sensitization affects exhaled nitric oxide [change in exhaled NO levels after allergen challenges].** *International archives of occupational and environmental health* 2000, **73**(3):181-186.
129. Barbinova L, Baur X: **Increase in exhaled nitric oxide (eNO) after work-related isocyanate exposure.** *International archives of occupational and environmental health* 2006, **79**(5):387-395.
130. Baur X, Barbinova L: **Latex allergen exposure increases exhaled nitric oxide in symptomatic healthcare workers.** *Eur Respir J* 2005, **25**(2):309-316.
131. Campbell CP, Jackson AS, Johnson AR, Thomas PS, Yates DH: **Occupational sensitization to lupin in the workplace: occupational asthma, rhinitis, and work-**

- aggravated asthma.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2007, **119**(5):1133-1139.
132. Hewitt RS, Smith AD, Cowan JO, Schofield JC, Herbison GP, Taylor DR: **Serial exhaled nitric oxide measurements in the assessment of laboratory animal allergy.** *J Asthma* 2008, **45**(2):101-107.
 133. Lund MB, Oksne PI, Hamre R, Kongerud J: **Increased nitric oxide in exhaled air: an early marker of asthma in non-smoking aluminium potroom workers?** *Occupational and environmental medicine* 2000, **57**(4):274-278.
 134. Obata H, Dittrick M, Chan H, Chan-Yeung M: **Sputum eosinophils and exhaled nitric oxide during late asthmatic reaction in patients with western red cedar asthma.** *Eur Respir J* 1999, **13**(3):489-495.
 135. Piipari R, Piirila P, Keskinen H, Tuppurainen M, Sovijarvi A, Nordman H: **Exhaled nitric oxide in specific challenge tests to assess occupational asthma.** *Eur Respir J* 2002, **20**(6):1532-1537.
 136. Swierczynska-Machura D, Krakowiak A, Wiszniewska M, Dudek W, Walusiak J, Palczynski C: **Exhaled nitric oxide levels after specific inhalatory challenge test in subjects with diagnosed occupational asthma.** *International journal of occupational medicine and environmental health* 2008, **21**(3):219-225.
 137. Tan K, Bruce C, Birkhead A, Thomas PS: **Nasal and exhaled nitric oxide in response to occupational latex exposure.** *Allergy* 2001, **56**(7):627-632.
 138. Sjaheim T, Halstensen TS, Lund MB, Bjortuft O, Drablos PA, Malterud D, Kongerud J: **Airway inflammation in aluminium potroom asthma.** *Occupational and environmental medicine* 2004, **61**(9):779-785.
 139. Quirce S, Lemiere C, de Blay F, del Pozo V, Gerth Van Wijk R, Maestrelli P, Pauli G, Pignatti P, Raulf-Heimsoth M, Sastre J *et al*: **Noninvasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings.** *Allergy*, **65**(4):445-458.
 140. Beach J, Rowe BH, Blitz S, Crumley E, Hooton N, Russell K, Spooner C, Klassen T: **Diagnosis and management of work-related asthma.** *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005(129):1-8.
 141. Yacoub MR, Lavoie K, Lacoste G, Daigle S, L'Archeveque J, Ghezzi H, Lemiere C, Malo JL: **Assessment of impairment/disability due to occupational asthma through a multidimensional approach.** *Eur Respir J* 2007, **29**(5):889-896.
 142. Maghni K, Lemiere C, Ghezzi H, Yuquan W, Malo JL: **Airway inflammation after cessation of exposure to agents causing occupational asthma.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004, **169**(3):367-372.
 143. Anees W, Moore VC, Burge PS: **FEV1 decline in occupational asthma.** *Thorax* 2006, **61**(9):751-755.
 144. Chan-Yeung M, Malo JL, Tarlo SM, Bernstein L, Gautrin D, Mapp C, Newman-Taylor A, Swanson MC, Perrault G, Jaques L *et al*: **Proceedings of the first Jack Pepys Occupational Asthma Symposium.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2003, **167**(3):450-471.

145. Smith AM, Bernstein DI: **Management of work-related asthma.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2009, **123**(3):551-557.
146. Rachiotis G, Savani R, Brant A, MacNeill SJ, Newman Taylor A, Cullinan P: **Outcome of occupational asthma after cessation of exposure: a systematic review.** *Thorax* 2007, **62**(2):147-152.
147. Liss GM, Tarlo SM, Banks D, Yeung KS, Schweigert M: **Preliminary report of mortality among workers compensated for work-related asthma.** *American journal of industrial medicine* 1999, **35**(5):465-471.
148. Liss GM, Tarlo SM, Macfarlane Y, Yeung KS: **Hospitalization among workers compensated for occupational asthma.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000, **162**(1):112-118.
149. Ameille J, Larbanois A, Descatha A, Vandenplas O: **[Epidemiology and etiologic agents of occupational asthma].** *Revue des maladies respiratoires* 2006, **23**(6):726-740.
150. Ameille J, Pairon JC, Bayeux MC, Brochard P, Choudat D, Conso F, Devienne A, Garnier R, Iwatsubo Y: **Consequences of occupational asthma on employment and financial status: a follow-up study.** *Eur Respir J* 1997, **10**(1):55-58.
151. Larbanois A, Jamart J, Delwiche JP, Vandenplas O: **Socioeconomic outcome of subjects experiencing asthma symptoms at work.** *Eur Respir J* 2002, **19**(6):1107-1113.
152. Tarlo SM, Liss GM: **Prevention of occupational asthma--practical implications for occupational physicians.** *Occup Med (Lond)* 2005, **55**(8):588-594.
153. Ameille J: **Asthme professionnel: présentation du thème: incidence, étiologies, pronostic médical et social.** *Arch Mal Prof* 2002, **63**(3-4):306-307.
154. Dykewicz MS: **Occupational asthma: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and management.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2009, **123**(3):519-528; quiz 529-530.
155. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, Taylor DR: **Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004, **169**(4):473-478.
156. Tossa P, Paris C, Zmirou-Navier D, Demange V, Acouetey DS, Michaely JP, Bohadana A: **Increase in exhaled nitric oxide is associated with bronchial hyperresponsiveness among apprentices.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2010, **182**(6):738-744.
157. Tossa P, Bohadana A, Demange V, Wild P, Michaely JP, Hannhart B, Paris C, Zmirou-Navier D: **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.
158. Tossa P, Rémen T, Acouetey D, Michaely J, Demange V, Wild P, Paris C, Zmirou-Navier D, A. B: **Inflammation of airways occurs soon after inception of exposure to flour dust and airborne irritants in bakery, pastry cooking and hairdressing**

- apprentices: a follow-up study of the risk of occupational asthma.** *Epidemiology* 2008, **19**(6):S179 (abstract).
159. Vandenplas O, Ghezze H, Munoz X, Moscato G, Perfetti L, Lemiere C, Labrecque M, L'Archeveque J, Malo JL: **What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma?** *Eur Respir J* 2005, **26**(6):1056-1063.
 160. Delclos GL, Arif AA, Aday L, Carson A, Lai D, Lusk C, Stock T, Symanski E, Whitehead LW, Benavides FG et al: **Validation of an asthma questionnaire for use in healthcare workers.** *Occupational and environmental medicine* 2006, **63**(3):173-179.
 161. ATS/ERS: **ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005, **171**(8):912-930.
 162. Menzies D, Nair A, Lipworth BJ: **Portable exhaled nitric oxide measurement: Comparison with the "gold standard" technique.** *Chest* 2007, **131**(2):410-414.
 163. ATS: **Standardization of Spirometry, 1994 Update.** American Thoracic Society. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995, **152**(3):1107-1136.
 164. ERS: **Recommandations Européennes pour les explorations Fonctionnelles Respiratoires.** *Rev Mal; Respir* 2001, **18**:6S1- 6S119.
 165. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP: **International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care.** *Prim Care Respir J* 2006, **15**(1):20-34.
 166. Burge PS, Pantin CF, Newton DT, Gannon PF, Bright P, Belcher J, McCoach J, Baldwin DR, Burge CB: **Development of an expert system for the interpretation of serial peak expiratory flow measurements in the diagnosis of occupational asthma.** Midlands Thoracic Society Research Group. *Occupational and environmental medicine* 1999, **56**(11):758-764.
 167. Hemery ML, Arnoux B, Rongier M, Barbotte E, Bousquet J, Demoly P: **Correlation between former and new assays of latex IgE-specific determination using the K82 and K82 recombinant allergens from the Pharmacia Diagnostics laboratory.** *Allergy* 2005, **60**(1):131-132.
 168. Gueant JL, Mata E, Monin B, Moneret-Vautrin DA, Kamel L, Nicolas JP, Laxenaire MC: **Evaluation of a new reactive solid phase for radioimmunoassay of serum specific IgE against muscle relaxant drugs.** *Allergy* 1991, **46**(6):452-458.
 169. Vidal C, Gude F, Boquete O, Fernandez-Merino MC, Meijide LM, Rey J, Lojo S, Gonzalez-Quintela A: **Evaluation of the phadiatop test in the diagnosis of allergic sensitization in a general adult population.** *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005, **15**(2):124-130.
 170. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G: **Nitric oxide in health and disease of the respiratory system.** *Physiol Rev* 2004, **84**(3):731-765.
 171. Redlich CA: **Skin exposure and asthma: is there a connection?** *Proc Am Thorac Soc* 2010, **7**(2):134-137.

172. Fishwick D, Barber CM, Bradshaw LM, Harris-Roberts J, Francis M, Naylor S, Ayres J, Burge PS, Corne JM, Cullinan P *et al*: **Standards of care for occupational asthma.** *Thorax* 2008, **63**(3):240-250.
173. Cullinan P, Cook A, Nieuwenhuijsen MJ, Sandiford C, Tee RD, Venables KM, McDonald JC, Newman Taylor AJ: **Allergen and dust exposure as determinants of work-related symptoms and sensitization in a cohort of flour-exposed workers; a case-control analysis.** *The Annals of occupational hygiene* 2001, **45**(2):97-103.
174. Houba R, Heederik D, Doekes G: **Wheat sensitization and work-related symptoms in the baking industry are preventable. An epidemiologic study.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998, **158**(5 Pt 1):1499-1503.
175. Akpinar-Elci M, Cimrin AH, Elci OC: **Prevalence and risk factors of occupational asthma among hairdressers in Turkey.** *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine* 2002, **44**(6):585-590.
176. Munoz X, Cruz MJ, Orriols R, Torres F, Espuga M, Morell F: **Validation of specific inhalation challenge for the diagnosis of occupational asthma due to persulphate salts.** *Occupational and environmental medicine* 2004, **61**(10):861-866.
177. Siracusa A, Marabini A, Folletti I, Moscato G: **Smoking and occupational asthma.** *Clin Exp Allergy* 2006, **36**(5):577-584.
178. Brisman J, Jarvholm B, Lillienberg L: **Exposure-response relations for self reported asthma and rhinitis in bakers.** *Occupational and environmental medicine* 2000, **57**(5):335-340.
179. Schaub B, von Mutius E: **Obesity and asthma, what are the links?** *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2005, **5**(2):185-193.
180. Paggiaro PL, Vagaggini B, Bacci E, Bancalari L, Carrara M, Di Franco A, Giannini D, Dente FL, Giuntini C: **Prognosis of occupational asthma.** *Eur Respir J* 1994, **7**(4):761-767.
181. Nguyen B, Ghezzo H, Malo JL, Gautrin D: **Time course of onset of sensitization to common and occupational inhalants in apprentices.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2003, **111**(4):807-812.

Annexes

Annexe 1 : Estimation de l'incidence de l'asthme professionnel chez les boulangers (synthèse de la littérature)

Pays Auteurs [réf.]	Région/Source	Année(s)	Type de données [□]	Incidence annuelle (pour 100 000 travailleurs)	IC 95% ns = non spécifié
Finlande					
KARJALAINEN <i>et coll.</i> [1]	-/FROD	1989-95	SMMC	444 (H) - 408 (F)	362-540 (H) - 337-489 (F)
France					
AMEILLE <i>et coll.</i> [2]	-/ONAP	1996-99	PS	68	62-75
Italie					
BENA <i>et coll.</i> [3]	Piémont/ PRIOR	1996-97	PS	54	ns
Norvège					
LEIRA <i>et coll.</i> [4]	-	1995-99	SHR (81%)	247 (H) - 100 (F)	ns
Royaume-Uni					
MEREDITH <i>et coll.</i> [5]	-/SWORD	1989-90	PS	33	25-44
GANNON <i>et coll.</i> [6]	Midlands de l'Ouest /SCHIELD	1989-91	PS	45	12-82
MCDONALD <i>et coll.</i> [7]	-/ SWORD	1992-97	PS	95 ^Δ	62-142
Suède					
BRISMAN <i>et coll.</i> [8]	-	1992	SHR (76%)	297 (H) - 285 (F)	ns
TOREN [9]	-/SRROD	1990-92	PS	78 ^Φ	42-118

[□] SHR : étude dans des secteurs à haut risque d'AP / SMMC : statistiques médicales, médicolégales et compensatrices / PS : programmes sentinelles

^Δ basé sur une estimation du nombre de cas

^Φ chez les hommes uniquement

Annexe 2 : Estimation de l'incidence de l'asthme professionnel chez les coiffeurs (synthèse de la littérature)

Pays Auteurs [réf.]	Région/Source	Année/Période d'étude	Type de données [□]	Incidence annuelle (pour 100 000 travailleurs)	IC 95% ns = non spécifié
Finlande					
KARJALAINEN <i>et coll.</i> [1]	-/FROD	1989-95	SMMC	33 (H) – 37 (F)	1-186 (H) – 26-51 (F)
LEINO <i>et coll.</i> [10]	-	1980-95	SHR (82%)	218 ^Δ	ns
France					
AMEILLE <i>et coll.</i> [2]	-/ONAP	1996-99	PS	31	26-37
Italie					
BENA <i>et coll.</i> [3]	Piémont/ PRIOR	1996-97	PS	20	ns
Norvège					
LEIRA <i>et coll.</i> [4]	-	1995-99	SHR (81%)	20 (H) - 27 (F)	ns
Royaume-Uni					
MEREDITH <i>et coll.</i> [5]	-/SWORD	1989-90	PS	8	4-13
Suède					
ALBIN <i>et coll.</i> [11]	-	1996	SHR (55%)	1970-80 : 173 ^Δ 1981-90 : 312 ^Δ 1991-96 : 530 ^Δ Total : 390 ^Δ	ns
TOREN [9]	-/SRROD	1990-92	PS	13 ^Φ	2-23

[□] SHR : étude dans des secteurs à haut risque d'AP (taux de participation) / SMMC : statistiques médicales, médico-légales et compensatrices / PS : programmes sentinelles

^Δ Nouveaux cas d'asthme chez les coiffeuses actives sans mise en évidence du caractère professionnel de l'asthme

^Φ chez les femmes uniquement

Annexe 3 : Comparaison internationale des agents étiologiques retrouvés dans l'asthme professionnel
(en % des facteurs causaux recherchés)

PAYS (Région)	Auteur [réf]	Année ou période d'étude	Isocyanates	Farines + Grains + Céréales	Pouss. de bois	Subst. animales	Latex	Soudure	Pdts de coiffure	Aldéhydes
SINGAPOUR	KOR <i>et coll.</i> [12]	1983-99	31,1%	2,2%	4,4%	-	-	22,2%	-	-
CANADA (Québec)	LAGIER <i>et coll.</i> [13]	1986-88	25,2%	13,6%	11,7%	2,8%	-	2,3%	0,5%	0,9% ⁽¹⁾
ETATS-UNIS (Mich.)	ROSENMAN <i>et coll.</i> [14]	1988-94	19,9%	1,9%	0,8%	0,4%	0,7% ⁽²⁾	5,1% ⁽³⁾	0,4%	4,1% ⁽¹⁾
FINLANDE	KARJALAINEN <i>et coll.</i> [1]	1989-95	4,8%	22,3%	2,7%	37,7%	0,3%	4,4%	1,4%	1,8% ⁽¹⁾
ROYAUME-UNI	MCDONALD <i>et coll.</i> [7]	1989-97	16,0%	8,3%	5,0%	7,1%	< 0,1%	4,3% ⁽³⁾	-	1% ⁽¹⁾
CANADA (Clbie-Brit.)	CONTRERAS <i>et coll.</i> [15]	1991	16,2%	4,0%	46,7%	3,2%	-	3,2%	-	-
ETATS-UNIS (Calif.)	REINISCH <i>et coll.</i> [16]	1993-96	1,9%	0,3%	0,9%	2,6%	0,3% ⁽³⁾	1,4%	-	1,2% ⁽⁴⁾
ITALIE (Piémont)	BENA <i>et coll.</i> [3]	1996-97	1,96%	27,0%	1,96%	-	51,0%	-	2,0% ⁽⁵⁾	-
FRANCE	AMEILLE <i>et coll.</i> [2]	1996-99	14,1%	24,7% ⁽⁶⁾	3,7%	1,1%	7,2%	1,7% ⁽³⁾	5,8% ⁽⁵⁾	5,9%
BELGIQUE	VANDENPLAS <i>et coll.</i> [17]	2000-02	17,3%	13,1%	3,1%	4,2%	10,4%	1,9%	4,2% ⁽⁴⁾	0,8%
ALLEMAGNE	LATZA <i>et coll.</i> [18]	2003	6,5%	44,9%	2,2%	1,8%	5,9%	3,4%	7,3%	0,8%

⁽¹⁾ Formaldéhydes

⁽²⁾ Caoutchouc

⁽³⁾ Colophane incluse

⁽⁴⁾ Aldéhydes et acétates

⁽⁵⁾ Persulfates uniquement

⁽⁶⁾ Alpha amylase comprise

Annexe 4 : Comparaison internationale des métiers reconnus comme les plus à risque d'AP

Pays Auteurs [réf.]	Région (Source)	Année ou Période d'étude	Type d'étude [□]	Incidence annuelle [▲]	Principaux métier à risque (incidence annuelle par secteur ou fréquence des cas rapportés au secteur si incidence indisponible)
Allemagne					
LATZA <i>et coll.</i> [18]	-	2003	SMMC	2,8	BP (39%), Coiffeurs (9%), Grossistes-Revendeurs-Acheteurs (5%) Employés du process chimique (4%), Assistants Médicaux (4%)
Etats-Unis					
ROSEMAN <i>et coll.</i> [14]	Michigan (MDPH)	1989-92	SMMC	3	Métallurgistes-Fondeurs (25), Employés de fabrication automobile (17), Raffineurs (12)
REINISCH <i>et coll.</i> [16]	- (DFRs)	1993-96	PS	2,5	Employés dans le nettoyage / Concierges (63), Pompiers (55), Assistants sociaux (30), Caristes (27)
Finlande					
KARJALAINEN <i>et coll.</i> [1]	- (FROD)	1989-95	SMMC	17,4	BP (423), Peintres (213 [†]), Eleveurs/Fermiers (148), Employés de process chimique (145), Cuisiniers (138)
France					
AMEILLE <i>et coll.</i> [2]	- (ONAP)	1996-99	PS	2,4	BP (68), Peintres (33), Coiffeurs (31), Travailleurs du bois (22), Employés dans le nettoyage (6)
Italie					
BENA <i>et coll.</i> [3]	Piémont (PriOR)	1996-97	PS	2,4	BP (54), Maroquiniers (21), Personnel médical (21), Pharmaciens (20), Coiffeurs (19), Agriculteurs (14)
Norvège					
LEIRA <i>et coll.</i> [4] SLASTAD <i>et coll.</i> [19]	-	1995-99	SHR (81%)	11,5	BP (188), Peintres automobile (153), Soudeurs (130), Personnel de laboratoire (51), Coiffeurs (26)
Royaume-Uni					
MEREDITH <i>et coll.</i> [5]	- (SWORD)	1989-90	PS	2	Peintres (66), Employés de process chimique (36), Employés du plastique (34), BP (33)
MCDONAL <i>et coll.</i> [7]	- (SWORD)	1992-97	PS	3,8	Peintres (97), BP (86), Employés du process chimique (57), Métallurges (57), Employés du plastique (38)
Suède					
TOREN [9]	- (SRROD)	1990-92	PS	8,1	BP (88*), Soudeurs (69*), Employés de process chimique (67), Peintres (59*), Employés du plastique (46)

