



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Rôle de l'exposition professionnelle sur les niveaux de NO exhalé de
sujets dunkerquois issus d'une étude en population générale
(ELISABET)**

Présentée et soutenue publiquement le 5 juillet 2018 à 18 heures
Au Pôle Recherche
Par Emmanuel DESCAMPS

JURY

Président :

Madame le Professeur Annie SOBASZEK

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Philippe AMOUYEL

Monsieur Jean-Louis EDME

Monsieur le Docteur Luc DAUCHET

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Sébastien HULO

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AgNP	Nanoparticules d'argent
ATS	American Thoracic Society
Be	Béryllium
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CPP	Comité de protection des personnes
D_{ae}	Diamètre aérodynamique
EPI	Equipement de protection individuelle
ERS	European Respiratory Society
FeNO	Fraction exhalée du monoxyde d'azote
GLM	Modèle linéaire général
HAS	Haute autorité de santé
hsCRP	ultra-sensible protéine C réactive
IC	Intervalle de confiance
ICC	Coefficient de corrélation intraclasse
IE	Index d'exposition
IEC	Index d'exposition cumulée
IL	Interleukine
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
MEE	Matrice emploi exposition
MIG	Metal inert gas
NO	Monoxyde d'azote
NOS	Monoxyde d'azote synthèses
PPB	Particules par million (=PPM)
PM	Particulate matter (Particule fine)

Table des matières

RESUME	1
INTRODUCTION	3
MATERIELS ET METHODES	7
I. Population	7
II. Design de l'étude	7
III. Mesure des niveaux de la FeNO	9
IV. Spirométrie.....	9
V. Numération formule sanguine	10
VI. Exposition professionnelle.....	10
VII. Statistiques	12
RESULTATS	15
I. Population de l'étude.....	15
II. Caractéristiques générales de la population.....	15
III. Niveaux de la FeNO selon l'exposition professionnelle après « matching »	18
IV. Comptage cellulaire selon l'exposition professionnelle	21
DISCUSSION	23
I. Influence de l'exposition professionnelle sur le FeNO	23
1. Choix de la population	23
2. Méthode de caractérisation de l'exposition professionnelle	24
3. Prise en compte des principaux facteurs confondants	28
4. Choix des tests statistiques.....	28
5. Comparaison avec la littérature.....	29
II. Influence de l'exposition professionnelle sur le comptage des neutrophiles sanguins	33
CONCLUSION	36
ANNEXE	37
ANNEXE 1 : Répartition des groupes professionnels dans l'enquête ELISABET 2011-13, par rapport à la répartition estimée dans la population générale du recensement national français de l'INSEE de 2011.....	37
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	38

RESUME

Contexte : La relation entre la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) et l'inflammation éosinophile est connue notamment pour l'asthme professionnel. Peu d'études dans la littérature décrivent le rôle de l'exposition professionnelle sur la mesure de la FeNO, en dehors de l'asthme, et sur le comptage sanguin de neutrophiles. Il apparaît important d'évaluer ces liens pour optimiser l'interprétation des valeurs de FeNO.

Méthode : L'exposition professionnelle aux vapeurs, gaz, fumées et poussières (VGFP) a été estimée chez 1579 sujets de la population générale résidant dans la communauté urbaine de Dunkerque, grâce à une Matrice Emploi Exposition. Cette exposition était actuelle, globale (V, G, F et P) ou par item (V, G, F ou P). La mesure de la FeNO a été réalisée selon les recommandations internationales. Le comptage des neutrophiles sanguins a été analysé uniquement en fonction de l'exposition actuelle globale.

Résultats : Nous ne retrouvons pas de différence significative de FeNO entre les différents groupes d'exposition professionnelle aux VGFP malgré un bon matching entre les groupes sur les facteurs confondants (utilisation d'un score de propension). Concernant l'exposition globale, la moyenne de FeNO (moyenne [IC à 95%]) était de 14.74 ppb [7,62-28,62] pour les exposés et 15.61 ppb [8,13-29,95] pour les non exposés ($p=0,4289$). Les moyennes de FeNO ne sont pas non plus différentes si l'on considère les items isolément (vapeurs, gaz, fumées ou poussières). En analyse multivariée, nous n'obtenons pas de différence significative des neutrophiles sanguins

selon l'exposition professionnelle avec une moyenne de 3477 par mm³ [2402-5032] pour les exposés et 3373 mm³ [2385-4771] pour les non exposés (p=0,88).