□ SHR : étude dans des secteurs à haut risque d'AP (taux de participation) / SMMC : statistiques médicales, médicolégales et compensatrices / PS : programmes sentinelles

▲ Incidence annuelle pour 100 000 travailleurs, toutes filières confondues

* Données concernant les hommes uniquement (données non disponibles chez les femmes)

† Excepté peintres en bâtiment

Annexe 5 : Facteurs génétiques impliqués dans l'asthme professionnel [20]

Agent professionnel	Nombre de sujets	Gène	Association *	Réf.
Anhydrides acides	30	HLA-DR3	OR = 6,0 (p=0,05)	[21]
Anhydrides trimellitique	11	HLA-DR3	OR = 16,0 (p=0,004)	[21]
Anhydrides acides	52	HLA-DQ5	OR = 4,3 [1,7-11,0]	[22]
		HLA-DQB1*0501	OR = 3,0 [1,2-7,4]	
		HLA-DR1	OR = 3,0 [1,2-11,0]	
Cèdre rouge	56	HLA-DQB1*0302	OR = 4,9 [1,3-18,6]	[23]
		HLA-DQB1*0501	OR = 0,3 [0,1-0,8]	
		HLA-DQB1*0603	OR = 2,9 [1,0-8,2]	
Isocyanates [†]	55	HLA-DQA1/DQB1/DRB1	NS	[24]
Isocyanates [†]	10	HLA-DR/DQ	NS	[25]
Isocyanates [†]	109	GSTM1 abs.	OR = 1,89 [1,0-3,5]	[26]
Isocyanates [†]	109	NAT1	OR = 2,5 [1,3-4,9]	[27]
		GSTM1 abs. + NAT1	OR = 4,5 [1,7-11,6]	
		GSTM1 abs. + NAT2	OR = 7,8 [1,2-51,6]	
Isocyanates (TDI)	28	HLA-DQB1*0201/0301	RR = 9,5 (p=0,05)	[28]
		HLA-DQB1*0501	RR = 0,1 (p<0,03)	
		HLA-DQB1*0503	RR = 9,8 (p<0,04)	
Isocyanates (TDI)	30	HLA-DQB1*0501	RR = 0,04 (p=0,02)	[29]
		HLA-DQB1*0503	RR = 2,9 (p=0,03)	
Isocyanates (TDI)	67	HLA-DQA1*0101	RR = 0,53 [0,1-0,6]	[30]
		HLA-DQA1*0104	RR = 1,5 (p=0,005)	
		HLA-DQB1*0501	RR = 0,6 [0,1-0,7]	
		HLA-DQB1*0503	RR = 1,5 (p=0,009)	
Isocyanates (TDI)	116	HLA Classe I (A,B,C)	NS	[31]
	142	TNFα-308	NS	
Isocyanates (TDI)	109	NAT1	OR = 7,8 [1,2-51,6]	[27]
Isocyanates (TDI)	56	GSTM1 Val/Val	OR = 0,2 [0,1-1,1]	[32]
Platine	44	HLA-DR3	OR = 2,3 [1,0-5,6]	[33]
		HLA-DR6	OR = 0,4 [0,2-0,8]	
Rat (allergène urinaire)	109	HLA-DR3	OR = 0,6 [0,1-0,95]	[34]
		HLA-DR7	OR = 1,8 [1,1-2,9]	
		HLA-DQ3	OR = 1,6 [1,0-2,5]	

* Association exprimée par la valeur du RR (risque relatif) ou de l'OR (odds ratio) ainsi que l'intervalle de confiance (valeur du p quand IC non calculé) - NS = association non significative

[†] Différents types d'isocyanates incluant le TDI (toluène diisocyanates), le HDI (hexaméthylène diisocyanates) et le MDI (méthylène diphényl diisocyanates)

GSTM = Glutathione S-transférase ; NAT = n-acétyltransférase

Annexe 6 : Substances nutritives influençant l'incidence de l'asthme [35]

Substances nutritives	Activité et effet potentiel
Vitamines A, C, E	Antioxydants; protection contre l'oxydation et l'inflammation (endogène et exogène)
Vitamine C	Inhibition de la prostaglandine
Vitamine E	Stabilisation de la membrane / inhibition de la production d'IgE
Flavonoïdes	Antioxydants; stabilisation des mastocytes
Magnésium	Détente du muscle lisse / stabilisation des mastocytes
Sélénium	Cofacteur antioxydant dans la glutathion peroxydase
Cuivre, zinc	Cofacteur antioxydant dans la superoxyde dismutase
Acides gras n-3	Substitution des leucotriènes / stabilisation de l'inflammation des membranes cellulaires
Poly-insaturés n-6 / acides gras insaturés	Augmentation de la production des eicosanoïdes
Sodium	Augmentation de la contraction du muscle lisse

Annexe 7 : Approche diagnostique de l'asthme en relation avec le travail (ART) : suggestion proposée lors d'un consensus de pneumologues [36]

Traduit de l'anglais

1. Pour tous les individus présentant un asthme nouveau ou présentant une exacerbation de leur asthme, retracer l'histoire clinique pour rechercher un ART (AP ou AAT). Puis, confirmer le diagnostic d'asthme et procéder à des investigations pour déterminer s'il est en relation avec le travail. Réaliser ces tests, si possible, avant de conseiller au sujet de changer de travail.
2. Pour tous les individus pour lesquels un ART est suspecté, obtenir un historique des expériences professionnelles, des expositions, des industries, de l'utilisation de moyens de protection. Rechercher la présence de pathologies respiratoires parmi les autres employés et consulter les fiches de données de sécurité qui listent un grand nombre d'agents reconnus comme dangereux. Documenter l'apparition et la temporalité des symptômes, la prise de médicaments, la fonction pulmonaire, et leur relation temporelle avec les périodes de travail et de repos.
3. Pour les individus présentant un asthme d'origine non professionnelle mais s'aggravant au travail, considérer le diagnostic d'asthme aggravé par le travail qui repose souvent sur des modifications en termes de symptômes, de prise de médicaments et/ou des fonctions pulmonaires reliées temporellement au travail.
4. Pour les individus chez lesquels un asthme professionnel d'origine immunologique est suspecté, en plus de documenter avec précision l'historique professionnel, procéder à la réalisation de tests objectifs additionnels quand cela est possible (i.e. surveillance du DEP, test à la métacholine, explorations immunologiques, expectoration induite et test de provocation bronchique spécifique) pour améliorer la valeur diagnostique.
5. Pour les individus chez lesquels un ART est suspecté et qui continuent de travailler dans le métier en question, réaliser un suivi du DEP pour confirmer le diagnostic et demander au sujet d'enregistrer son DEP, de manière optimale, au moins 4 fois par jour pendant au moins 2 semaines au travail et 2 semaines en dehors.
6. Pour les individus chez lesquels un asthme professionnel d'origine immunologique est suspecté et qui travaillent toujours dans le métier en question, réaliser un test à la métacholine ou obtenir des mesures comparables de la réactivité des voies aériennes au cours d'une période de travail, et leur répétition dans le temps (au moins 2 semaines de préférence) en dehors de l'exposition professionnelle afin d'identifier les modifications induites par le travail.
7. Pour les individus chez lesquels un asthme professionnel d'origine immunologique est suspecté, réaliser des tests immunologiques (prick tests cutanés, dosage des IgE spécifiques) pour identifier une sensibilisation à des allergènes professionnels spécifiques quand ces tests sont techniquement fiables et disponibles.
8. Pour les individus chez lesquels un asthme professionnel d'origine immunologique est suspecté, réaliser un test de provocation bronchique spécifique (si disponible) est suggéré lorsque le diagnostic ou l'agent causal reste ambigu. Cependant, ce test ne doit être réalisé que dans des installations spécialisées et sous la surveillance d'une équipe médicale.
9. Pour tous les individus présentant un AAT, essayer de contrôler le mieux possible l'exposition. Pour les individus présentant un asthme professionnel d'origine immunologique, supprimer tout nouveau contact avec l'agent incriminé en plus de leur apporter des solutions pour la gestion de leur asthme.
10. Pour tous les individus présentant un asthme d'origine irritative ou un AAT, le groupe d'experts conseille d'optimiser le traitement asthmatique et de réduire l'exposition sur le lieu de travail aux substances incriminées. Si cela s'avère infructueux, le transfert vers une zone de travail moins exposée est suggéré pour contrôler l'asthme.
11. Pour les individus potentiellement exposés à des agents sensibilisants ou à des niveaux d'irritants non maîtrisables, le groupe d'experts conseille la prévention primaire à travers le contrôle des expositions (i.e. élimination, substitution, modification du process, utilisation de masques de protection, contrôle des systèmes).
12. Un individu diagnostiqué comme AP représente une sentinelle potentielle d'évènements de santé :
 - Inspecter le lieu de travail pour identifier et prévenir d'autres cas d'AP dans le même contexte.
 - Pour les environnements de travail avec exposition potentielle à des agents sensibilisants, le groupe d'experts conseille des mesures de prévention secondaire incluant une surveillance médicale par l'administration d'outils tels que les questionnaires, la spirométrie, et, quand ils sont disponibles, la réalisation de tests immunologiques.

Annexe 8 : Calendrier de l'étude

Calendrier de l'étude ABCD

- Année 2007-

Janv.	Fév.	Mars	Avr.	Mai	Juin	Juill.	Août	Sept.	Oct.	Nov.	Déc.
								▪ Rédaction (participation à la rédaction du protocole / du dossier de promotion) ▪ Démarches administratives (CPP, CCTIRS) ▪ Recherches bibliographiques ▪ Prise de contact avec les CFA			

- Année 2008-

Janv.	Fév.	Mars	Avr.	Mai	Juin	Juill.	Août	Sept.	Oct.	Nov.	Déc.
▪ Sollicitation des CFA – Constitution de la population source de l'étude ▪ Mise en forme de la base de données de l'étude – Préparation au publipostage (lettres, imprimeurs) ▪ Envoi de courriers aux représentants légaux (RL) – Recherche des coordonnées obsolètes – Relances – Envoi de courriers aux jeunes travailleurs ▪ Conception et mise en forme des questionnaires de l'étude								▪ Préparation de la phase d'investigation de terrain ▪ Organisation/réalisation de la phase d'appel des jeunes travailleurs		Investigations de terrain : visites au domicile des volontaires	

- Année 2009-

Janv.	Fév.	Mars	Avr.	Mai	Juin	Juill.	Août	Sept.	Oct.	Nov.	Déc.
Investigations de terrain : visites au domicile des volontaires (1 ^{ère} phase de visites, non orientée)						▪ Saisie des données ▪ Modification de l'approche méthodologique ▪ Encadrement d'élèves infirmiers chargés d'administrer par téléphone le questionnaire médical aux jeunes travailleurs ▪ Encadrement de stagiaires chargés de rappeler les RL non répondants ▪ Préparation à la nouvelle phase d'investigation de terrain ▪ Rédaction de l'article scientifique (design de l'étude)					

Calendrier de l'étude ABCD (suite)

- Année 2010-

Janv.	Fév.	Mars	Avr.	Mai	Juin	Juill.	Août	Sept.	Oct.	Nov.	Déc.
Investigations de terrain : visites au domicile des volontaires (2ème phase de visites, orientée principalement vers les sujets présentant une symptomatologie évocatrice d'asthme professionnel)							- Saisie des données - Présentation des premiers résultats (congrès ISES-ISEE à Séoul) - Expertise des explorations fonctionnelles respiratoires - Analyse des DEP - Rédaction de la thèse (section intro + méthode) - Construction des scores d'exposition	Analyses immuno-logiques (dosage des IgE)			

- Année 2011-

Janv.	Fév.	Mars	Avr.	Mai	Juin	Juill.	Août	Sept.	Oct.	Nov.	Déc.
Analyses immuno-logiques (dosage des IgE)	- Analyse statistique - Rédaction de l'article princeps - Extraction des données alimentaires et analyses - Rédaction de la thèse										

Annexe 9 : Questionnaire médical téléphonique (TELMED)

Faculté de Médecine
B.P. 184 - 9, avenue de la Forêt de Haye
54505 Vandœuvre-Lès-Nancy Cedex – France
Tel. +33 (0)3.83.68.39.10- Fax +33 (0)3.83.68.39.19
Email : u420@nancy.inserm.fr

Inserm

Institut National de la Santé
et de la Recherche Médicale

Questionnaire Médical Téléphonique

Identification :

Identifiant :

Date : / /

Enquêteur :

Médecin (pour la validation):

1.	Votre sexe : (cocher la bonne réponse)	Masculin ☐	Féminin ☐
2.	Date de naissance :	/ /	
3.	Filière de formation en apprentissage : (Plusieurs réponses possibles)	Oui	Non
3.1.	- Boulangerie	☐	☐
3.2.	- Pâtisserie	☐	☐
3.3.	- Coiffure	☐	☐
3.4.	- Métiers de Bouche	☐	☐
3.5.	- Vente	☐	☐
3.6.	- Autre : précisez	☐	☐
4.	Nombre d'années de formation en apprentissage (dans la filière de formation)		
Détail des apprentissages réalisés		Oui	Non
4.1.	- CAP pendant ans (à cumuler si plusieurs CAP réalisés)	☐	☐
4.2.	- Brevet Professionnel (BP) pendant ans (idem)	☐	☐
4.3.	- Mention Complémentaire (MC) pendant ans (idem)	☐	☐
4.4.	- Brevet Technique des Métiers (BTM) pendant ans (idem)	☐	☐
4.5.	- Autres diplômes en apprentissage pendant ans	☐	☐
Précisez :			

5.	Date de fin d'apprentissage (mois / année)	/	
6.	Date de la 1 ^{ère} embauche après la sortie du CFA (mois / année)	/	
7.	Durée totale d'interruption en mois depuis la date de 1 ^{ère} embauche (congé maternité, inactivité, maladie, incapacité...)		

SYMPTOMES RESPIRATOIRES

Je vais vous poser un certain nombre de questions concernant les éventuels symptômes respiratoires et allergiques que vous avez pu présenter. Seuls les symptômes présents en dehors d'une infection devront être pris en compte.

Veuillez répondre à ces questions par Oui ou Non, et si une question ne vous paraît pas claire, dites le moi.

SIFFLEMENTS		Oui	Non
8.	Depuis votre entrée en apprentissage, avez-vous déjà présenté des sifflements dans la poitrine ?	☐	☐
Si OUI:			
8.1.	Avez-vous présenté des sifflements dans la poitrine <u>au cours des 12 derniers mois travaillés dans votre secteur de votre formation initiale</u> ?	☐	☐
8.2.	Avez-vous été essoufflé(e), même légèrement, quand vous aviez ces sifflements ?	☐	☐
8.3.	Avez-vous eu ces sifflements quand vous n'étiez pas enrhumé(e) ?	☐	☐

DYSPNEE/ESOUFLEMENTS		Oui	Non
9.	Depuis votre entrée en apprentissage, avez-vous déjà présenté des difficultés pour respirer ?	☐	☐
Si OUI:			
9.1.	Vous avez ces difficultés : 1 = ☐ continuellement : votre respiration n'étant jamais tout à fait normale 2 = ☐ de façon répétée, mais cela s'arrange toujours complètement 3 = ☐ rarement		
9.2.	Avez-vous eu une crise d'essoufflement au repos, pendant la journée à un moment quelconque <u>au cours des 12 derniers mois travaillés</u> (dans votre secteur de formation initiale) ?	☐	☐
9.3.	Avez-vous eu une crise d'essoufflement à la suite d'un effort intense, à un moment quelconque <u>au cours des 12 derniers mois travaillés</u> (dans votre secteur de formation initiale) ?	☐	☐

<i>Douleur thoracique ou gêne thoracique</i>		Oui	Non
10.	<u>Depuis votre entrée en apprentissage</u> , avez-vous déjà eu l'impression que vos poumons sont serrés ?	☐	☐
11.	<u>Depuis votre entrée en apprentissage</u> , avez-vous déjà eu des brûlures dans les poumons ?	☐	☐
<i>Si NON aux questions 10 et 11, passez directement à la question 13.</i>			
12.	Si OUI à 10 ou 11 : Avez-vous présenté l'un (au moins) de ces symptômes <u>au cours des 12 derniers mois travaillés</u> (dans votre secteur de formation initiale) ?	☐	☐

<i>TOUX et EXPECTORATION</i>		Oui	Non
13.	Toussez-vous habituellement (toutes les semaines) en vous levant le matin en hiver ?	☐	☐
14.	Toussez-vous habituellement (toutes les semaines) pendant la journée ou pendant la nuit en hiver ?	☐	☐
<i>Si NON aux questions 13 et 14, passez directement à la question 16.</i>			
15.	Si OUI à 13 ou 14 : Toussez-vous comme cela presque tous les jours pendant au moins trois mois de suite chaque année ?	☐	☐
16.	Crachez-vous habituellement (toutes les semaines) en vous levant le matin en hiver ? (<i>Répondre OUI si vous avalez des crachats qui viennent de vos bronches. Si vos crachats viennent uniquement du nez ou de la gorge, répondre NON</i>)	☐	☐
17.	Crachez-vous habituellement (toutes les semaines) pendant la journée ou pendant la nuit en hiver ?	☐	☐
<i>Si NON aux questions 16 et 17, passez directement à la question 19.</i>			
18.	Si OUI à 16 ou 17 : Crachez-vous comme cela presque tous les jours pendant au moins trois mois de suite chaque année ?	☐	☐

<i>PERTE DE LA VOIX</i>		Oui	Non
19.	<u>Depuis votre entrée en apprentissage</u> , avez-vous déjà présenté des épisodes de perte de la voix en dehors d'un rhume ou d'une grippe ?	☐	☐
19.1.	Si OUI , avez-vous ces épisodes : 1 = ☐ continuellement : votre voix n'étant jamais tout à fait normale 2 = ☐ de façon répétée, mais cela s'arrange toujours complètement 3 = ☐ rarement		
19.2.	Avez-vous présenté de tels épisodes <u>au cours des 12 derniers mois travaillés</u> (dans votre secteur de formation initiale) ?	☐	☐

EPISODES NOCTURNES		Oui	Non
20.	Depuis votre entrée en apprentissage, avez-vous déjà été réveillé durant la nuit par l'un des symptômes respiratoires suivants ?	☐	☐
Si OUI : quel(s) symptôme(s) ?			
20.1.	- Quinte de toux	☐	☐
20.2.	- Essoufflement	☐	☐
20.3.	- Sifflement	☐	☐
20.4.	- Douleur thoracique ou gêne thoracique	☐	☐
20.5.	Avez-vous été réveillé par de tels épisodes <u>au cours des 12 derniers mois</u> (dans votre secteur de formation initiale) ?	☐	☐

ASTHME : historique et description		Oui	Non
21.	Depuis votre entrée en apprentissage, avez-vous déjà présenté des crises d'étouffement au repos avec des sifflements dans la poitrine ?	☐	☐
21.1.	Si OUI, avez-vous eu ces symptômes <u>au cours des 12 derniers mois travaillés</u> (dans votre secteur de formation initiale) ?	☐	☐
22.	Depuis votre entrée en apprentissage, avez-vous déjà présenté des crises d'asthme ?	☐	☐
22.1.	Si OUI, avez-vous présenté une crise d'asthme <u>au cours des 12 derniers mois travaillés</u> (dans votre secteur de formation initiale) ?	☐	☐
23.	Prenez vous des médicaments pour un problème respiratoire (incluant les inhalateurs, aérosols, ou comprimés) ?	☐	☐
23.1.	Si oui lesquels ? 		