Conclusion : Notre travail a permis de faire ressortir l'absence de rôle significatif de l'exposition professionnelle actuelle aux vapeurs, gaz, fumées et poussières sur la mesure de la FeNO, tout comme sur le comptage des neutrophiles sanguins. Cette étude a été réalisée en population générale et ne permet donc pas d'obtenir des groupes homogènes d'exposition ni d'isoler une exposition particulière ainsi il est difficile d'observer les effets de ces expositions combinées sur le parenchyme pulmonaire.

INTRODUCTION

La mesure de la fraction exhalée du monoxyde d'azote est utilisée chez des patients atteints d'asthme, notamment pour l'asthme professionnel. Elle permet d'évaluer l'inflammation des voies aériennes médiée par les cellules Th2 et sensible aux corticostéroïdes. L'American Thoracic Society (ATS) dans ses recommandations concernant la FeNO de 2011 précise que cette mesure permet la détection de l'inflammation éosinophilique des voies aériennes, la détermination de la réponse aux corticostéroïdes et la surveillance de l'inflammation des voies aériennes pour déterminer le besoin potentiel des corticostéroïdes et l'inobservance à la corticothérapie (1,2). De plus, ces recommandations émettent des valeurs de référence pour les patients asthmatiques.

Cependant, dans une revue de 2014, Bjermer et al. indiquent que dans plusieurs études, la FeNO est plus représentative d'une inflammation locale entraînée par Th2, spécifiquement de la muqueuse bronchique, que d'une inflammation éosinophile générale telle que mesurée par le sang ou l'expectoration induite. Ils donnent pour exemple que les niveaux de FeNO sont mieux corrélés avec les éosinophiles bronchiques qu'avec les éosinophiles de l'expectoration (3).

Coumou et Bel rappellent que le gold standard pour diagnostiquer l'inflammation des voies aériennes est la biopsie bronchique ou le lavage broncho alvéolaire (LBA) mais précisent que ces techniques sont trop invasives et que la méthode la plus utilisée et la mieux validée est le comptage des éosinophiles dans les expectorations induites. Mais, ils signalent que cet examen prend du temps et nécessite une expertise technique spécifique. Pour cela, des substituts sont utilisés, essentiellement les

éosinophiles sanguins et le FeNO, dont la combinaison permet d'améliorer la précision du diagnostic (4).

Concernant les études sur l'exposition professionnelle et la FeNO sans tenir compte de l'asthme, les données ne sont pas nombreuses et les résultats sont divergents.

Sur le plan physiologique, le NO provient de la catalyse de la L-arginine grâce à des oxydoréductases appelées NO synthases (NOS). Ces NOS sont au nombre de 3 (NOS 1 et NOS 3 sont constitutives et NOS 2 est inductible). La NOS 2 est essentiellement exprimée lors d'une réponse immunitaire ou inflammatoire selon la HAS (Haute Autorité de Santé) (5). Guo et al. précisent qu'elle n'est pas présente à l'état physiologique, néanmoins elle est exprimée continuellement par les cellules de l'épithélium bronchique et nasal, probablement sous l'effet d'aérocontaminants, par des stimuli pro-inflammatoires et lors d'une inflammation bronchique permanente (maladie asthmatique) (6). Chez les sujets asthmatiques atopiques, il existe une régulation positive de la NOS 2 dans l'épithélium respiratoire via des cytokines pro-inflammatoires, ce qui augmente les concentrations de NO dans l'air expiré comme le rappellent Bjermer et al. (3). Les niveaux de FeNO peuvent aussi être diminués par l'activité de l'arginase, comme le rapporte Tadié qui mettait en évidence une augmentation de l'activité de l'arginase I sur différents modèles animaux avec une exposition à la fumée de cigarette. Cela est en accord avec l'étude de Mori qui montre une concurrence de l'arginase (les 2 isoformes) avec la NOS 2 par rapport au substrat commun qu'est l'arginine ; l'affinité de l'arginine étant beaucoup plus élevée pour l'arginase que pour la NOS (7).

La synthèse du NO a été mise en évidence dans des types cellulaires très variés, d'après la HAS, tels que les macrophages, les fibroblastes, l'endothélium vasculaire,

le muscle lisse bronchique et vasculaire, l'épithélium des voies aériennes, les terminaisons nerveuses, les polynucléaires neutrophiles (5).

Concernant la numération leucocytaire, l'ATS rapporte une corrélation connue entre les éosinophiles sanguins et le FeNO (1).

La littérature montre que certaines expositions (gaz ammoniac dans les salons de coiffure, poussières de ciment, NO₂) entraînent une augmentation des neutrophiles des voies aériennes dans le LBA ou les expectorations induites (8–10). Ainsi par analogie à la fumée de cigarette qui est connue pour provoquer une leucocytose prédominant sur les neutrophiles, nous avons émis l'hypothèse que l'exposition aux fumées d'origine professionnelle et aux autres items VGP pourrait modifier le comptage de neutrophiles sanguins. Les études disponibles montrent des résultats divergents. Le taux de neutrophiles sanguins peut être associé ou non à l'exposition professionnelle. D'après Palmer et al., dans une étude chez des soudeurs en Angleterre exposés à des fumées métalliques, il n'existe pas de différence significative entre les neutrophiles sanguins et l'exposition aux fumées métalliques (11). Par contre, Dewald et al., en 2015, dans une étude sur les effets inflammatoires de l'exposition aux fumées des procédés de soudage dont le soudage à l'arc pendant 6 heures, rapportent une augmentation directement après l'exposition aux fumées de soudage à l'arc (12). Une autre étude cas-témoins de Palmer et al. dans laquelle ils ont étudié le lien entre l'exposition professionnelle aux fumées métalliques et la pneumonie infectieuse, retrouve une relation, plus particulièrement aux fumées ferreuses, avec la pneumonie infectieuse (13). Pour le faible nombre d'études ayant mesuré la FeNO après une exposition professionnelle, elles retrouvent une variation de la FeNO survenant précocement après la fin de l'exposition (de 6 à 48 heures) (14–17).

Ainsi, nous avons émis l'hypothèse que la FeNO serait modifiée lors d'une exposition professionnelle actuelle aux VGFP. Cette modification pourrait être en lien avec une inflammation d'origine neutrophilique plutôt qu'éosinophilique. Ces hypothèses ont pu être testées sur la population de l'étude ELISABET dont l'objectif principal est l'étude des facteurs influençant la prévalence des troubles ventilatoires obstructifs en population générale de deux communautés urbaines (Lille et Dunkerque).

MATERIELS ET METHODES

I. Population

Les participants de l'enquête ELISABET (Enquête Littoral Souffle Air Biologie Environnement) résidaient dans la ville de Dunkerque (nord de la France) ou dans l'une des 16 autres communes de l'agglomération de Dunkerque depuis au moins 5 ans. Les critères de non-inclusion parmi les sujets issus de la CUD étaient les suivants : femmes enceintes, personnes privées de liberté, incapables de donner leur consentement ou ne bénéficiant pas d'une assurance sociale. Les participants ont été sélectionnés à partir des listes électorales par échantillonnage aléatoire (stratifié pour le sexe et l'âge). Tous les participants ont été recrutés entre janvier 2011 et novembre 2013. Chaque participant sélectionné a reçu une lettre lui demandant de contacter l'équipe de coordination et de prendre rendez-vous pour le recueil des données. En l'absence de réponse, les participants ont été relancés par téléphone. Les données ont été recueillies au domicile des sujets. Le protocole d'étude a été approuvé par le comité d'examen local (CPP Nord-Ouest IV, numéro de référence: 2010-A00065-34), conformément à la législation française en matière de recherche biomédicale. Tous les participants ont donné leur consentement éclairé et écrit à la participation à l'étude (18).