SURVENUE DES SYMPTOMES RESPIRATOIRES		Oui	Non
24.	Parmi les signes respiratoires évoqués précédemment, certains sont-ils apparus <u>après</u> l'entrée en apprentissage ?	☐	☐
Si OUI, lesquels ?		Oui	Non
24.1.	- Toux et crachats	☐	☐
24.2.	- Sifflements	☐	☐
24.3.	- Essoufflements	☐	☐
24.4.	- Douleur ou gêne thoracique	☐	☐
24.5.	- Perte de la voix	☐	☐
24.6.	- Asthme	☐	☐

25. Avez-vous présenté au moins un de ces symptômes au cours de votre semaine de travail ? (répondre pour les 12 derniers mois travaillés dans la filière de formation)	☐	☐
<i>Si OUI, existe-t-il une notion de :</i>		
25.1. - Persistance des symptômes après la fin de la journée de travail ?	☐	☐
25.2. - Amélioration (voire disparition) pendant les week-ends ?	☐	☐
25.3. - Amélioration (voire disparition) pendant les vacances ?	☐	☐
25.4. - Réaggravation (voire réapparition) après chaque nouvelle exposition ?	☐	☐
25.5. - Amélioration quand les fenêtres sont ouvertes ?	☐	☐

SYMPTOMES ORL

<i>RHINITE ALLERGIQUE</i>	Oui	Non
26. Depuis votre entrée en apprentissage, avez-vous déjà eu des crises d'éternuements en dehors d'un rhume ? (au moins 5 éternuements)	☐	☐
<i>Si OUI,</i>		
26.1. Cela vous arrive-t-il :		
1 = ☐ moins d'une fois par an		
2 = ☐ plus d'une fois par an		
3 = ☐ plus d'une fois par mois		
4 = ☐ presque tous les jours		
26.2. Avez-vous présenté des crises d'éternuements au cours des 12 derniers mois travaillés (dans votre secteur de formation initiale) ?	☐	☐
27. Depuis votre entrée en apprentissage, avez-vous habituellement le nez bouché en dehors d'un rhume?	☐	☐
<i>Si OUI :</i>		
27.1. Cela vous arrive-t-il au moins trois mois de suite chaque année ?	☐	☐
27.2. Cela vous arrive-t-il plus fréquemment certains mois de l'année ?	☐	☐
27.3. Si OUI , quel(s) mois ?		
☐ Janvier ☐ Février ☐ Mars ☐ Avril ☐ Mai ☐ Juin ☐ Juillet ☐ Août ☐ Sept. ☐ Octobre ☐ Nov. ☐ Déc. Tous		

28. Depuis votre entrée en apprentissage, avez-vous habituellement le <u>nez qui coule</u> en dehors d'un rhume?	☐	☐
<i>Si OUI :</i>	Oui	Non
28.1. Cela vous arrive-t-il au moins trois mois de suite chaque année ?	☐	☐
28.2. Cela vous arrive-t-il plus fréquemment certains mois de l'année ?	☐	☐
28.3. Si OUI , quel(s) mois ?	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	
	Janvier	Février
	Mars	Avril
	Mai	Juin
	Juillet	Août
	Sept.	Octobre
	Nov.	Déc.
	Tous	

CONJONCTIVITE		Oui	Non
29. Depuis votre entrée en apprentissage, avez-vous déjà eu les yeux qui piquent, qui grattent ou qui pleurent en dehors d'un rhume ?	☐	☐	
<i>Si OUI :</i>			
29.1. Cela vous arrive-t-il :			
1 = ☐ rarement (moins d'une fois par an)			
2 = ☐ plus d'une fois par an			
3 = ☐ plus d'une fois par mois			
4 = ☐ presque tous les jours			
29.2. Cela vous arrive-t-il habituellement			
1 = ☐ de façon isolée			
2 = ☐ associée avec le nez bouché ou le nez qui coule			
29.3. Avez-vous eu les yeux qui piquent, qui grattent ou qui pleurent <u>au cours des 12 derniers mois travaillés</u> (dans votre secteur de formation initiale) ?	☐	☐	

SURVENUE DES SYMPTOMES ORL		Oui	Non
30. Parmi les signes ORL évoqués précédemment, certains sont-ils apparus après l'entrée en apprentissage ?	☐	☐	
<i>Si OUI, lesquels ?</i>			
30.1. - Crises d'éternuements	☐	☐	
30.2. - Nez bouché	☐	☐	
30.3. - Nez qui coule	☐	☐	
30.4. - Yeux qui piquent, qui grattent ou qui pleurent	☐	☐	

31. Avez-vous présenté au moins un de ces symptômes au cours de votre semaine de travail ? (répondre pour les 12 derniers mois travaillés dans la filière de formation)	☐	☐
<i>Si OUI, existe-t-il une notion de :</i>		
31.1. - Persistance des symptômes après la fin de la journée de travail ?	☐	☐
31.2. - Amélioration (voire disparition) pendant les week-ends ?	☐	☐
31.3. - Amélioration (voire disparition) pendant les vacances ?	☐	☐
31.4. - Réaggravation (voire réapparition) après chaque nouvelle exposition ?	☐	☐
31.5. - Amélioration quand les fenêtres sont ouvertes ?	☐	☐

SYMPTOMES CUTANES

TROUBLES CUTANES	Oui	Non
32. Depuis votre entrée en apprentissage, avez-vous déjà eu des problèmes de peau ?	☐	☐
<i>Si NON à la question 32, passez directement à la question 34.</i> <i>Si OUI, avez-vous présenté :</i>		
32.1. - un eczéma	☐	☐
32.2. - une dermite irritative	☐	☐
32.3. - une urticaire	☐	☐
32.4. - un rash cutané (éruption)	☐	☐
32.5. Cette ou ces allergie(s) cutanée(s) ont-elle(s) été confirmées par un médecin ?	☐	☐
32.6. Avez-vous présenté ce ou ces problèmes de peau <u>au cours des 12 derniers mois travaillés</u> (dans votre secteur de formation initiale) ?	☐	☐
33. Parmi les signes cutanés évoqués précédemment, certains sont-ils apparus <u>après</u> l'entrée en apprentissage ?	☐	☐
<i>Si OUI, lesquels ?</i>	Oui	Non
33.1. - un eczéma	☐	☐
33.2. - une dermite irritative	☐	☐
33.3. - une urticaire	☐	☐
33.4. - un rash cutané (éruption)	☐	☐

TABAC		Oui	Non
34. Actuellement fumez vous ? <i>(en moyenne 1 cigarette par jour depuis au moins 1 an)</i>		☐	☐

Si <u>NON</u> ::			

35. Etes-vous un ancien fumeur ? <i>(en moyenne 1 cigarette par jour pendant au moins 1 an)</i>		☐	☐

Merci d'avoir bien voulu répondre à ce questionnaire

Annexe 10 : Questionnaire court pour les sujets refusant de compléter le questionnaire médical téléphonique

Faculté de Médecine
B.P. 184 - 9, avenue de la Forêt de Haye
54505 Vandœuvre-Lès-Nancy Cedex – France
Tel. +33 (0)3.83.68.39.10- Fax +33 (0)3.83.68.39.19
Email : u420@nancy.inserm.fr



POUR LES SUJETS **REFUSANT DE REpondre AU QUESTIONNAIRE MEDICAL**

Identifiant : Date : / / Enquêteur :

1. Votre sexe : (cocher la bonne réponse) Masculin ☐ Féminin ☐

2. Date de naissance : / /

EXPOSITION :	Oui	Non
3. Travaillez-vous toujours dans le secteur «Filière» ?	☐	☐
Si NON ,		
3.1. Quelle est la raison principale de cet arrêt ? (1 seule réponse possible)		
1 = ☐ Manque d'intérêt pour la formation ou le métier 2 = ☐ Problème de santé : Précisez 3 = ☐ Travail (ou horaires) trop contraignant(es) 4 = ☐ Difficultés à trouver un emploi 5 = ☐ Autre : Précisez		
4. Avez-vous travaillé au moins 1 an dans le secteur «Filière» ?	☐	☐

Tournez la page SVP

ANTECEDENTS :		Oui	Non
5.	Un médecin vous a-t-il déjà diagnostiqué de l'asthme avant le début de votre apprentissage ?	☐	☐

PROBLEMES RESPIRATOIRES : historique et description		Oui	Non																																				
Depuis votre entrée en apprentissage ou depuis que vous travaillez :																																							
6.	- Avez-vous déjà présenté des difficultés pour respirer avec des sifflements dans la poitrine ?	☐	☐																																				
7.	- Un médecin vous a-t-il déjà diagnostiqué de l'asthme ?	☐	☐																																				
8.	- Avez-vous déjà pris des médicaments pour un problème respiratoire (inhalateurs, aérosols, ou comprimés)? Si OUI, le(s)quel(s) ? <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>																																					☐	☐
9.	Est-ce que les symptômes que vous avez décrits étaient déjà présents avant votre entrée en apprentissage ?	☐	☐																																				
10.	Est-ce que ces symptômes sont apparus sur votre lieu de travail ?	☐	☐																																				

Merci d'avoir bien voulu répondre à ce questionnaire



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Etude « ABCD »

Etude sur les pathologies respiratoires
chez les jeunes travailleurs

«Genre» «Nom» «Prénom»
«Adresse»
«Code_postal» «Ville»

«Lib_Genre»,

Vous avez récemment accepté de participer à l'étude ABCD en répondant à un questionnaire téléphonique concernant votre état de santé et nous vous en remercions. Nous vous rappelons que cette étude, menée par l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), a pour objectif de dépister et mieux comprendre la survenue de problèmes respiratoires chez les jeunes travailleurs dans votre secteur d'activité.

Un médecin de notre étude a consulté vos réponses à ce questionnaire, que vous avez complété le «Date_appel» avec une de nos infirmières. Il a noté l'existence de symptômes apparus après votre entrée en apprentissage et qui pourraient être reliés à votre activité professionnelle.

Un questionnaire téléphonique ne permet pas d'avoir des informations précises. C'est pourquoi nous aimerions vous rencontrer afin de vous poser quelques questions supplémentaires ainsi que pour permettre à notre médecin chargé de l'étude de réaliser un court examen clinique et des examens de votre souffle. Cette consultation (qui sera bien entendu gratuite) pourra se faire, selon vos préférences, à votre domicile, sur votre lieu de travail (un accord de votre employeur serait alors nécessaire) ou dans nos locaux (situés à la faculté de médecine de Nancy). Nous pourrions, au cours de cette consultation, mieux évaluer ces symptômes et, si nécessaire, vous apporter des conseils afin de vous protéger des conséquences d'une exposition au travail à des agents allergisants. Vous trouverez le détail des examens réalisés au cours de cette visite dans le livret joint à ce courrier.

Afin de vous remercier pour votre participation à cette consultation, une gratification vous sera remise le jour de notre visite. **Un de nos collaborateurs vous contactera donc prochainement par téléphone afin de vous proposer un rendez-vous.** Dans l'attente, nous restons à votre entière disposition pour tout complément d'information si vous le souhaitez.

En vous remerciant de votre participation à cette étude, je vous adresse, «Lib_Genre», mes salutations les meilleures.

Annexe 12 : Questionnaire d'exposition – Secteur Boulangerie-Pâtisserie

Faculté de Médecine
B.P. 184 - 9, avenue de la Forêt de Haye
54505 Vandœuvre-Lès-Nancy Cedex – France
Tel. +33 (0)3.83.68.39.10- Fax +33 (0)3.83.68.39.19
Email : u420@nancy.inserm.fr

Inserm

Institut National de la Santé
et de la Recherche Médicale

Questionnaire d'exposition “ Boulangerie - Pâtisserie - Viennoiserie ”

A) Identification :

Identifiant :

Date : / /

1.	Votre sexe : (cocher la bonne réponse)	Masculin ☐	Féminin ☐
2.	Etes-vous : (plusieurs réponses possibles)	Oui	Non
2.1.	- Boulanger	☐	☐
2.2.	- Pâtissier	☐	☐
2.3.	- Chocolatier	☐	☐

B) Historique :

3.	Date de fin d'apprentissage (mois / année)	/	
4.	Avez-vous pratiqué la profession à laquelle vous avez été formé(e) depuis votre sortie d'apprentissage ?	Oui ☐	Non ☐
5.	Avez-vous exercé une autre profession ?	☐	☐
5.1.	Si OUI ou si vous avez interrompu votre profession, précisez-en la nature : 		
5.2.	et la période : du / au / mois année mois année		
6.	Date de la 1 ^{ère} embauche après la sortie du CFA (mois / année)	/	

C O D B A R

P A G E 0 1

E X P O B P

C) Temps de travail :

7.	Combien de jours travaillez-vous par semaine ?	
8.	Indiquez en moyenne, la durée par jour (<i>en heure</i>) de votre présence au travail <i>Si vous restez à l'intérieur de la boulangerie ou de la pâtisserie pendant vos pauses, inclure le temps des pauses</i>	
9.	Avez-vous de temps à autre une alternance des tâches de boulangerie et pâtisserie ? (<i>une seule réponse possible</i>)	
	0 = ☐ Jamais	
	1 = ☐ Occasionnellement (moins de 50% du temps)	
	2 = ☐ La plupart du temps (plus de 50% du temps)	

Les questions suivantes concernent le temps que vous passez PERSONNELLEMENT aux différents postes de travail

*Pour chaque type d'activité décrite ci-dessous, veuillez répondre aux questions
en faisant référence à votre dernière journée travaillée*

Si la dernière journée vous semble non habituelle (période de fêtes...), référez-vous à la journée la plus récente possible que vous considérez comme étant le reflet typique de votre activité.

- Indiquez le nombre de fois où cette tâche a été réalisée dans la journée.
- Si la tâche n'a pas été effectuée mettre " 0 ".
- Ne pas indiquer d'intervalle mais un nombre précis

10.	Tâches relatives à la fabrication du pain :	Nb de fois par jour
10.1.	<u>Pesage manuel</u> de la farine ou transfert de farine par pelle (<i>à partir des sacs, de la trémie ou des bacs intermédiaires vers le pétrin ou le batteur</i>)	
10.2.	<u>Pétrissées</u> via un chargement du pétrin par sacs de farine (<i>englobe frasage et pétrissage</i>)	
10.3.	<u>Pétrissées</u> via un chargement du pétrin par une trémie peseuse (<i>englobe frasage et pétrissage</i>)	
10.4.	<u>Pétrissées</u> via un chargement du pétrin par un bac intermédiaire (<i>englobe frasage et pétrissage</i>)	
10.5.	<u>Division</u> (<i>préparation des pâtons</i>) : temps en minute passé à cette tâche	
10.6.	<u>Façonnage</u> : temps en minute passé à cette tâche	
10.7.	<u>Enfournage - Défournage</u> (<i>compter une fois pour un enfournage et un défournage</i>)	
10.8.	<u>Nettoyage du four</u> en fin de cuisson (" <i>balayage</i> " des résidus lors de la cuisson)	

11.	Tâches relatives à la fabrication de pâtisserie :	Nb de fois par jour
11.1.	Pesage de la farine (<i>tout type de pâtisserie</i>)	
11.2.	Toute préparation à base de poudre (<i>préparation de crème à base de poudre d'amande, crème pâtissière à froid sous forme de poudre...</i>)	
11.3.	Activité de pâtisserie (<i>tout type de pâtisserie, génoise, décoration à base de sucre...</i>) : temps en minute passé à cette tâche	
12.	Activités communes aux tâches de boulangerie et de pâtisserie :	Nb de fois par jour
12.1.	Pause et pause repas à l'intérieur du laboratoire	
12.2.	Nettoyage plan de travail	
12.3.	Nettoyage des locaux	
12.4.	Nettoyage des moteurs avec une soufflette	
12.5.	Tournées de pain à l'extérieur : temps en minute passé à cette tâche	

D) Equipement de protection respiratoire :

13. Utilisez-vous des protections respiratoires ? (<i>une seule réponse possible</i>)		
0 = ☐ Jamais		
1 = ☐ De temps à autre		
2 = ☐ Toujours		
<i>Si NON, passez à la question 16.</i> <i>Si OUI, continuez normalement le questionnaire.</i>		
14.	Précisez la durée moyenne de port d'un masque, par jour (<i>en minute</i>)	
15.	Vos vêtements de travail sont-ils nettoyés à la soufflette ?	Oui ☐ Non ☐

E) Caractéristiques de l'établissement où vous travaillez

16. De quel type est votre lieu de travail ? (une seule réponse possible parmi les 11 proposées)

- 1 = ☐ Boulangerie (et/ou viennoiserie) artisanale
- 2 = ☐ Boulangerie - pâtisserie artisanale
- 3 = ☐ Boulangerie (et/ou viennoiserie) de grande surface
- 4 = ☐ Boulangerie - pâtisserie de grande surface
- 5 = ☐ Boulangerie (et/ou viennoiserie) industrielle
- 6 = ☐ Boulangerie - pâtisserie industrielle
- 7 = ☐ Pâtisserie artisanale (regroupe également chocolatier, glacier)
- 8 = ☐ Pâtisserie industrielle
- 9 = ☐ Pâtisserie de grande surface
- 10 = ☐ Terminal de cuisson
- 11 = ☐ Autre

F) Description de votre lieu de travail et organisation de l'espace

F-1) Espaces de travail

Dans ce questionnaire, **le laboratoire de travail concerne à la fois le laboratoire de boulangerie ou de pâtisserie (préparation et cuisson).**

17. Dans le cas d'une **boulangerie-pâtisserie** (artisanale, industrielle ou de grande surface), **les deux laboratoires sont-ils** : (une seule réponse possible)

- 1 = ☐ Complètement séparés
- 2 = ☐ Partiellement séparés
- 3 = ☐ Locaux communs
- 0 = ☐ Pas concerné

18. Au cours d'une journée typique, travaillez-vous dans la (les) pièce(s) suivantes : (plusieurs réponses possibles)	Ouï	Non
18.1. - Local de stockage de la farine	☐	☐
18.2. - Laboratoire de boulangerie (<i>fournil</i>) si séparé	☐	☐
18.3. - Laboratoire de pâtisserie si séparé	☐	☐
18.4. - Laboratoire de boulangerie-pâtisserie	☐	☐

19. <u>Si on considère uniquement la pièce / l'espace où vous passez le plus de temps dans la journée :</u> Combien de personnes travaillent en même temps que vous ? <i>Prendre en compte l'employeur s'il travaille et les apprentis</i>	
--	-----------------------------------

F-2) Pièce où vous passez le plus de temps :

Taille de la pièce où vous passez le plus de temps :

20. Hauteur du plafond de la pièce où vous passez le plus de temps dans la journée de travail (en mètre)	
21. Superficie de la pièce où vous passez le plus de temps dans la journée de travail (en m ²) m (Longueur) x m (Largeur)	

Les questions suivantes concernent **les ouvertures vers l'extérieur** de la pièce où vous passez le plus de temps :