II. Design de l'étude

La plupart des investigations ont été faites au domicile des sujets. Un questionnaire détaillé a été administré par une infirmière qualifiée. L'asthme actuel a été défini par

une réponse «oui» à la question «Avez-vous déjà eu des crises d'asthme?» puis «oui» à la question «Ce diagnostic a-t-il été confirmé par un médecin?» et «oui» à la question «Faites-vous encore des crises d'asthme?» ainsi qu'une respiration sifflante auto déclarée au cours des 12 derniers mois ou des médicaments pris contre l'asthme (y compris adrénérergiques, glucocorticoïdes ou médicaments anticholinergiques). L'atopie était définie par auto-déclaration des symptômes de rhinite allergique ou de rhume des foins au cours des 12 mois précédents, ou un prick-test cutané positif ou un traitement de désensibilisation aux allergènes. L'asthme allergique et l'asthme non allergique ont ensuite été définis comme l'asthme avec et sans atopie, respectivement. Les sujets étaient considérés comme fumeurs actifs lorsqu'ils fumaient au moins une cigarette par jour pendant un an, d'anciens fumeurs (sevrage de plus de 3 mois) ou non-fumeurs (qui n'ont jamais fumé). La présence d'une infection respiratoire dans les 4 dernières semaines a été mise en évidence par la question «Avez-vous eu une infection respiratoire (bactérienne ou virale) dans les quatre dernières semaines?». Enfin, les apports habituels en fruits et légumes ont été évalués à l'aide d'un questionnaire de fréquence alimentaire validée (ne sont pas présents dans les covariables car il n'y avait pas de différence significative dans les groupes exposés actuels ou non exposés actuels).

Des tests de la fonction pulmonaire ont été effectués, et un échantillon de sang a également été prélevé lors d'une seule visite (ou quelques jours après ou avant pour certains participants).

III. Mesure des niveaux de la FeNO

La FeNO a été mesurée avec l'analyseur portable NIOX MINO validé (Aerocrine AB, Solna, Suède) à un débit expiratoire constant de 50 ml/s, conformément aux recommandations de l'American Thoracic Society (ATS) et à l'European Respiratory Society (ERS) (19). Les sujets devaient expirer à l'extérieur de l'analyseur puis insérer l'embout buccal pour ensuite prendre une inspiration, si possible jusque la capacité pulmonaire totale. Dès la fin de l'inspiration, ils devaient expirer avec un débit expiratoire constant de 50mL/s. La FeNO à 50 mL/s est déterminée sur les concentrations moyennes de NO sur un plateau de 3 secondes (stabilité du débit autour de 50mL/s). Pour éviter les biais, la FENO a été mesurée chez des participants à jeun avant toute manœuvre spirométrique. Les valeurs <5 ppb considérées comme inférieures à la limite de détection (LOD) ont été fixées à 2,5 ppb (LOD/2). La FENO a été mesurée deux fois pour chaque participant et la valeur moyenne a ensuite été analysée.

Le niveau de NO dans l'air ambiant a également été mesuré avec le dispositif NIOX MINO.

IV. Spirométrie

Les courbes débit-volume ont été réalisées à l'aide de dispositifs Micro 6000 étalonnés hebdomadairement (Medisoft, Belgique), conformément à la directive ATS/ERS de 2005 (20). Aucun test de réversibilité (avec administration de bronchodilatateur) n'a été effectué. Chaque courbe débit-volume a été validée selon les critères de reproductibilité et d'acceptabilité par un spécialiste qualifié (JL Edmé).

V. Numération formule sanguine

Le comptage des éosinophiles sanguins (B-eos) et des neutrophiles sanguins a été mesuré avec un analyseur d'hématologie LH780 (Beckman Coulter, Fullerton, Californie). Les populations de leucocytes ont été analysées par cytométrie de flux multidimensionnelle.