Les portes manuelles ou automatiques		
Les questions 22 à 25 concernent <u>les portes manuelles ou automatiques s'ouvrant sur l'extérieur</u>		
22. Les portes de la pièce où vous passez le plus de temps s'ouvrent sur : 1 = ☐ Un lieu ouvert (ex : rue, place, ...) 2 = ☐ Un lieu fermé (ex : galerie marchande, centre commercial, ...) 3 = ☐ Les 2 : un lieu ouvert et un lieu fermé 0 = ☐ Aucune ouverture vers l'extérieur		
23. Indiquez le nombre de porte(s) s'ouvrant sur l'extérieur Mettre « 0 », si absence de porte manuelle ou automatique		
24. En été , ouvrez-vous ces portes à certains moments de la journée ? (<i>en dehors de l'ouverture au passage des personnes</i>)	Oui ☐	Non ☐
24.1. Si OUI , combien de temps, en moyenne, ces portes restent-elles ouvertes par jour ? (<i>en minute</i>)		
25. En hiver , ouvrez-vous ces portes à certains moments de la journée ? (<i>en dehors de l'ouverture au passage des personnes</i>)	Oui ☐	Non ☐
25.1. Si OUI , combien de temps, en moyenne, ces portes restent-elles ouvertes par jour ? (<i>en minute</i>)		

Les fenêtres		
Les questions 26 à 29 concernent les fenêtres s'ouvrant sur l'extérieur		
26. Les fenêtres de la pièce où vous passez le plus de temps s'ouvrent sur : 1 = ☐ Un lieu ouvert (ex : rue, place, ...) 2 = ☐ Un lieu fermé (ex : galerie marchande, centre commercial, ...) 3 = ☐ Les 2 : un lieu ouvert et un lieu fermé 0 = ☐ Aucune ouverture vers l'extérieur		
27. Indiquez le nombre de fenêtres s'ouvrant sur l'extérieur. Mettre « 0 », si absence de fenêtre		
28. En été , ouvrez-vous ces fenêtres à certains moments de la journée ?	Oui ☐	Non ☐
28.1. Si OUI , combien de temps, en moyenne, ces fenêtres restent-elles ouvertes par jour ? (<i>en minute</i>)		
29. En hiver , ouvrez-vous ces fenêtres à certains moments de la journée ?	Oui ☐	Non ☐
29.1. Si OUI , combien de temps, en moyenne, ces fenêtres restent-elles ouvertes par jour ? (<i>en minute</i>)		

F-3) Ventilation :

30. Le laboratoire de boulangerie (ou pâtisserie) possède-t-il un système de ventilation (<i>indépendamment du dispositif d'extraction des buées du four</i>) ? 0 = ☐ Non 1 = ☐ Oui 2 = ☐ Ne sait pas		
Si OUI , précisez le(s) type(s) de ventilation (<i>plusieurs réponses possibles</i>)	Oui	Non
30.1. - Simple prise d'air	☐	☐
30.2. - Ventilation mécanique simple (ventilateur traditionnel)	☐	☐
30.3. - Ventilation mécanique contrôlée avec aspiration de l'air (VMC)	☐	☐
30.4. - Système centralisé de ventilation ou de climatisation (<i>air conditionné</i>)	☐	☐

F-4) Captage / aspiration des poussières :

31. Existe-t-il un captage / aspiration des poussières , fixé sur certains équipements (<i>pétrin, diviseuse...</i>)	☐	☐
Si OUI , précisez le(s) type(s) de captage (<i>plusieurs réponses possibles</i>)	Oui	Non
31.1. Système d'extraction et de filtration des poussières au poste de travail	☐	☐
31.2. Dispositif d'aspiration des poussières sur le(s) pétrin(s) ou sur le(s) batteur(s)-mélangeur(s)	☐	☐
31.3. Dispositif d'aspiration des poussières sur la(les) diviseuse(s)	☐	☐

G) Stockage de la farine :

32. A quelle fréquence effectuez-vous <u>personnellement</u> le nettoyage du lieu de stockage de la farine (stockage dans le fournil, ou dans un silo ou dans un autre lieu) ? (<i>nombre de fois / mois</i>) Mettre « 0 », si vous n'effectuez pas le nettoyage		
Si vous effectuez <u>personnellement</u> le nettoyage du lieu où est stockée la farine, vous effectuez cette tâche de la (des) manière(s) suivante(s) :	Oui	Non
32.1. - Balayage manuel à sec	☐	☐
32.2. - Avec un aspirateur	☐	☐

-Activités de travail-

Remplissez toujours le questionnaire pour la dernière journée travaillée.

H) Chargement du pétrin :

33. En cas de manipulation de sacs de farine, précisez si vous effectuez <u>personnellement</u> certains gestes notés ci-dessous (<i>plusieurs réponses possibles</i>)	Oui	Non
33.1. - Versement des sacs dans le pétrin (<i>ou batteur</i>) de manière rapide, et / ou fortement secoués ou " tapés "	☐	☐
33.2. - Découpe précautionneuse du sac avec un outil coupant approprié	☐	☐
33.3. - Manipulation des sacs vides (<i>sacs pliés ou roulés</i>)	☐	☐

I) Frasage / Pétrissage :

34. Lors de l'opération du frassage, de quelle manière est recouvert le pétrin ? (une seule réponse possible)
- 1 = ☐ D'une grille
- 2 = ☐ D'un couvercle de protection hermétique (*ou capot plein*)
- 3 = ☐ D'un couvercle de protection hermétique (*capot plein et système d'aspiration*)

J) Méthode de pétrissage :

35. Travaillez-vous à proximité (**entre 1 m et 1,50 m**) du pétrin ? (une seule réponse possible)
- 0 = ☐ Non
- 1 = ☐ Uniquement pendant le frassage
- 2 = ☐ Seulement pendant une partie de la durée de la pétrissée
- 3 = ☐ Pendant toute la durée de la pétrissée
- 4 = ☐ Pendant toute la durée du frassage et de la pétrissée

K) Division :

	Oui	Non
36. Y a-t-il une diviseuse pour la réalisation des pâtons ?	☐	☐
Si NON, passez à la question 39. Si OUI, continuez normalement le questionnaire.		
37. De quel type est votre diviseuse ? (une seule réponse possible)		
1 = ☐ Diviseuse hydraulique ordinaire (<i>sans système « d'anti-projection de farine »</i>)		
2 = ☐ Diviseuse hydraulique munie d'un système " anti-projection de farine "		
3 = ☐ Peseuse volumétrique		
38. Utilisez-vous <u>personnellement</u> la diviseuse pour la réalisation des pâtons ?	☐	☐
39. Réalisez-vous <u>personnellement</u> les pâtons à la main ? (une seule réponse possible)		
0 = ☐ Jamais		
1 = ☐ Toujours pour tous types de pains		
2 = ☐ Uniquement pour les pains spéciaux		
3 = ☐ Pour un complément d'une commande de pains au cours de la journée		
40. Pratiquez-vous <u>personnellement</u> le fleurage avant de déposer la pâte sur le plateau de la diviseuse (<i>division automatique</i>) ou sur le plan de travail (<i>division manuelle</i>) ?	☐	☐

	Oui	Non
41. En cas de division manuelle, effectuez-vous <u>personnellement</u> la pesée des pâtons à la main?	☐	☐
41.1. Si OUI , effectuez-vous <u>personnellement</u> un fleurage pendant cette pesée ?	☐	☐

L) Du partage en boules vers le parisien ou la chambre de pousse :

42. La boulangerie est-elle équipée d'une peseuse volumétrique faisant passer la pâte du pétrin à la balancelle ?	☐	☐
Si NON , passez à la question 44 . Si OUI , continuez normalement le questionnaire.		
43. Utilisez-vous <u>personnellement</u> la peseuse volumétrique ?	☐	☐
43.1. Si OUI , existe-t-il un farineur automatique ?	☐	☐
44. Effectuez-vous <u>personnellement</u> un stockage des boules en bassine, sur planche ou sur balancelle ?	☐	☐
44.1. Si OUI , effectuez-vous <u>personnellement</u> un fleurage à la main ?	☐	☐
45. Déposez-vous <u>personnellement</u> les pâtons dans une chambre de repos à balancelle ?	☐	☐
45.1. Si OUI , existe-t-il un farineur automatique (<i>détectant le pâton</i>) ?	☐	☐
46. En l'absence d'un farineur automatique, effectuez-vous <u>personnellement</u> un fleurage à la main ?	☐	☐

M) Façonnage des pâtons :

47. Existe-t-il une façonneuse (<i>oblique ou horizontale</i>) ?	☐	☐
Si NON , passez à la question 49 . Si OUI , continuez normalement le questionnaire.		
48. Utilisez-vous <u>personnellement</u> cette façonneuse (<i>oblique ou horizontale</i>) ?	☐	☐
48.1. Si OUI , effectuez-vous <u>personnellement</u> un fleurage manuel ?	☐	☐
49. Effectuez-vous <u>personnellement</u> la tourne (<i>le façonnage des pâtons</i>) à la main ? 0 = ☐ Jamais 1 = ☐ Parfois 2 = ☐ Toujours		
49.1. Effectuez-vous <u>personnellement</u> un fleurage à la main au moment de la tourne (<i>façonnage des pâtons</i>) ?	☐	☐

N) Fleurage :

50. De quelle manière réalisez-vous personnellement le fleurage (division, façonnage manuel des pâtons) ? *(une seule réponse possible)*

- 1 = ☐ A la volée
- 2 = ☐ Etalement à la main
- 3 = ☐ Farine déposée “ par pincées ” et étalée à la main sans geste brusque
- 4 = ☐ Utilisation d'un tamis

-Viennoiserie-

O) Laminage :

51. Au poste laminage, de quelle manière effectuez-vous personnellement le farinage ? *(une seule réponse possible)*

- 1 = ☐ A la main
- 2 = ☐ Par un farineur automatique intégré au laminoir
- 3 = ☐ Avec un tamis

P) Nettoyage du plan de travail :

52. De quelle manière effectuez-vous <u>personnellement</u> et habituellement le nettoyage quotidien de votre plan de travail ? <i>(plusieurs réponses possibles)</i>	Oui	Non
52.1. - Avec la même raclette (<i>coupe-pâte</i>) que celle qui permet de couper la pâte	☐	☐
52.2. - Avec une balayette ou une brosse	☐	☐
52.3. - A l'humide	☐	☐

Q) Nettoyage du four :

53. Si vous effectuez <u>personnellement</u> et habituellement le nettoyage du four en fin de cuisson, comment est-il réalisé ? <i>(plusieurs réponses possibles)</i>	Oui	Non
53.1. - Avec un balai	☐	☐
53.2. - Avec un compresseur (<i>soufflage de la farine à l'air comprimé</i>)	☐	☐
53.3. - Avec un aspirateur industriel	☐	☐

R) Nettoyage du sol :

54.	Indiquez de quelle manière vous effectuez <u>personnellement</u> le nettoyage du sol : (<i>plusieurs réponses possibles</i>)	Fréquence par semaine
54.1.	- avec un balai (<i>nettoyage à sec</i>)	☐ ☐
54.2.	- avec un jet-raclette (<i>nettoyage à l'humide</i>)	☐ ☐
54.3.	- avec un aspirateur	☐ ☐

S) Concernant votre travail :

55.	Etes-vous professionnellement en contact avec des produits végétaux, comme :	Ouï	Non
55.1.	- le pollen	☐	☐
55.2.	- la farine	☐	☐
55.3.	- le latex	☐	☐
55.4.	- d'autres poussières végétales (bois, coton, lin, chanvre...)	☐	☐
	Précisez : ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐		
56.	Etes-vous professionnellement en contact avec des produits animaux comme :	Ouï	Non
56.1.	- des volailles	☐	☐
56.2.	- des bovins, moutons, porcs	☐	☐
57.	Etes-vous professionnellement exposé(e) à des conditions particulières de température ou d'humidité, comme :	Ouï	Non
57.1.	- des sources de chaleur intense	☐	☐
57.2.	- le froid d'une chambre froide	☐	☐
57.3.	- une atmosphère très humide	☐	☐
57.4.	- le froid, quand il fait froid dehors	☐	☐
57.5.	- de brusques variations de températures	☐	☐
57.6.	- des courants d'air fréquents	☐	☐

58. Etes-vous en contact dans votre métier (directement ou dans votre environnement de travail proche) avec des fumées, gaz ou vapeurs chimiques, par exemple, en manipulant des solvants ou des acides ?

0 = ☐ jamais

1 = ☐ occasionnellement

2 = ☐ souvent

3 = ☐ tous les jours

59. Travaillez-vous ou travailliez-vous dans une atmosphère enfumée par le tabac?

0 = ☐ jamais

1 = ☐ occasionnellement

2 = ☐ souvent

3 = ☐ tous les jours

T) Concernant votre apprentissage

60. Nombre d'années de formation en apprentissage		
Détail des apprentissages réalisés	Oui	Non
60.1. - CAP pendant ans (à cumuler si plusieurs CAP réalisés)	☐	☐
60.2. - Brevet Professionnel (BP) pendant ans (idem)	☐	☐
60.3. - Mention Complémentaire (MC) pendant ans (idem)	☐	☐
60.4. - Brevet Technique des Métiers (BTM) pendant ans (idem)	☐	☐
60.5. - Autres diplômes en apprentissage pendant ans	☐	☐
Précisez :		
61. Durée totale d'interruption depuis cette date (inactivité, maladie, incapacité...) en mois :		

Merci d'avoir bien voulu répondre à ce questionnaire

Les questions suivantes concernent le temps que vous passez PERSONNELLEMENT aux différents postes de travail

Pour chaque type d'activité décrite ci-dessous, veuillez répondre aux questions

en faisant référence à votre dernière journée travaillée

Si la dernière journée vous semble non habituelle (période de fêtes...), référez-vous à la journée la plus récente possible que vous considérez comme étant le reflet typique de votre activité.

- Indiquez le nombre de fois où cette tâche a été réalisée dans la journée.
- Si la tâche n'a pas été effectuée mettre " 0 ".
- Ne pas indiquer d'intervalle mais un nombre précis

8.	Tâches	Nb de fois par jour
8.1.	Application des produits de permanente	
8.2.	Rinçage des produits de permanente	
8.3.	Application du produit de neutralisation pour permanente	
8.4.	Préparation des colorants	
8.5.	Application des colorants	
8.6.	Rinçage des colorants	
8.7.	Préparation des décolorants	
8.8.	Application des décolorants	
8.9.	Rinçage des décolorants	

D) Equipement de protection respiratoire et cutané :

9. Utilisez-vous des protections respiratoires ? (une seule réponse possible) 0 = ☐ Jamais 1 = ☐ Pour des tâches précises 2 = ☐ Toujours	
<i>Si NON, passez à la question 12.</i> <i>Si OUI, continuez normalement le questionnaire.</i>	
10. Précisez la durée moyenne de port d'un masque, par jour (en minute)	

11.	Dans le cas d'une utilisation personnelle d'un masque de protection, l'utilisez-vous pour les tâches ci-dessous :	Oui	Non
11.1.	- Décoloration	☐	☐
11.2.	- Coloration	☐	☐
11.3.	- Permanente	☐	☐
11.4.	- Coiffage	☐	☐
12.	Utilisez-vous des gants de protection ? (une seule réponse possible)		
	0 = ☐ Jamais		
	1 = ☐ Pour des tâches précises		
	2 = ☐ Toujours		
<i>Si NON, passez à la question 15.</i> <i>Si OUI, continuez normalement le questionnaire.</i>			
13.	Précisez la durée moyenne de port de gants de protection, par jour (en minute)		
14.	Dans le cas d'une utilisation personnelle de gants de protection, les utilisez-vous pour les tâches ci-dessous :	Oui	Non
14.1.	- Décoloration	☐	☐
14.2.	- Coloration	☐	☐
14.3.	- Permanente	☐	☐
14.4.	- Coiffage	☐	☐

E) Caractéristiques du salon de coiffure

15.	De quel type est votre salon de coiffure ? (une seule réponse possible)		
	1 = ☐ Salon masculin		
	2 = ☐ Salon féminin		
	3 = ☐ Salon mixte		
	4 = ☐ Salon enfant		
16.	Précisez où se situe le salon de coiffure : (une seule réponse possible)		
	1 = ☐ au sein d'une galerie marchande		
	2 = ☐ dans une rue		
17.	Existe-t-il une pièce spécifique servant de local technique à la préparation des produits ?	☐	☐
17.1.	Si OUI , le local est-il également utilisé pour le vestiaire, pour les pauses repas ou pour les pauses obligatoires de repos ?	☐	☐

F) Description du salon et organisation de l'espace :

F-1) Espaces de travail

18. Comment est aménagé le salon clientèle ? (une seule réponse possible)			
1 = ☐	Salon composé d'une pièce unique sans espace spécifique qui serait réservée à la coloration, à la permanente ou au coiffage hormis l'espace lavabo		
2 = ☐	Salon composé d'une pièce unique avec espaces répartis par poste de travail (espace bac de lavage, espace coloration, espace permanente, espace coiffage....)		
3 = ☐	Salon composé de pièces séparées par type d'activité (pièce lavage, pièce pour coloration, pièce pour permanente, pièce pour coiffage...)		
19. <u>Si on considère uniquement la pièce / l'espace où vous passez le plus de temps dans la journée :</u> Combien de personnes travaillent en même temps que vous ? <i>Prendre en compte l'employeur s'il travaille et les apprentis</i>			
<table border="1" style="display: inline-table;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>			

F-2) Le salon – espace clientèle

Taille du salon :

20. Hauteur du plafond du salon (espace clientèle) (en mètre)	<table border="1" style="display: inline-table;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>							
21. Superficie de la pièce où vous passez le plus de temps dans la journée de travail (en m ²) <table border="1" style="display: inline-table;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> m (Longueur) x <table border="1" style="display: inline-table;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> m (Largeur)					<table border="1" style="display: inline-table;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>			

Les questions suivantes concernent : **les ouvertures du salon** (espace clientèle) **vers l'extérieur**.