VI. Exposition professionnelle

Une matrice emploi-exposition a été créée afin d'obtenir un Indice d'Exposition Cumulée (IEC) aux « vapeurs-gaz-fumées-poussières » (VGFP) (21).

Les définitions retenues pour les items de « vapeurs », « gaz », « fumées », « poussières », (VGFP) sont :

- « vapeurs » : molécules ou particules liquides en suspension dans l'air, issues d'un liquide.

- « gaz » : molécules en suspension dans l'air dans les conditions normales de température et de pression atmosphérique.

- « fumées » : dispersion de particules solides (Diamètre aérodynamique (D_{ae}) $< 4,25\mu\text{m}$), très fines, engendrées par des procédés thermiques, soit par condensation depuis la phase gazeuse, soit par combustion incomplète, ou issues de réactions en phase gazeuse (par exemple entre l'ammoniac et le chlorure d'hydrogène).

- « poussières » : dispersion de particules solides (D_{ae} compris entre 4,25 et 10 μm) dans l'atmosphère, formée par un procédé mécanique ou par la remise en suspension depuis les lieux de dépôt.

Pour cela, deux médecins du travail ont estimé l'exposition maximale aux VGFP pour chaque secteur d'activité (code NAF) en « pas d'exposition » (cotée 0), « faible exposition » (cotée 1) ou « forte exposition » (cotée 2). Cette exposition maximale a été pondérée par le métier associé à ce secteur d'activité (codes PCS) en estimant l'exposition globale aux polluants atmosphériques pour chaque métier en « pas d'exposition » (cotée 0), « faible exposition » (cotée 1) ou « forte exposition » (cotée 2).

Les médecins du travail ont estimé l'exposition aux VGFP pour chaque code NAF et PCS en fonction de leurs connaissances des spécificités de chaque emploi et en utilisant les données fournies par l'INSEE (22,23).

Un indice d'exposition (IE) a été obtenu pour chaque métier en multipliant la cote du code NAF par celle du code PCS et par le nombre d'années pendant lesquelles le salarié a occupé cet emploi. L'indice d'exposition cumulée (IEC) pour chaque item VGFP a été obtenu pour l'ensemble de la carrière d'un sujet en additionnant les IE obtenus pour chaque emploi. L'évaluation de l'exposition de 466 secteurs d'activité et de 162 métiers a été nécessaire pour calculer les IEC des sujets.

NAF \ PCS	0 (pas d'exposition)	1 (faible exposition)	2 (forte exposition)
0 (pas d'exposition)	0	0	0
1 (faible exposition)	0	1	2
2 (forte exposition)	0	2	4
Multiplié par le nombre d'années pendant lesquelles le sujet a occupé ce métier.			

Nous avons séparé les groupes en exposés actuels et non exposés actuels. L'exposition actuelle a été définie si les sujets répondaient « A temps complet » ou « A temps partiel » à la question « Avez-vous actuellement une activité professionnelle rémunérée ? » et s'il existe une exposition à un des quatre items (V ou G ou P ou F) lors du dernier métier. Les autres sujets sont considérés comme non exposés actuels. Puis nous avons créé une variable pour chaque item pour pouvoir obtenir une exposition professionnelle actuelle et de forte intensité.

Exemple pour l'exposition à la fumée actuelle et de forte intensité (Fum_act) :

Fum_act=1 si le sujet est actuellement exposé professionnellement aux VGPF et que l'exposition à la fumée en fin de carrière (ou actuelle) est soit de 2 soit de 4.

Fum_act=0 si le sujet n'est pas actuellement exposé professionnellement aux VGPF et que l'exposition à la fumée en fin de carrière est soit de 0, soit de 1.

VII. Statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, version 9.4). La reproductibilité des deux ensembles de mesures FENO a été évaluée en calculant le coefficient de corrélation intraclasse (ICC).