Les portes du salon (espace clientèle)					
Les questions 22 à 25 concernent <u>les portes manuelles ou automatiques s'ouvrant sur l'extérieur</u>					
22. Les portes du salon s'ouvrent sur :					
1 = ☐	Un lieu ouvert (ex : rue, place, ...)				
2 = ☐	Un lieu fermé (ex : galerie marchande, centre commercial, ...)				
3 = ☐	Les 2 : un lieu ouvert et un lieu fermé				
0 = ☐	Aucune ouverture vers l'extérieur				
23. Indiquez le nombre de porte(s) manuelle(s) » ou automatique(s) s'ouvrant sur l'extérieur Mettre « 0 », si absence de porte manuelle ou automatique	<table border="1" style="display: inline-table;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>				
24. En été , ouvrez-vous ces portes à certains moments de la journée ? (<i>en dehors de l'ouverture au passage des personnes</i>)	<table border="1" style="display: inline-table;"> <tr> <td style="width: 40px; text-align: center;">Oui</td> <td style="width: 40px; text-align: center;">Non</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> ☐ </td> <td style="text-align: center;"> ☐ </td> </tr> </table>	Oui	Non	☐	☐
Oui	Non				
☐	☐				
24.1. Si OUI , combien de temps, en moyenne, ces portes restent-elles ouvertes par jour ? (en minute)	<table border="1" style="display: inline-table;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>				

25. En hiver , ouvrez-vous ces portes à certains moments de la journée ? (<i>en dehors de l'ouverture au passage des personnes</i>)	Oui ☐	Non ☐
25.1. Si OUI , combien de temps, en moyenne, ces portes restent-elles ouvertes par jour ? (<i>en minute</i>)		
Les fenêtres du salon (espace clientèle) <i>Les questions 26 à 29 concernent les fenêtres s'ouvrant sur l'extérieur</i>		
26. Les fenêtres du salon s'ouvrent sur : 1 = ☐ Un lieu ouvert (ex : rue, place, ...) 2 = ☐ Un lieu fermé (ex : galerie marchande, centre commercial, ...) 3 = ☐ Les 2 : un lieu ouvert et un lieu fermé 0 = ☐ Aucune ouverture vers l'extérieur		
27. Indiquez le nombre de fenêtres s'ouvrant sur l'extérieur. Mettre « 0 », si absence de fenêtre ou vasistas		
28. En été , ouvrez-vous ces fenêtres à certains moments de la journée ?	Oui ☐	Non ☐
28.1. Si OUI , combien de temps, en moyenne, ces fenêtres restent-elles ouvertes par jour ? (<i>en minute</i>)		
29. En hiver , ouvrez-vous ces fenêtres à certains moments de la journée ?	Oui ☐	Non ☐
29.1. Si OUI , combien de temps, en moyenne, ces fenêtres restent-elles ouvertes par jour ? (<i>en minute</i>)		

F-3) Le local de préparation technique

Taille du local de préparation technique :

30. Hauteur du plafond du local de préparation technique (<i>en mètre</i>)	
31. Superficie du local de préparation technique (en m ²) m (<i>Longueur</i>) x m (<i>Largeur</i>)	

Si le salon **ne possède pas de local de préparation technique** des produits, passez **directement à la question 40** puis continuez le questionnaire normalement

Les portes du local de préparation technique <i>Les questions 32 à 35 concernent les portes manuelles ou automatiques s'ouvrant sur l'extérieur</i>		
32. Les portes du local de préparation technique s'ouvrent sur : 1 = ☐ Un lieu ouvert (ex : rue, place, ...) 2 = ☐ Un lieu fermé (ex : galerie marchande, centre commercial, ...) 3 = ☐ Les 2 : un lieu ouvert et un lieu fermé 0 = ☐ Aucune ouverture vers l'extérieur		
33. Indiquez le nombre de porte(s) manuelle(s) ou automatique(s) s'ouvrant sur l'extérieur Mettre « 0 », si absence de porte manuelle ou automatique		
34. En été , ouvrez-vous ces portes à certains moments de la journée ? (<i>en dehors de l'ouverture au passage des personnes</i>)	Oui ☐	Non ☐
34.1. Si OUI , combien de temps, en moyenne, ces portes restent-elles ouvertes par jour ? (<i>en minute</i>)		
35. En hiver , ouvrez-vous ces portes à certains moments de la journée ? (<i>en dehors de l'ouverture au passage des personnes</i>)	Oui ☐	Non ☐
35.1. Si OUI , combien de temps, en moyenne, ces portes restent-elles ouvertes par jour ? (<i>en minute</i>)		
Les fenêtres du local de préparation technique <i>Les questions 36 à 39 concernent les fenêtres s'ouvrant sur l'extérieur</i>		
36. Les fenêtres du local de préparation technique s'ouvrent sur : 1 = ☐ Un lieu ouvert (ex : rue, place, ...) 2 = ☐ Un lieu fermé (ex : galerie marchande, centre commercial, ...) 3 = ☐ Les 2 : un lieu ouvert et un lieu fermé 0 = ☐ Aucune ouverture vers l'extérieur		
37. Indiquez le nombre de fenêtres s'ouvrant sur l'extérieur. Mettre « 0 », si absence de fenêtre ou vasistas.		
38. En été , ouvrez-vous ces fenêtres à certains moments de la journée ?	Oui ☐	Non ☐
38.1. Si OUI , combien de temps, en moyenne, ces fenêtres restent-elles ouvertes par jour ? (<i>en minute</i>)		
39. En hiver , ouvrez-vous ces fenêtres à certains moments de la journée ?	Oui ☐	Non ☐
39.1. Si OUI , combien de temps, en moyenne, ces fenêtres restent-elles ouvertes par jour ? (<i>en minute</i>)		

F-4) Ventilation :

40. Le salon (espace clientèle) possède-t-il un système de ventilation ?	☐	☐
Si OUI , précisez le(s) type(s) de ventilation (<i>plusieurs réponses possibles</i>)	Ouï	Non
40.1. Simple prise d'air	☐	☐
40.2. Ventilation mécanique simple (ventilateur traditionnel)	☐	☐
40.3. Ventilation mécanique contrôlée avec aspiration de l'air (VMC)	☐	☐
40.4. Système centralisé de ventilation ou de climatisation (<i>air conditionné</i>)	☐	☐
41. S'il existe un local technique de préparation des produits, y a-t-il une ventilation spécifique de cette pièce ?	☐	☐
Si OUI , précisez le(s) type(s) de ventilation (<i>plusieurs réponses possibles</i>)	Ouï	Non
41.1. Simple prise d'air	☐	☐
41.2. Ventilation mécanique simple (ventilateur traditionnel)	☐	☐
41.3. Ventilation mécanique contrôlée avec aspiration de l'air (VMC)	☐	☐
41.4. Système centralisé de ventilation ou de climatisation (<i>air conditionné</i>)	☐	☐

Nous vous rappelons que vous remplissez le questionnaire pour la dernière journée travaillée.

Pour les questions 42 à 46 suivantes, vous aurez à compléter :

- Le nombre de fois dans la journée où vous avez accompli personnellement cette tâche.
- METTRE « 0 » si vous n'avez pas accompli cette tâche.

G) Postes de travail et modes opératoires :

G-1) Décoloration capillaire

42. Décoloration(s) capillaire(s) réalisée(s) à partir de :	Nombre de fois/jour
42.1. Poudre (<i>persulfates</i>) sous forme de dose unitaire (sachet individuel) mélangée à un oxydant (<i>solution liquide, gel ou crème</i>)	
42.2. Poudre (<i>persulfates</i>) sous forme de pot permettant des utilisations répétées , mélangée à un oxydant (<i>solution liquide, gel ou crème</i>)	
42.3. Poudre mélangée à de l'eau (<i>décapant, démaquillant</i>)	
42.4. Pâtes, gels, granulés mélangés à un oxydant (<i>solution liquide, gel ou crème</i>)	
42.5. Solution de décoloration (<i>huiles décolorantes</i>) prête à l'emploi	

G-2) Teinture capillaire

43.	Réalisation de colorations sans oxydant à partir de :	Nombre de fois/jour
43.1.	Poudre de coloration mélangée à de l'eau	
43.2.	Solution de coloration temporaire (<i>gel, crème, liquide, mousse</i>) ou semi-permanente (<i>gel, crème, liquide</i>) prêtes à l'emploi	
44.	Réalisation de colorations avec oxydant à partir de :	Nombre de fois/jour
44.1.	Solution (<i>crème, gel ou liquide</i>) pour coloration « ton sur ton » mélangée à un révélateur (<i>solution liquide, gel ou crème oxydante</i>)	
44.2.	Solution (<i>crème, gel ou liquide</i>) pour coloration permanente mélangée à un oxydant (<i>solution liquide, gel ou crème</i>)	
45.	Type de matériel utilisé pour les colorations avec mélange d'oxydant	Nombre de fois/jour
45.1.	Préparation effectuée dans un bol	
45.2.	Préparation effectuée avec un agitateur	

G-3) Permanente

46.	Type de solution utilisée pour les permanentes	Nombre de fois/jour
46.1.	Solution pour permanente froide alcaline / solution de neutralisation	
46.2.	Solution pour permanente froide acide / solution de neutralisation	

H) Concernant votre travail :

47.	Etes-vous professionnellement en contact avec des produits végétaux, comme :	Oui	Non
47.1.	- le pollen	☐	☐
47.2.	- la farine	☐	☐
47.3.	- le latex	☐	☐
47.4.	- d'autres poussières végétales (bois, coton, lin, chanvre...)	☐	☐
	Précisez :		

48. Etes-vous professionnellement en contact avec des produits animaux comme :	Ouï	Non
48.1. - des volailles	☐	☐
48.2. - des bovins, moutons, porcs	☐	☐
49. Etes-vous professionnellement exposé(e) à des conditions particulières de température ou d'humidité, comme :	Ouï	Non
49.1. - des sources de chaleur intense	☐	☐
49.2. - le froid d'une chambre froide	☐	☐
49.3. - une atmosphère très humide	☐	☐
49.4. - le froid, quand il fait froid dehors	☐	☐
49.5. - de brusques variations de températures	☐	☐
49.6. - des courants d'air fréquents	☐	☐
50. Etes-vous en contact dans votre métier (directement ou dans votre environnement de travail proche) avec des fumées, gaz ou vapeurs chimiques, par exemple, en manipulant des solvants ou des acides ? 0 = ☐ jamais 1 = ☐ occasionnellement 2 = ☐ souvent 3 = ☐ tous les jours		
51. Travaillez-vous ou travailliez-vous dans une atmosphère enfumée par le tabac? 0 = ☐ jamais 1 = ☐ occasionnellement 2 = ☐ souvent 3 = ☐ tous les jours		

I) Concernant votre apprentissage :

52. Nombre d'années de formation en apprentissage		
Détail des apprentissages réalisés	Oui	Non
52.1. - CAP pendant ans (à cumuler si plusieurs CAP réalisés)	☐	☐

52.2. - Brevet Professionnel (BP) pendant ans (<i>idem</i>)	☐	☐																	
52.3. - Mention Complémentaire (MC) pendant ans (<i>idem</i>)	☐	☐																	
52.4. - Brevet Technique des Métiers (BTM) pendant ans (<i>idem</i>)	☐	☐																	
52.5. - Autres diplômes en apprentissage pendant ans Précisez : <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>																		☐	☐
53. Durée totale d'interruption depuis cette date (inactivité, maladie, incapacité...) en mois :	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>																		

Merci d'avoir bien voulu répondre à ce questionnaire

Annexe 14 : Questionnaire d'exposition – Secteur Métiers de Bouche et Vente

Faculté de Médecine
B.P. 184 - 9, avenue de la Forêt de Haye
54505 Vandœuvre-Lès-Nancy Cedex – France
Tel. +33 (0)3.83.68.39.10- Fax +33 (0)3.83.68.39.19
Email : u420@nancy.inserm.fr

Inserm
Institut National de la Santé
et de la Recherche Médicale

Questionnaire “ Environnement de travail - Métiers de Bouche - Vente ”

A) Identification :

Identifiant :

Date : / /

1.	Votre sexe : (cocher la bonne réponse)	Masculin ☐	Féminin ☐
2.	Vous profession :		
	1 = ☐ Commercial		
	2 = ☐ Cuisinier		
	3 = ☐ Employé ou patron de restaurant (hors cuisine)		
	4 = ☐ Boucher, charcutier, traiteur et/ou préparateur en produits carnés		
	5 = ☐ Poissonnier		
	6 = ☐ Autre : (précisez)		

B) Historique :

3.	Date de fin d'apprentissage (mois / année)	/	
4.	Avez-vous pratiqué la profession à laquelle vous avez été formé depuis votre sortie d'apprentissage ?	Oui ☐	Non ☐
5.	Avez-vous exercé une autre profession ?	Oui ☐	Non ☐
	Si oui, précisez-en la nature :		
	et la période : du / au /		
	mois année mois année		
6.	Date de début de votre emploi actuel (mois / année)	/	

C) Temps de travail :

7. Combien de jours travaillez-vous par semaine ?	
8. Indiquez en moyenne, la durée par jour (<i>en heure</i>) de votre présence au travail	

D) Concernant votre travail :

9. Etes-vous professionnellement en contact avec des produits végétaux, comme :	Ouï	Non
9.1. - le pollen	☐	☐
9.2. - la farine	☐	☐
9.3. - le latex	☐	☐
9.4. - d'autres poussières végétales (bois, coton, lin, chanvre...)	☐	☐
Précisez :		
10. Etes-vous professionnellement en contact avec des produits animaux comme :	Ouï	Non
10.1. - des volailles	☐	☐
10.2. - des bovins, moutons, porcs	☐	☐
11. Etes-vous professionnellement exposé(e) à des conditions particulières de température ou d'humidité, comme	Ouï	Non
11.1. - des sources de chaleur intense	☐	☐
11.2. - le froid d'une chambre froide	☐	☐
11.3. - une atmosphère très humide	☐	☐
11.4. - le froid, quand il fait froid dehors	☐	☐
11.5. - de brusques variations de températures	☐	☐
11.6. - des courants d'air fréquents	☐	☐

12. Etes-vous en contact dans votre métier (directement ou dans votre environnement de travail proche) avec des fumées, gaz ou vapeurs chimiques, par exemple, en manipulant des solvants ou des acides ? 0 = ☐ jamais 1 = ☐ occasionnellement 2 = ☐ souvent 3 = ☐ tous les jours
13. Travaillez-vous ou travailliez-vous dans une atmosphère enfumée par le tabac? 0 = ☐ jamais 1 = ☐ occasionnellement 2 = ☐ souvent 3 = ☐ tous les jours

E) Concernant votre apprentissage :

14. Nombre d'années de formation en apprentissage																			
Détail des apprentissages réalisés	Oui	Non																	
14.1. - CAP pendant ans (à cumuler si plusieurs CAP réalisés)	☐	☐																	
14.2. - Brevet Professionnel (BP) pendant ans (<i>idem</i>)	☐	☐																	
14.3. - Mention Complémentaire (MC) pendant ans (<i>idem</i>)	☐	☐																	
14.4. - Brevet Technique des Métiers (BTM) pendant ans (<i>idem</i>)	☐	☐																	
14.5. - Autres diplômes en apprentissage pendant ans Précisez : <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; text-align: center; width: 150px; height: 20px;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>																		☐	☐
15. Durée totale d'interruption depuis cette date (inactivité, maladie, incapacité...) en mois :	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; text-align: center; width: 40px; height: 20px;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>																		
16. Exercice d'une profession avec exposition à des agents biologiques ou chimiques ?	Oui ☐	Non ☐																	

Merci d'avoir bien voulu répondre à ce questionnaire

Annexe 15 : Construction du score d'exposition **Secteur de la Boulangerie-Pâtisserie**

A) Score d'Intensité d'Exposition

1) Transferts de farine par pelle (**Trsf_F = Q10.1**)

Division de **Trsf_F** en 3 groupes croissants (G1 à G3) par utilisation des tertiles : variable **TF_T** codée en **0** (G1 ou non applicable) – **1** (G2) – **2** (G3).

2) Chargement des pétrins (= **CP**)

Création variable **CP = Q10.2 + Q10.3 + Q10.4**

Puis division de **CP** en 3 groupes croissants (G1 à G3) par utilisation des tertiles : variable **CP_T** codée en **0** (G1 ou NA) – **1** (G2) – **2** (G3).

3) Division (**Div = Q10.5**)

Division de **Div** en 3 groupes croissants (G1 à G3) par utilisation des tertiles : variable **Div_T** codée en **0** (G1 ou NA) – **1** (G2) – **2** (G3).

4) Façonnage (**Fac = Q10.6**)

Division de **Fac** en 3 groupes croissants (G1 à G3) par utilisation des tertiles : variable **Fac_T** codée en **0** (G1 ou NA) – **1** (G2) – **2** (G3).

5) Enfournage – Défournage (**Four = Q10.7**)

Division de **Four** en 3 groupes croissants (G1 à G3) par utilisation des tertiles : variable **Four_T** codée en **0** (G1 ou NA) – **1** (G2) – **2** (G3).

6) Activités de pâtisseries (= **Pat**)

Création variable **Pat = Q11.1 + Q11.2**

Puis division de **Pat** en 3 groupes croissants (G1 à G3) par utilisation des tertiles : variable **Pat_T** codée en **0** (G1 ou NA) – **1** (G2) – **2** (G3).

7) Nettoyages (= **Net**)

Création variable **Net = Q10.8 + Q12.2 + Q12.3 + Q12.4 + Q32**

Puis division de **Net** en 3 groupes croissants (G1 à G3) par utilisation des tertiles : variable **Net_T** codée en **0** (G1) – **1** (G2) – **2** (G3).

Score d'Intensité d'Exposition (SIE)

Création variable **SIE₁₄ = TF_T + CP_T + Div_T + Fac_T + Four_T + Pat_T + Net_T**

Rapporté sur 20 : SIE₂₀ = 20/14 x (TF_T + CP_T + Div_T + Fac_T + Four_T + Pat_T + Net_T)

B) Score 'Organisation du travail et comportements' :

8) Port de protection respiratoire (= **PRsp**)

Création variable **PRsp** avec :

Si **Q13 = 0** → **PRsp = 1**

Si **Q13 = 1** → **PRsp = 0,5**

Si **Q13 = 2** → **PRsp = 0**

9) Manipulation des sacs de farine (= **MS**)

Création variable **VSac** avec :

Si **Q33.1 = 1** → **VSac = 1**

Si **Q33.1 = 0 ou NA** → **VSac = 0**

Création variable **DSac** avec :

Si Q33.2 = 1 ou NA → **DSac** = 0

Si Q33.2 = 0 → **DSac** = 1

Création variable **MSV** avec :

Si Q33.3 = 1 → **MSV** = 1

Si Q33.3 = 0 ou NA → **MSV** = 0

→ Création variable **MS** = **VSAC** + **DSAC** + **MSV**

10) Nettoyage (= **Nett**)

Création variable **NVet** avec :

Si Q15 = 0 → **NVet** = 0

Si Q15 = 1 → **NVet** = 1

Création de variable **SFB** avec :

Si Q32.1 = 1 → **SFB** = 1

Si Q32.1 = 0 → **SFB** = 0

Création de variable **PTB** avec :

Si Q52.2 = 1 → **PTB** = 1

Si Q52.2 = 0 → **PTB** = 0

Création de variable **FB** avec :

Si 53.1 = 1 → **FB** = 1

Si 53.1 = 0 → **FB** = 0

Création de variable **SB** avec :

Si 54.1 > 0 → **SB** = 1

Si 54.1 = 0 → **SB** = 0

→ Création variable **Nett** = 3/5 x (**NVet** + **SFB** + **PTB** + **FB** + **SB**)

11) Pétrissage (= **Pet**)

Création variable **F/P** avec :

Si Q34 = 1 → **F/P** = 1

Si Q34 = (2 ou 3) → **F/P** = 0

Création variable **MPet** avec :

Si Q35 = 4 → **MPet** = 3

Si Q35 = 1 → **MPet** = 2

Si Q35 = (2 ou 3) → **MPet** = 1

Si Q35 = (NA ou 0) → **MPet** = 0

→ Création variable **Pet** = **F/P** x **MPet**

12) Méthode de division (= **Div**)

Création de variables **Div** avec :

Si Q39 = 1 → **Div** = 3

Si Q39 = (0 ou 2 ou 3) et Q38 = 1 et Q37 = 1 → **Div** = 3

Si Q39 = (0 ou 2 ou 3) et Q38 = 1 et Q37 = 2 → **Div** = 2

Si Q39 = (0 ou 2 ou 3) et Q38 = 1 et Q37 = 3 → **Div** = 1

Si Q39 = (2 ou 3) et Q38 = 0 → **Div** = 1

Si Q39 = (0 ou NA) et Q38 = 0 → **Div** = 0

13) Fleurage (= **FL**)

Création variable **FDiv** avec :

Si Q40 = 1 → **FDiv** = 1

Si Q40 = 0 ou NA → **FDiv** = 0

Création variable **FPes** avec :

Si **Q41.1** = 1 → **FPes** = 1

Si **Q41.1** = 0 ou NA → **FPes** = 0

Création variable **FS** avec :

Si **Q44.1** = 1 ou **Q46** = 1 → **FS** = 1

Si **Q44.1** = (0 ou NA) et **Q46** = (0 ou NA) → **FS** = 0

Création variable **FFac** avec :

Si **48.1** = 1 ou **49.1** = 1 → **FFac** = 1

Si **48.1** = (0 ou NA) et **49.1** = (0 ou NA) → **FFac** = 0

Création variable **CF** avec :

Si **Q50** = 1 → **CF** = 1

Si **Q50** = 2 ou 4 → **CF** = 0,5

Si **Q50** = (3 ou NA) → **CF** = 0

→ Création variable **FL** = $\frac{3}{4} \times \text{CF} \times (\text{FDiv} + \text{FPes} + \text{FS} + \text{FFac})$

Score 'Organisation du travail et comportements' (SOC)

Création variable **SOC₁₅** = **PRsp** x (**MS** + **Nett** + **Pet** + **Div** + **FL**)

Rapporté sur 20 : SOC₂₀ = $20/15 \times \text{PRsp} \times (\text{MS} + \text{Nett} + \text{Pet} + \text{Div} + \text{FL})$

C) Score Environnemental :

14) Locaux de travail (= **LT**)

Création variable **LT** avec :

Si **Q18.2** = 1 ou **Q18.4** = 1 → **LT** = 1

Si (**Q18.2** = 0 et **Q18.4** = 0) et **Q18.3** = 1 → **LT** = 0,5

Si NA → **LT** = 0

15) Nombre de personnes (= **Nb_Pers**)

Division de **Nb_Pers** en 3 groupes croissants (G1 à G3) par utilisation des tertiles : variable **nP_T** codée en 0 (G1) – 1 (G2) – 2 (G3).

16) Volume pièce (= **VP**)

Création variable **VP** = **Q20** x **Q21**

Division de **VP** en 3 groupes croissants (G1 à G3) par utilisation des tertiles : variable **VP_T** codée en 2 (G1) – 1 (G2) – 0 (G3).

17) Ouvertures extérieures (= **OExt**)

Création variable **PExt** avec :

Si **Q22** = 1 ou 3 → **PExt** = 1

Si **Q22** = 2 → **PExt** = 0,5

Si **Q22** = 0 → **PExt** = 0

Création variable **TPete** avec : **TPete** = **Q24.1** / **Q8**

Création variable **TPhiv** avec **TPhiv** = **Q25.1** / **Q8**

Création variable **PEte** avec

Si **Q24** = 1 et **TPete** > médiane → **PEte** = 1

Si **Q24** = 1 et **TPete** < médiane → **PEte** = 0,5

Si **Q24** = 0 ou NA → **PEte** = 0

Création variable **PHiv** avec :

Si **Q25** = 1 et **TPhiv** > médiane → **PHiv** = 1

Si **Q25** = 1 et **TPhiv** < médiane → **PHiv** = 0,5

Si **Q25** = 0 ou NA → **PHiv** = 0

Création variable **FExt** avec :

Si **Q26** = 1 ou 3 → **FExt** = 1

Si **Q26** = 2 → **FExt** = 0,5

Si **Q26** = 0 → **FExt** = 0

Création variable **TFete** avec : **TFete** = **Q28.1** / **Q8**

Création variable **TFhiv** avec : **TFhiv** = **Q29.1** / **Q8**

Création variable **FEte** avec :

Si **Q28** = 1 et **TFete** > médiane → **FEte** = 1

Si **Q28** = 1 et **TFete** < médiane → **FEte** = 0,5

Si **Q28** = 0 ou NA → **FEte** = 0

Création variable **FHiv** avec :

Si **Q29** = 1 et **TFhiv** > médiane → **FHiv** = 1

Si **Q29** = 1 et **TFhiv** < médiane → **FHiv** = 0,5

Si **Q29** = 0 ou NA → **FHiv** = 0

→ Création variable **OExt** = $\frac{1}{2} \times (4 - [\text{PEte} \times (\text{PEte} + \text{PHiv}) + \text{FExt} \times (\text{FEte} + \text{FHiv})])$

18) Ventilation (= **SV**)

Création variable **SV** avec :

Si **Q30** = 0 → **SV** = 2

Si **Q30** = 2 → **SV** = 1

Si **Q30** = 1 et (**Q30.3**=1 ou **Q30.4**=1) → **SV** = 0

Si **Q30** = 1 et (**Q30.3**=0 et **Q30.4**=0) → **SV** = 1

19) Captage/Aspiration des poussières (= **AsP**)

Création variable **AsP** avec :

Si **Q31** = 1 et (**Q31.2**=1 ou **Q31.2**=1) → **AsP** = 0

Si **Q31** = 1 et (**Q31.2**=0 et **Q31.2**=0) → **AsP** = 1

Si **Q31** = 0 → **AsP** = 2

Si **Q31** = NA → **AsP** = 0

Score Environnemental (SE)

Création variable **SE₁₀** = **LT** x (**nP_T** + **VP_T** + **OExt** + **SV** + **AsP**)

Rapporté sur 20 : **SE₂₀** = 2 x **LT** x (**nP_T** + **VP_T** + **OExt** + **SV** + **AsP**)

Annexe 16 : Construction du score d'exposition Secteur de la Coiffure

A) Score d'Intensité d'Exposition

1) Permanentes (= **Perm**)

Création variable **Perm** = **Q8.1** + **Q8.3**

Puis division de **Perm** en 3 groupes croissants (G1 à G3) par utilisation des tertiles : variable **Perm_T** codée en **0** (G1) – **1** (G2) – **2** (G3).

2) Colorations (= **Colo**)

Création variable **Colo** = **Q8.4** + **Q8.5**

Puis division de **Colo** en 3 groupes croissants (G1 à G3) par utilisation des tertiles : variable **Colo_T** codée en **0** (G1) – **1** (G2) – **2** (G3).

3) Décolorations (= **Deco**)

Création variable **Deco** = **Q8.7** + **Q8.8**

Puis division de **Deco** en 3 groupes croissants (G1 à G3) par utilisation des tertiles : variable **Deco_T** codée en **0** (G1) – **1** (G2) – **2** (G3).

4) Rinçages (= **Rcg**)

Création variable **Rcg** = **Q8.2** + **Q8.6** + **Q8.9**

Puis division de **Rcg** en 3 groupes croissants (G1 à G3) par utilisation des tertiles : variable **Rcg_T** codée en **0** (G1) – **1** (G2) – **2** (G3).

Score d'Intensité d'Exposition (SIE)

Création variable **SIE₈** = **Perm_T** + **Colo_T** + **Deco_T** + **Rcg_T**

Rapporté sur 20 : **SIE₂₀** = 20/8 x (**Perm_T** + **Colo_T** + **Deco_T** + **Rcg_T**)

B) Score 'Organisation du travail et comportements' :

5) Port de protection respiratoire (= **PRsp**)

Création variable **PRsp** avec :

Si **Q13** = 0 → **PRsp** = 1

Si **Q13** = 1 → **PRsp** = 0,5

Si **Q13** = 2 → **PRsp** = 0

6) Port de gants de protection (= **PCut**)

Création variable **Pcut** avec :

Si **Q12** = 2 → **PCut** = 0

Si **Q12** = 1 et (**Q14.1** + **Q14.2** + **Q14.3**) = 3 → **PCut** = 0

Si **Q12** = 1 et (**Q14.1** + **Q14.2** + **Q14.3**) = 2 → **PCut** = 0,33

Si **Q12** = 1 et (**Q14.1** + **Q14.2** + **Q14.3**) = 1 → **PCut** = 0,67

Si **Q12** = 1 et (**Q14.1** + **Q14.2** + **Q14.3**) = 0 → **PCut** = 1

Si **Q12** = 0 → **PCut** = 1

7) Type de produits décolorants (= **PDec**)

Création variable **PDec** avec :

Si **Q42.1** + **Q42.2** > 0 → **PDec** = 2

Si (**Q42.1** = 0 et **Q42.2** = 0) et (**Q42.3** + **Q42.4** + **Q42.5**) > 0 → **PDec** = 1

Si **Q42.1** + **Q42.2** + **Q42.3** + **Q42.4** + **Q42.5** = 0 → **PDec** = 0

8) Type de produits colorant (= PCol)

Création variable **PCol** avec :

Si $Q44.1 + Q44.2 > 0 \rightarrow PCol = 2$

Si $(Q44.1 = 0 \text{ et } Q44.2 = 0) \text{ et } (Q43.1 + Q43.2) > 0 \rightarrow PCol = 1$

Si $Q44.1 + Q44.2 + Q43.1 + Q43.2 = 0 \rightarrow PCol = 0$

9) Type de produits permanente (= PPrm)

Création variable **PPrm** avec :

Si $Q46.1 > 0 \rightarrow PPrm = 2$

Si $Q46.1 = 0 \text{ et } Q46.2 > 0 \rightarrow PPrm = 1$

Si $Q46.1 = 0 \text{ et } Q46.2 = 0 \rightarrow PPrm = 0$

Score 'Organisation du travail et comportements' (SOC)

Création variable $SOC_{12} = (PRsp + PCut) \times (PDec + PCol + PPerm)$

Rapporté sur 20 : $SOC_{20} = 20/12 \times (PRsp + PCut) \times (PDec + PCol + PPerm)$

C) Score environnemental :

10) Nombre de personnes (= Nb_Pers)

Division de **Nb_Pers** en 3 groupes croissants (G1 à G3) par utilisation des tertiles : variable **nP_T** codée en **0** (G1) – **1** (G2) – **2** (G3).

11) Volume pièce (= VP)

Création variable **VP** = $Q20 \times Q21$

Division de **VP** en 3 groupes croissants (G1 à G3) par utilisation des tertiles : variable **VP_T** codée en **2** (G1) – **1** (G2) – **0** (G3).

12) Ouvertures extérieures du salon (= OExt)

Création variable **PExt** avec :

Si $Q22 = 1 \text{ ou } 3 \rightarrow PExt = 1$

Si $Q22 = 2 \rightarrow PExt = 0,5$

Si $Q22 = 0 \rightarrow PExt = 0$

Création variable **TPete** avec : $TPete = Q24.1 / Q7$

Création variable **TPhiv** avec $TPhiv = Q25.1 / Q7$

Création variable **PEte** avec

Si $Q24 = 1 \text{ et } TPete > \text{médiane} \rightarrow PEte = 1$

Si $Q24 = 1 \text{ et } TPete < \text{médiane} \rightarrow PEte = 0,5$

Si $Q24 = 0 \text{ ou } NA \rightarrow PEte = 0$

Création variable **PHiv** avec :

Si $Q25 = 1 \text{ et } TPhiv > \text{médiane} \rightarrow PHiv = 1$

Si $Q25 = 1 \text{ et } TPhiv < \text{médiane} \rightarrow PHiv = 0,5$

Si $Q25 = 0 \text{ ou } NA \rightarrow PHiv = 0$

Création variable **FExt** avec :

Si $Q26 = 1 \text{ ou } 3 \rightarrow FExt = 1$

Si $Q26 = 2 \rightarrow FExt = 0,5$

Si $Q26 = 0 \rightarrow FExt = 0$

Création variable **TFete** avec : $TFete = Q28.1 / Q7$

Création variable **TFhiv** avec : $TFhiv = Q29.1 / Q7$

Création variable **FEte** avec :

Si **Q28** = 1 et **TFete** > médiane → **FEte** = 1
Si **Q28** = 1 et **TFete** < médiane → **FEte** = 0,5
Si **Q28** = 0 ou NA → **FEte** = 0

Création variable **FHiv** avec :

Si **Q29** = 1 et **TFhiv** > médiane → **FHiv** = 1
Si **Q29** = 1 et **TFhiv** < médiane → **FHiv** = 0,5
Si **Q29** = 0 ou NA → **FHiv** = 0

→ Création variable **OExt** = $\frac{1}{2} \times (4 - [PE_{\text{Ext}} \times (PE_{\text{te}} + PH_{\text{iv}}) + FE_{\text{Ext}} \times (FE_{\text{te}} + FH_{\text{iv}})])$

13) Ventilation du salon (= **SV**)

Création variable **SV** avec :

Si **Q40** = 0 → **SV** = 2
Si **Q40** = 1 et (**Q40.3**=1 ou **Q40.4**=1) → **SV** = 0
Si **Q40** = 1 et (**Q40.3**=0 et **Q40.4**=0) → **SV** = 1
Si **Q40** = 9 → **SV** = 1
Si **Q40** = NA → **SV** = 0

14) Local technique (= **LT**)

a. Ouvertures extérieures du local technique (= **L_OExt**)

Création de variables **L_PExt** avec :

Si **Q32** = 1 ou 3 → **L_PExt** = 1
Si **Q32** = 2 → **L_PExt** = 0,5
Si **Q32** = 0 → **L_PExt** = 0

Création variable **LT_TPete** avec : **LT_TPete** = **Q34.1** / **Q7**

Création variable **LT_TPhiv** avec **LT_TPhiv** = **Q35.1** / **Q7**

Création variable **L_PEte** avec

Si **Q34** = 1 et **LT_TPete** > médiane → **L_PEte** = 1
Si **Q34** = 1 et **LT_TPete** < médiane → **L_PEte** = 0,5
Si **Q34** = 0 ou NA → **L_PEte** = 0

Création variable **L_PHiv** avec :

Si **Q35** = 1 et **LT_TPhiv** > médiane → **L_PHiv** = 1
Si **Q35** = 1 et **LT_TPhiv** < médiane → **L_PHiv** = 0,5
Si **Q35** = 0 ou NA → **L_PHiv** = 0

Création de variables **L_FExt** avec :

Si **Q36** = 1 ou 3 → **L_FExt** = 1
Si **Q36** = 2 → **L_FExt** = 0,5
Si **Q36** = 0 → **L_FExt** = 0

Création variable **LT_TFete** avec : **LT_TFete** = **Q38.1** / **Q7**

Création variable **LT_TFhiv** avec **LT_TFhiv** = **Q39.1** / **Q7**

Création variable **L_FEte** avec

Si **Q38** = 1 et **LT_TFete** > médiane → **L_FEte** = 1
Si **Q38** = 1 et **LT_TFete** < médiane → **L_FEte** = 0,5
Si **Q38** = 0 ou NA → **L_PEte** = 0

Création variable **L_FHiv** avec :

Si **Q39** = 1 et **LT_TFhiv** > médiane → **L_FHiv** = 1
Si **Q39** = 1 et **LT_TFhiv** < médiane → **L_FHiv** = 0,5
Si **Q39** = 0 ou NA → **L_FHiv** = 0

Création variable $L_OExt = 4 - [L_PEExt \times (L_PEte + L_PHiv) + L_FExt \times (L_FEte + L_FHiv)]$

b. Ventilation du local technique

Création variable L_VT avec :

Si $Q41 = 0 \rightarrow L_VT = 2$

Si $Q41 = 1$ et ($Q41.3=1$ ou $Q41.4=1$) $\rightarrow L_VT = 0$

Si $Q41 = 1$ et ($Q41.3=0$ et $Q41.4=0$) $\rightarrow L_VT = 1$

Si $Q41 = 9 \rightarrow L_VT = 1$

Si $Q41 = NA \rightarrow L_VT = 0$

Création variable $LTI = L_OExt + L_VT$

→ Création variable LT avec :

Si $0 \leq LTI < 2 \rightarrow LT = 0$

Si $2 \leq LTI < 4 \rightarrow LT = 1$

Si $4 \leq LTI \leq 6 \rightarrow LT = 2$

15) Local technique et pauses

Si $Q17.1 = 1 \rightarrow LTP = 2$

Si $Q17.1 = 0 \rightarrow LTP = 0$

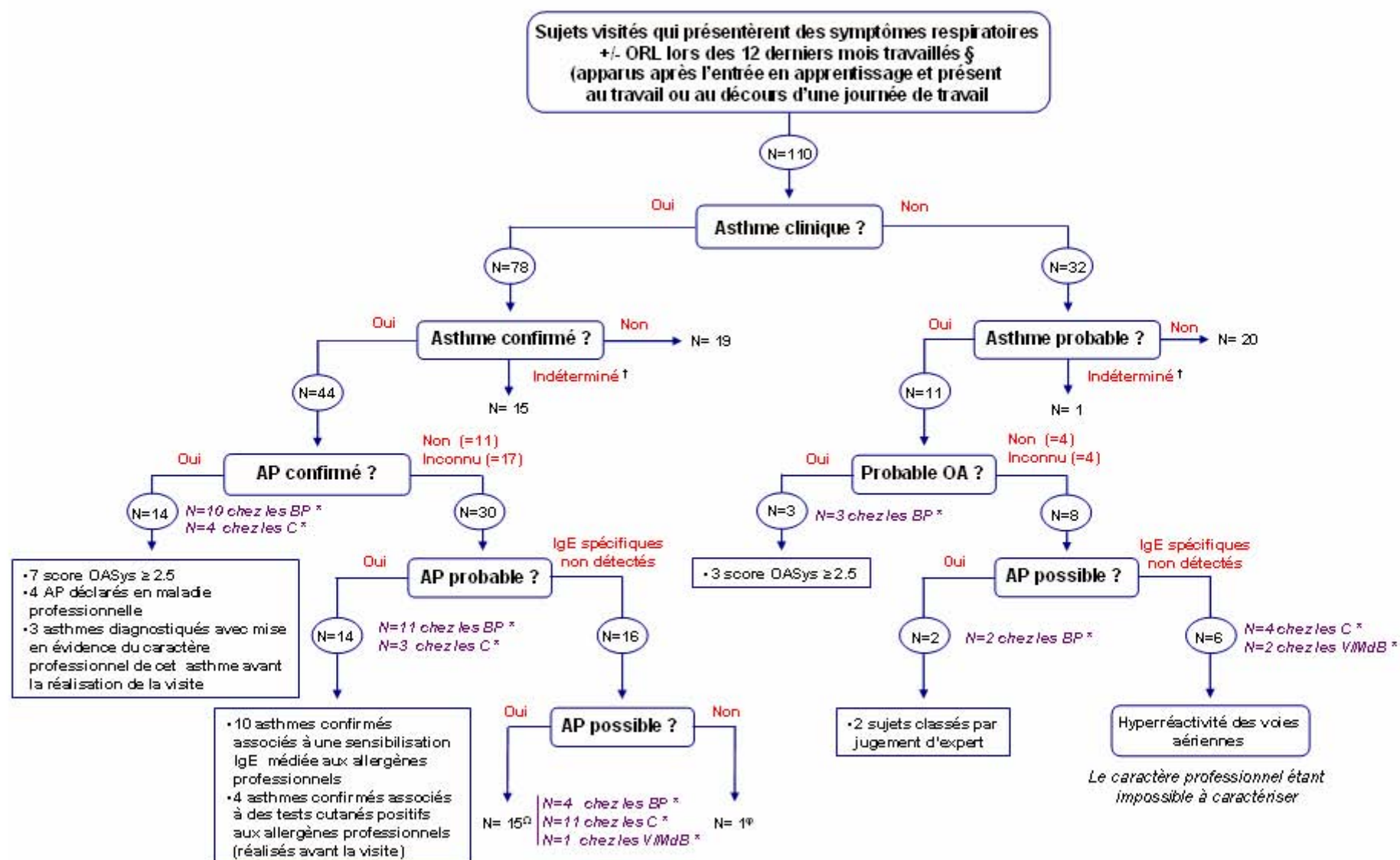
Si $Q17.1 = NA \rightarrow LTP = 0$

Score Environnemental (SE)

Création variable $SE_{13} = nP_T + VP_T + OExt + SV + LT + LTP$

Rapporté sur 20 : $SE_{13} = 20/13 \times (nP_T + VP_T + OExt + SV + LT + LTP)$

Annexe 17 : Répartition des sujets déclarant des symptômes respiratoires en relation avec le travail après la réalisation de la visite



* BP: boulangers et pâtisseries – C: coiffeurs – V/MdB: vendeurs et métiers de bouche