Les paramètres quantitatifs étaient exprimés en moyenne +/- écart-type ou en médiane (interquartile) (Q1 et Q3) en cas de répartition non gaussienne; le test de normalité utilisé a été le test de Shapiro-Wilk. Ce test a montré que la FeNO était log-normalisée. Pour les analyses statistiques entre la FeNO et les facteurs explicatifs, nous avons utilisé le logarithme de la FeNO. Les paramètres qualitatifs étaient exprimés en pourcentage avec la fréquence. Les comparaisons des groupes (exposés vs non-

exposés) ont été faites en utilisant des analyses de variances généralisées (GLM) pour les indices quantitatifs ou le test du Khi-deux pour les indices qualitatifs.

Pour les comparaisons multiples de moyennes, nous avons utilisé une analyse de variance puis des tests post-hoc avec correction de Bonferroni (si le test F de GLM était statistiquement significatif).

Ensuite nous avons aussi utilisé le score de propension (remplacement de toutes les co-variables par une variable unique) avec une distance de 1% pour obtenir deux groupes comparables entre les exposés actuels et les non-exposés actuels. Brièvement, cela consiste à réaliser un « matching » entre un individu dans le groupe exposé et un autre individu dans le groupe non-exposé. Ce « matching » a été réalisé sur les covariables cliniquement pertinentes vis-à-vis de la FeNO (âge, sexe, taille, atopie, saison durant laquelle les explorations ont été faites, statut tabagique, asthme et présence d'infection respiratoire dans les 4 dernières semaines). Après cette étape, nous avons vérifié qu'il n'y avait plus de différence significative entre les groupes pour les covariables. Enfin dernière étape de ce « matching », nous avons évalué par la procédure GLM les relations entre le logarithme de la FeNO et les facteurs d'exposition professionnelle (globale et pour chaque item).

L'interaction entre le statut de l'exposition professionnelle actuelle et le jour de la semaine où la prise de sang a été effectuée, notamment pour le comptage de neutrophiles, a été analysée par une procédure GLM. Cette analyse a été effectuée parce que nous avons pensé qu'il pouvait potentiellement y avoir un biais d'évaluation s'il y avait une différence significative entre les deux groupes d'exposition professionnelle actuelle. Par exemple, si un nombre plus important de sujets exposés actuellement avaient bénéficié d'une prise de sang le lundi, nous aurions pu penser

que cela modifierait le comptage de neutrophiles car il existe une éventuelle non exposition du vendredi soir au lundi ce qui aurait pu sous-estimer l'effet.

Un test multivarié a été utilisé pour étudier la relation entre le comptage des neutrophiles sanguins et l'exposition actuelle aux VGPF avec comme covariables : l'âge, le statut tabagique et la présence d'une infection respiratoire récente datant de moins de 4 semaines.

RESULTATS

I. Population de l'étude

Notre étude a porté sur 1579 sujets. Sur l'ensemble de ces sujets, 100 ont été exclus sur les critères de la spirométrie : courbe débit-volume non-acceptable ou absence de spirométrie.

II. Caractéristiques générales de la population

Les caractéristiques générales portent sur 1476 sujets (Tableau 1). La différence de 3 sujets vient de 3 valeurs manquantes dues à la caractérisation des 2 groupes entre pas d'exposition professionnelle actuelle et exposés actuels. Nous retrouvons une différence significative entre les 2 groupes sur le sexe, les hommes sont plus représentés dans le groupe des exposés actuels. Les non-fumeurs sont proportionnellement plus nombreux chez les non exposés de façon significative. Les sujets non exposés sont significativement plus âgés.

Nous ne retrouvons pas de différence significative entre les 2 groupes sur le NO dans l'air ambiant.