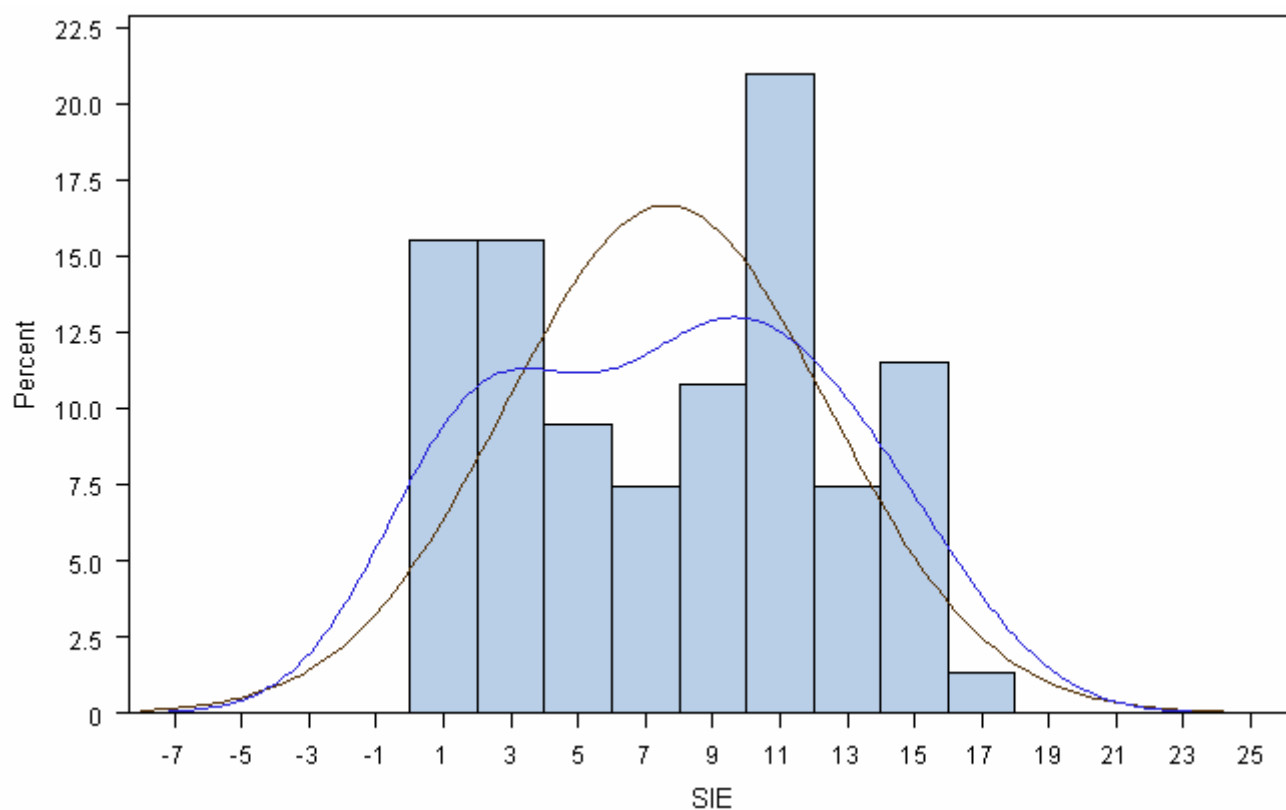
† La confirmation de l'asthme n'est pas possible chez les sujets pour lesquels le test de réversibilité ne put être réalisé (contre-indication) ou non contributif (sujets ne travaillant plus dans le secteur), et pour lesquels le suivi du DEP ne put être interprété

‡ 16 sujets au total: 1 sujet présentant des symptômes respiratoires non reliés au travail fut classé comme 'AP Possible' par avis d'expert après interprétation du suivi du DEP

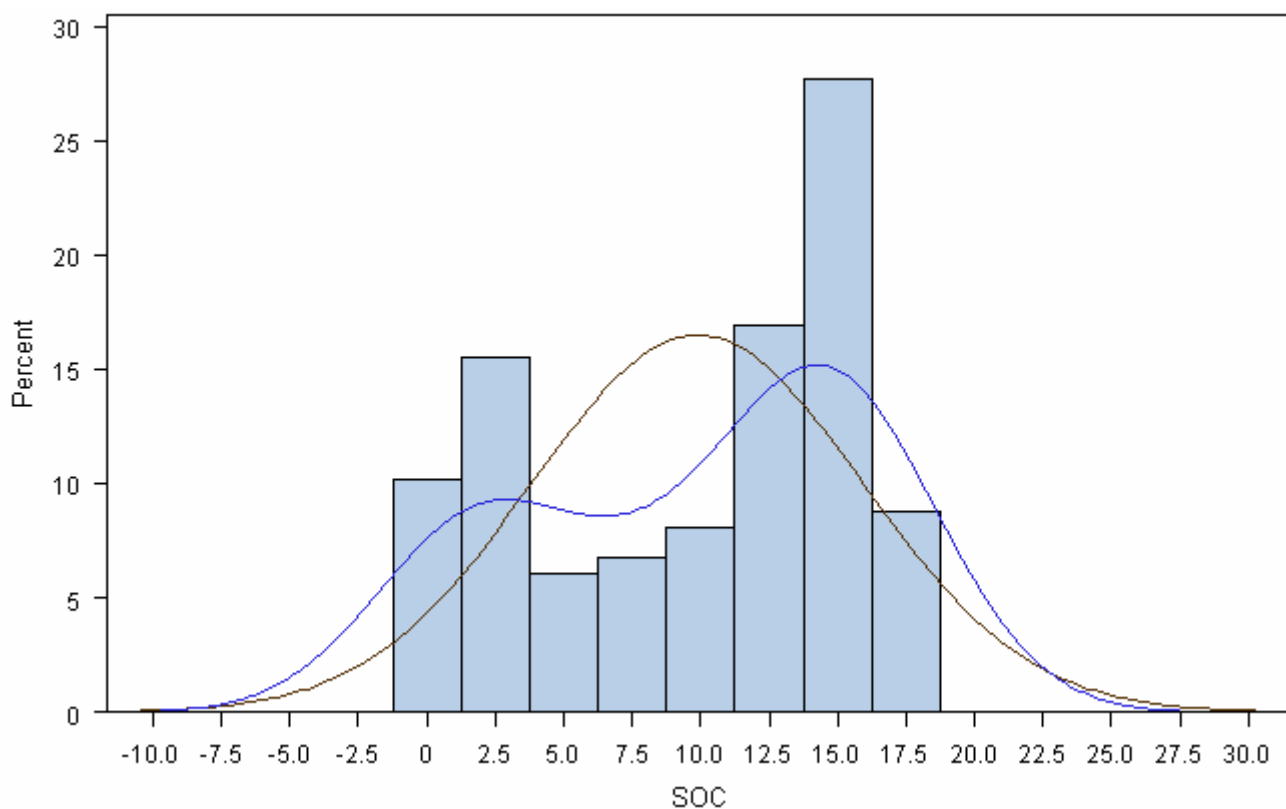
¶ Ce sujet réalisa des tests complémentaires à l'hôpital qui permit de relier les manifestations asthmatiques à la présence de moisissures au domicile du sujet

Annexe 18 : Distribution des scores d'exposition chez les boulangers-pâtisseries

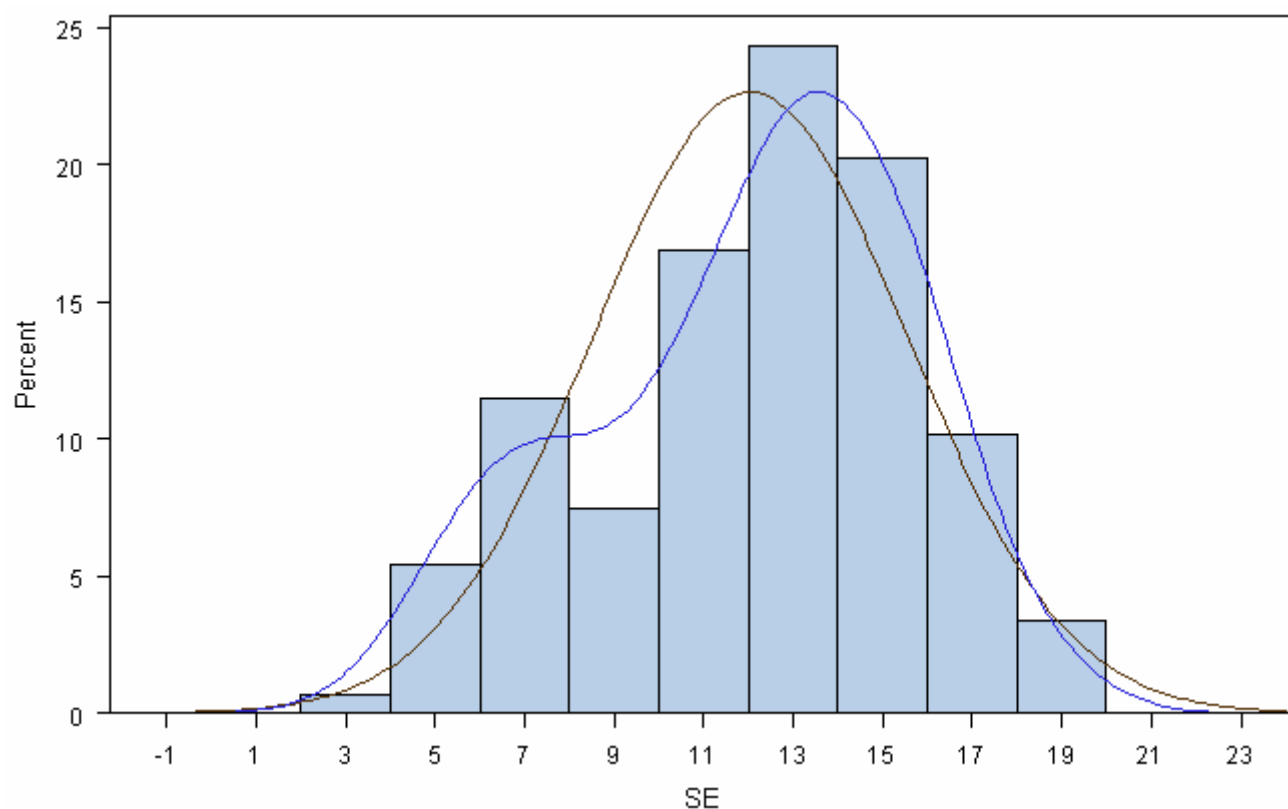
Score d'Intensité d'Exposition (SIE₂₀) :



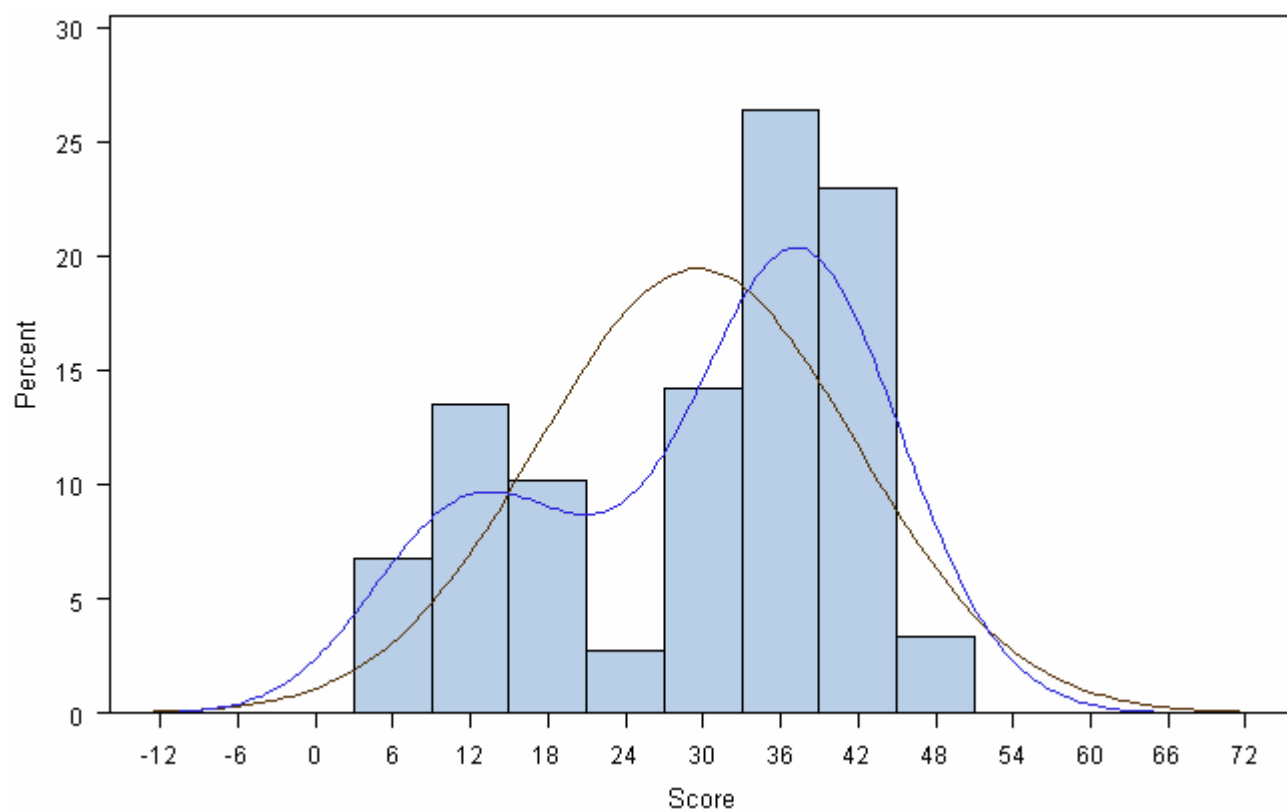
Score « Organisation du travail et comportement » (SOC₂₀) :



Score Environnemental (SE_{20}) :

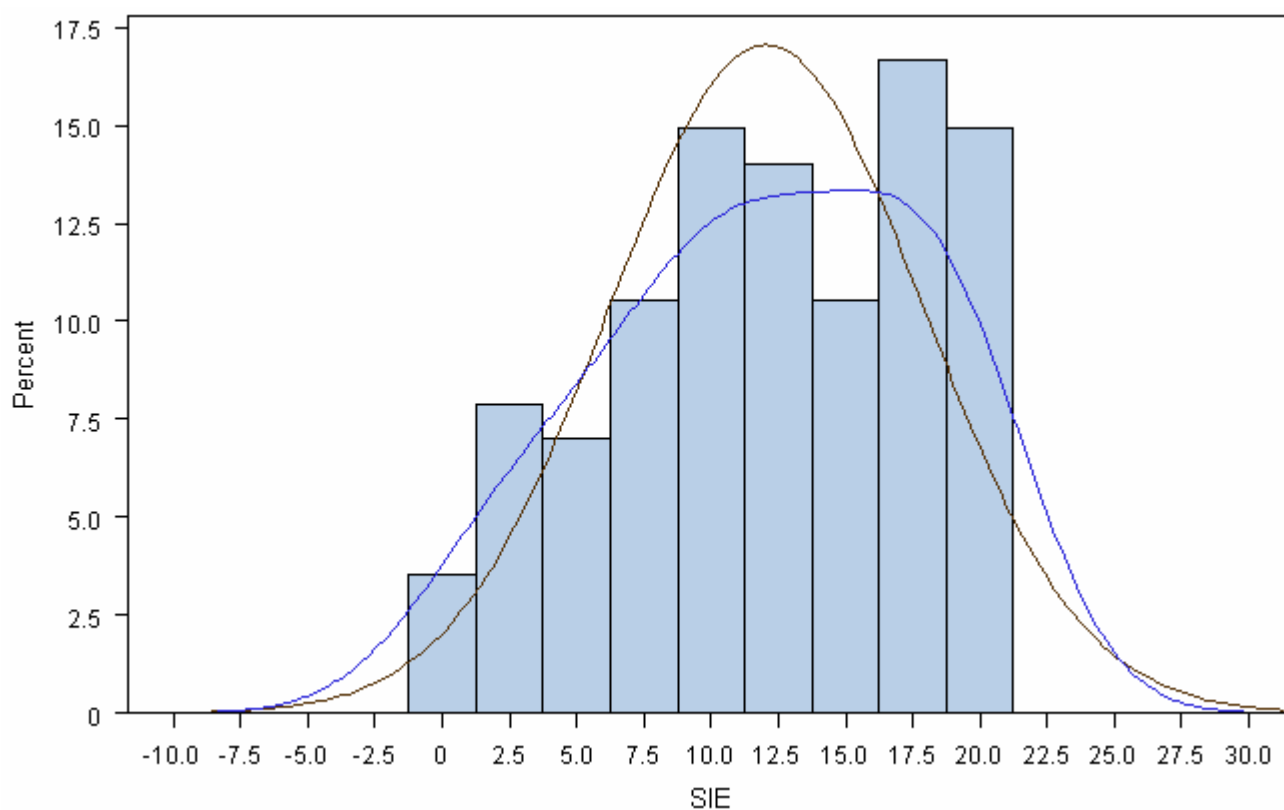


Score total d'Exposition ($= SIE_{20} + SOC_{20} + SE_{20}$) :

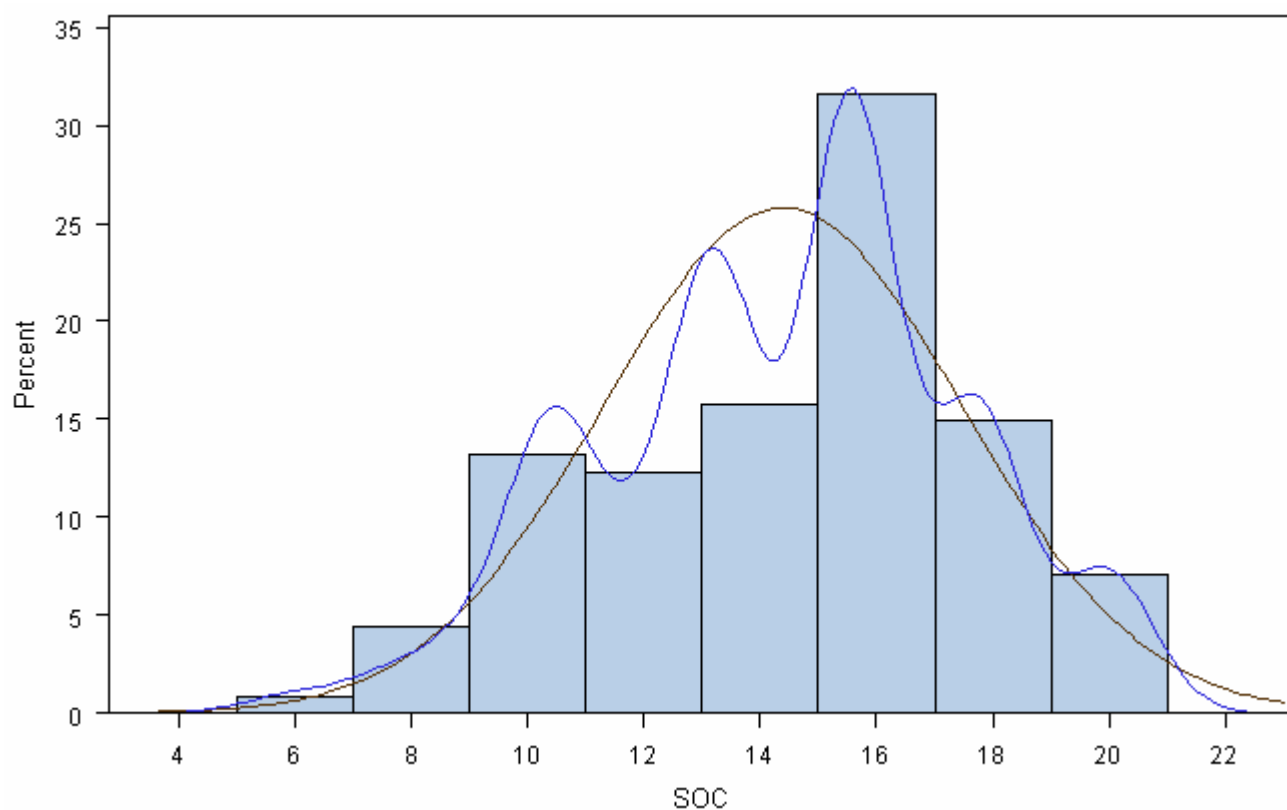


Annexe 19 : Distribution des scores d'exposition chez les coiffeurs

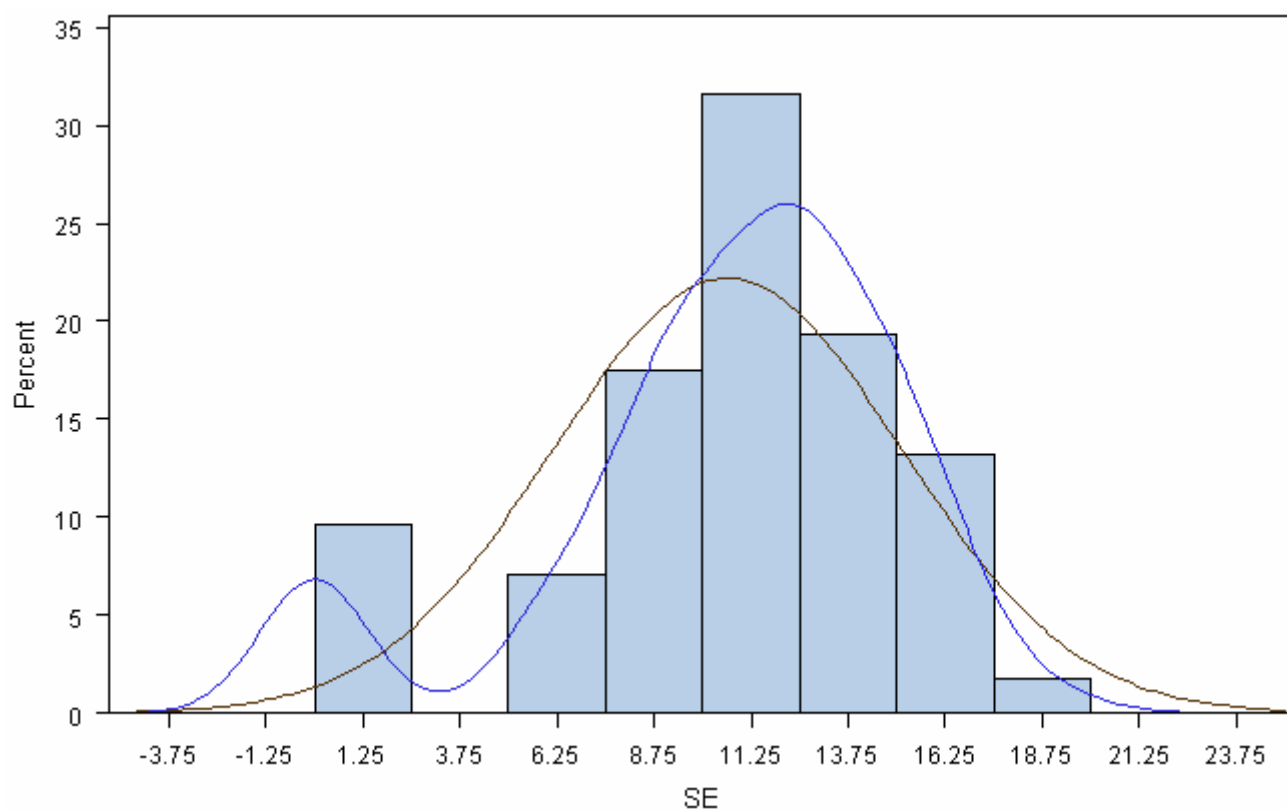
Score d'intensité d'exposition (SIE₂₀) :



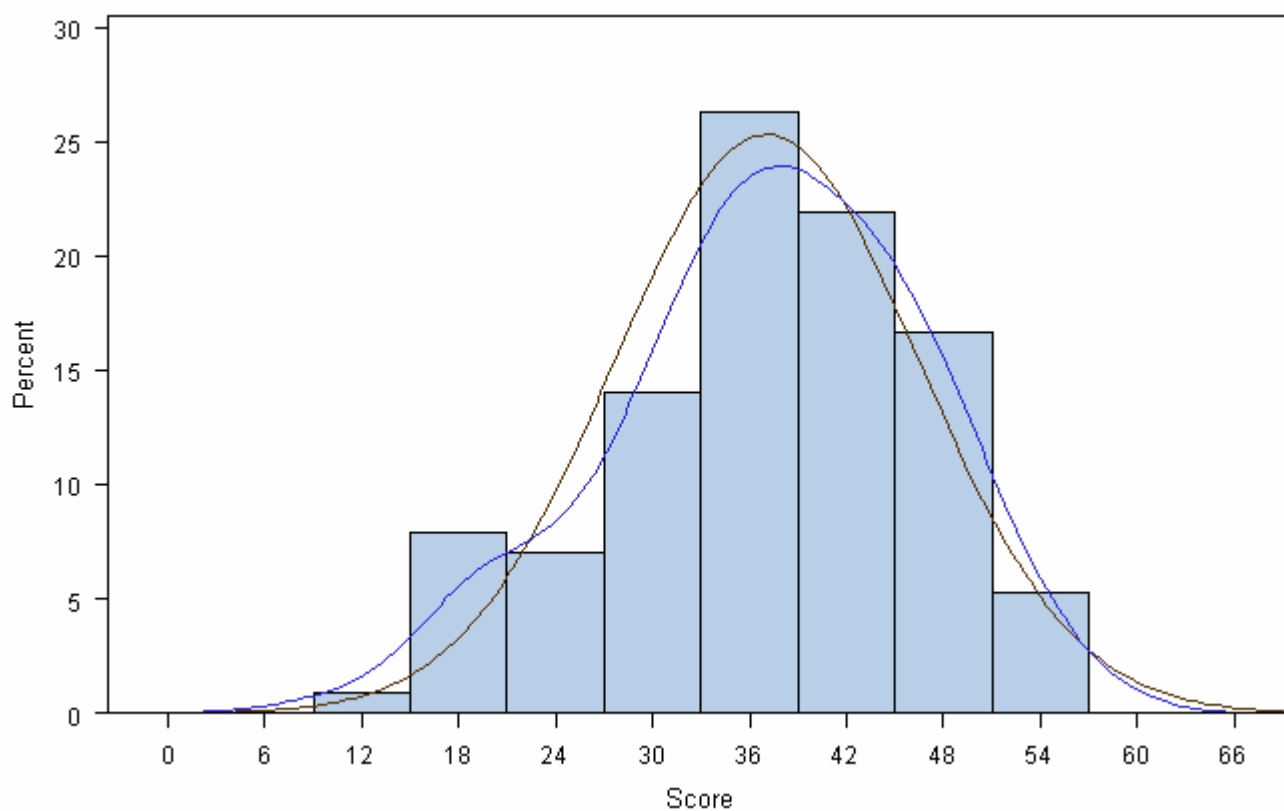
Score « Organisation du travail et comportement » (SOC₂₀) :



Score Environnemental (SE_{20}) :



Score total d'Exposition (= $SIE_{20} + SOC_{20} + SE_{20}$) :



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES DES ANNEXES

- [1] Karjalainen A, Kurppa K, Virtanen S, Keskinen H, Nordman H. Incidence of occupational asthma by occupation and industry in Finland. *American journal of industrial medicine*. 2000 May;37(5):451-8.
- [2] Ameille J, Pauli G, Calastreng-Crinquand A, Vervloet D, Iwatsubo Y, Popin E, et al. Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99: the ONAP programme. *Occupational and environmental medicine*. 2003 Feb;60(2):136-41.
- [3] Bena A, D'Errico A, Mirabelli D. [A system for the active surveillance of occupational bronchial asthma: the results of 2 years of activity of the PRIOR program]. *La Medicina del lavoro*. 1999 Jul-Aug;90(4):556-71.
- [4] Leira HL, Bratt U, Slastad S. Notified cases of occupational asthma in Norway: exposure and consequences for health and income. *American journal of industrial medicine*. 2005 Nov;48(5):359-64.
- [5] Meredith S. Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989-90. *Journal of epidemiology and community health*. 1993 Dec;47(6):459-63.
- [6] Gannon PF, Burge PS. The SHIELD scheme in the West Midlands Region, United Kingdom. Midland Thoracic Society Research Group. *British journal of industrial medicine*. 1993 Sep;50(9):791-6.
- [7] McDonald JC, Keynes HL, Meredith SK. Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989-97. *Occupational and environmental medicine*. 2000 Dec;57(12):823-9.
- [8] Brisman J, Jarvholm B, Lillienberg L. Exposure-response relations for self reported asthma and rhinitis in bakers. *Occupational and environmental medicine*. 2000 May;57(5):335-40.
- [9] Toren K. Self reported rate of occupational asthma in Sweden 1990-2. *Occupational and environmental medicine*. 1996 Nov;53(11):757-61.
- [10] Leino T, Tammilehto L, Paakkulainen H, Orjala H, Nordman H. Occurrence of asthma and chronic bronchitis among female hairdressers. A questionnaire study. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*. 1997 Jun;39(6):534-9.
- [11] Albin M, Rylander L, Mikoczy Z, Lillienberg L, Dahlman Hoglund A, Brisman J, et al. Incidence of asthma in female Swedish hairdressers. *Occupational and environmental medicine*. 2002 Feb;59(2):119-23.
- [12] Kor AC, Lee HS, Chee CB, Wang YT. Occupational asthma in Singapore. *Singapore medical journal*. 2001 Aug;42(8):373-7.
- [13] Lagier F, Cartier A, Malo JL. [Medico-legal statistics on occupational asthma in Quebec between 1986 and 1988]. *Revue des maladies respiratoires*. 1990;7(4):337-41.
- [14] Rosenman KD, Reilly MJ, Kalinowski DJ. A state-based surveillance system for work-related asthma. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*. 1997 May;39(5):415-25.
- [15] Contreras GR, Rousseau R, Chan-Yeung M. Occupational respiratory diseases in British Columbia, Canada in 1991. *Occupational and environmental medicine*. 1994 Oct;51(10):710-2.
- [16] Reinisch F, Harrison RJ, Cussler S, Athanasoulis M, Balmes J, Blanc P, et al. Physician reports of work-related asthma in California, 1993-1996. *American journal of industrial medicine*. 2001 Jan;39(1):72-83.
- [17] Vandenplas O, Larbanois A, Bugli C, Kempeneers E, Nemery B. [The epidemiology of occupational asthma in Belgium]. *Revue des maladies respiratoires*. 2005 Jun;22(3):421-30.

- [18] Latza U, Baur X. Occupational obstructive airway diseases in Germany: Frequency and causes in an international comparison. *American journal of industrial medicine*. 2005 Aug;48(2):144-52.
- [19] Slåstad S, Bratt U, Leira H. Occupational asthma in Norway: Causes and socioeconomic consequences. *La Medicina del lavoro*. 2002;93:446.
- [20] Ameille J, Larbanois A, Descatha A, Vandenplas O. [Epidemiology and etiologic agents of occupational asthma]. *Revue des maladies respiratoires*. 2006 Dec;23(6):726-40.
- [21] Young RP, Barker RD, Pile KD, Cookson WO, Taylor AJ. The association of HLA-DR3 with specific IgE to inhaled acid anhydrides. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995 Jan;151(1):219-21.
- [22] Jones MG, Nielsen J, Welch J, Harris J, Welinder H, Bensryd I, et al. Association of HLA-DQ5 and HLA-DR1 with sensitization to organic acid anhydrides. *Clin Exp Allergy*. 2004 May;34(5):812-6.
- [23] Horne C, Quintana PJ, Keown PA, Dimich-Ward H, Chan-Yeung M. Distribution of DRB1 and DQB1 HLA class II alleles in occupational asthma due to western red cedar. *Eur Respir J*. 2000 May;15(5):911-4.
- [24] Rihs HP, Barbalho-Krolls T, Huber H, Baur X. No evidence for the influence of HLA class II in alleles in isocyanate-induced asthma. *American journal of industrial medicine*. 1997 Nov;32(5):522-7.
- [25] Bernstein JA, Munson J, Lummus ZL, Balakrishnan K, Leikauf G. T-cell receptor V beta gene segment expression in diisocyanate-induced occupational asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1997 Feb;99(2):245-50.
- [26] Piirila P, Wikman H, Luukkonen R, Kaaria K, Rosenberg C, Nordman H, et al. Glutathione S-transferase genotypes and allergic responses to diisocyanate exposure. *Pharmacogenetics*. 2001 Jul;11(5):437-45.
- [27] Wikman H, Piirila P, Rosenberg C, Luukkonen R, Kaaria K, Nordman H, et al. N-Acetyltransferase genotypes as modifiers of diisocyanate exposure-associated asthma risk. *Pharmacogenetics*. 2002 Apr;12(3):227-33.
- [28] Bignon JS, Aron Y, Ju LY, Kopferschmitt MC, Garnier R, Mapp C, et al. HLA class II alleles in isocyanate-induced asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994 Jan;149(1):71-5.
- [29] Balboni A, Baricordi OR, Fabbri LM, Gandini E, Ciaccia A, Mapp CE. Association between toluene diisocyanate-induced asthma and DQB1 markers: a possible role for aspartic acid at position 57. *Eur Respir J*. 1996 Feb;9(2):207-10.
- [30] Mapp CE, Beghe B, Balboni A, Zamorani G, Padoan M, Jovine L, et al. Association between HLA genes and susceptibility to toluene diisocyanate-induced asthma. *Clin Exp Allergy*. 2000 May;30(5):651-6.
- [31] Beghe B, Padoan M, Moss CT, Barton SJ, Holloway JW, Holgate ST, et al. Lack of association of HLA class I genes and TNF alpha-308 polymorphism in toluene diisocyanate-induced asthma. *Allergy*. 2004 Jan;59(1):61-4.
- [32] Mapp CE, Fryer AA, De Marzo N, Pozzato V, Padoan M, Boschetto P, et al. Glutathione S-transferase GSTP1 is a susceptibility gene for occupational asthma induced by isocyanates. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002 May;109(5):867-72.
- [33] Newman Taylor AJ, Cullinan P, Lympny PA, Harris JM, Dowdeswell RJ, du Bois RM. Interaction of HLA phenotype and exposure intensity in sensitization to complex platinum salts. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999 Aug;160(2):435-8.
- [34] Jeal H, Draper A, Jones M, Harris J, Welsh K, Taylor AN, et al. HLA associations with occupational sensitization to rat lipocalin allergens: a model for other animal allergies? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003 Apr;111(4):795-9.

- [35] McKeever TM, Britton J. Diet and asthma. American journal of respiratory and critical care medicine. 2004 Oct 1;170(7):725-9.
- [36] 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 Sep;134(3 Suppl):1S-41S.

RESUME

Contexte - La boulangerie-pâtisserie et la coiffure sont des activités reconnues à risque d'asthme professionnel (AP). Concernant l'histoire naturelle de l'AP, les évidences s'accumulent sur le fait que le processus inflammatoire menant à l'asthme clinique se développe tôt dans le cursus des travailleurs, dès la phase d'apprentissage. L'étude ABCD « Asthme en Boulangerie et Coiffure Débutant » prolonge et approfondi les questions scientifiques posées par l'étude MIBAP « Marqueurs d'Inflammation Bronchique de l'Asthme Professionnel » réalisée auprès d'une population d'apprentis des secteurs de la boulangerie-pâtisserie et de la coiffure.

Objectifs – 1) Décrire l'évolution temporelle de l'incidence de l'asthme professionnel au cours des premières années d'exposition de boulangers-pâtisseries et coiffeurs et 2) identifier les facteurs de risque personnels, professionnels et nutritionnels influençant cette incidence.

Méthode – L'étude ABCD comporte deux facettes intriquées. La première consiste en une cohorte longitudinale rétrospective d'anciens apprentis diplômés entre 2001 et 2006 dans les secteurs de la boulangerie-pâtisserie et de la coiffure (populations exposées) et dans les métiers de bouche ou de la vente (populations non exposées). Conduite au moyen d'une enquête téléphonique associée à des mesures objectives réalisées au cours d'une visite médicale, elle permet l'estimation de l'incidence précoce de l'asthme professionnel. Sa seconde facette s'appuie sur une étude de type cas-témoin nichée dans la cohorte qui permet une exploration de certains facteurs de risque de l'asthme professionnel.

Résultats – 866 sujets (âge moyen : 25,3 ans – 43,8% de femmes) acceptèrent de compléter un questionnaire court sur leurs symptômes en relation avec leur travail. Parmi eux, 282 réalisèrent la visite médicale. Chez les boulangers-pâtisseries, et dans un moindre degré, chez les coiffeurs, l'incidence cumulée de l'AP 'confirmé ou probable' est élevée lors des 4 premières années d'exposition. 50% des cas d'AP chez les boulangers-pâtisseries et 57% chez les coiffeuses ont développé leurs symptômes respiratoires au cours des 3 premières années. Chez les boulangers, le risque d'AP dépend du statut atopique et de la durée d'exposition alors que chez les coiffeurs – principalement des femmes - il est positivement associé à l'intensité d'exposition, et dans une moindre mesure, à l'indice de masse corporelle et à certains facteurs nutritionnels (apports en vitamines A et D).

Conclusions - L'étude ABCD a permis de produire des données originales sur l'incidence de l'asthme professionnel et sur son évolution lors des premières années d'exposition de jeunes travailleurs exerçant dans des secteurs à risque. Ces données constituent un support au développement de campagnes de prévention, notamment pour la détection précoce de la maladie dès les premières années d'exposition.

MOTS CLEFS : Asthme professionnel, incidence précoce, facteurs de risque, boulangerie, coiffure

ABSTRACT

Context – Bakery, pastry-cooking and hairdressing rank high among occupations at risk of occupational asthma (OA). Regarding the natural history of OA, there is increasing evidence that the inflammatory process leading to clinical asthma appears early after inception of exposure, since apprenticeship. The ABCD study (French acronym for early asthma in bakery and hairdressing) extends and deepens scientific questions raised in the MIBAP study (French acronym for markers of bronchial inflammation in occupational asthma) conducted among apprentices in the bakery, pastry-cooking and hairdressing sectors

Objectives – 1) Describe the temporal evolution of the OA incidence in the early years of exposure of bakers and hairdressers and 2) identify personal, occupational and nutritional risk factors.

Method – The ABCD study has two intertwined facets. The first one is a retrospective longitudinal cohort of apprentices who graduated between 2001 and 2006 in the bakery or hairdressing sectors (exposed populations) and in the food or sale sectors (unexposed populations). It involved a telephone interview, associated with objectives measurements realized during a medical visit and allows the estimation of early asthma incidence. The second facet is based on a nested case-control study to explore some risk factors of OA.

Results – 866 subjects (mean age: 25.3 years, 43.8% females) agreed to complete a short questionnaire about their symptoms related to work, and 282 realized the medical visit. Among bakers and pastry-makers, and to a lesser degree among hairdressers, the cumulative incidence of 'confirmed or probable' OA is high during the first 4 years of exposure. 50% of OA cases among bakers-pastry-makers and 57% among hairdressers developed respiratory symptoms during the first 3 years. For bakers, the OA risk depends on atopic status and duration of exposure while for hairdressers – mainly women – it is positively associated with exposure intensity and, to a lesser extent, to body mass index and with some nutritional factors (intakes for vitamins A and D).

Conclusions – The ABCD study has produced original data on OA incidence and its evolution during the first years of exposure of young workers in at risk sectors. These data provide support for the development of preventive campaigns, in particular for detection of OA in the early years of exposure.

KEY WORDS: Occupational asthma, early incidence, risk factors, bakery, hairdressing