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population selon l'exposition professionnelle actuelle (vapeurs et gaz et poussières et fumées)

	Non-Exposés Actuels (n=1240)	Exposés Actuels (n=236)	P
Sexe[†]			< 0.0001*
Homme	518 (41.77)	187 (79.24)	
Femme	722 (58.23)	49 (20.76)	
Age (année)[‡]	54 [47.93 ; 60.52]	48 [45.48 ; 52.98]	<0.0001**
Taille (cm)[‡]	168 [162 ; 175]	174 [168 ; 179]	<0.0001**
Poids (kg)[‡]	77 [65.10 ; 89.00]	82 [73.00 ; 91.95]	<0.0001**
BMI (kg.m²)[‡]	26.88 [23.76 ; 30.27]	27.21 [24.68 ; 30.23]	0.4002**
Statut tabagique[†]			< 0.0001*
Fumeur	211 (17.02)	62 (26.27)	
Non-Fumeur	671 (54.11)	89 (37.71)	
Ex-Fumeur	358 (28.87)	85 (36.02)	
Sifflement[†]			0.6399*
Oui	190 (15.32)	39 (16.53)	
Asthme[†]			0.3771*
Oui	117 (9.44)	18 (7.63)	
Asthme actuel[†]			0.2913*
Oui	92 (7.44)	13 (5.51)	
Atopie[†]			0.0108*
Oui	437 (36.24)	62 (27.43)	
Infection respiratoire dans les 4 dernières semaines[†]			0.2221*
Oui	133 (10.73)	19 (8.09)	
NO air ambient (ppb)[‡]	6.0 [0 ; 15.00]	6.0 [0 ; 17.00]	0.5498**
FeNO (ppb)	14.50 [10.00 ; 21.00]	15.00 [9.50 ; 21.50]	0.4217

† : Effectif (pourcentage)

‡ : Médiane [Q1 ; Q3]

* : Test du Khi-2

** : Test de Kruskal-Wallis

Tableau 2 : Caractéristiques générales de la population selon le statut tabagique

	Fumeur actuel	Ex-Fumeur	Non-Fumeur	P
Nombre de paquet année [‡]	17.70 (9.75 ; 30.00)	13 (5.10 ; 25.00)	0 (0 ; 0)	< 0.0001**
Age [‡]	49 (45.22 ; 55.94)	55 (48.84 ; 60.68)	53 (47.69 ; 59.80)	< 0.0001**
Taille (cm) [‡]	170 (164 ; 177)	172 (166 ; 178)	166 (160 ; 173)	< 0.0001**
Poids (kg) [‡]	78 (64.40 ; 89.10)	84 (72.90 ; 94.10)	74 (64.80 ; 86.00)	< 0.0001**
BMI (kg.m ⁻²) [‡]	26.31 (22.95 ; 29.44)	28.11 (25.14 ; 31.20)	26.32 (23.53 ; 29.76)	< 0.0001**
Bronchique chronique [†]				0.0001*
Oui	13 (4.74)	21 (4.74)	8 (1.05)	
Sifflements [†]				< 0.0001*
Oui	82 (29.93)	69 (15.58)	78 (10.24)	
Asthme [†]				0.8732*
Oui	23 (8.39)	41 (9.26)	72 (9.45)	
Asthme actuel [†]				0.2904*
Oui	20 (7.35)	38 (8.58)	47 (6.18)	
Atopie [†]				0.8614*
Oui	90 (33.71)	147 (34.35)	262 (35.41)	
Infection respiratoire dans les 4 dernières semaines [†]				0.0004*
Oui	46 (16.85)	40 (9.03)	66 (8.66)	
NO air ambiant (ppb) [‡]	5.00 (0 ; 17.50)	5.50 (0 ; 15.00)	6.00 (0 ; 15.00)	0.8920**
FeNO (ppb) [‡]	10.00 (7.00 ; 15.00)	15.00 (10.50 ; 21.50)	16.00 (11.00 ; 22.50)	< 0.0001**
Leucocyte (n.mm ⁻³) [‡]	7200 (6096 ; 8579)	6000 (5100 ; 7100)	5706 (4900 ; 6601)	< 0.0001**
Neutrophile (n.mm ⁻³) [‡]	4184 (3304 ; 5316)	3399 (2700 ; 4176)	3208 (2606 ; 3977)	< 0.0001**
Neutrophile (%) [‡]	59.65 (52.00 ; 65.45)	57.00 (51.40 ; 62.00)	57.00 (51.00 ; 62.10)	0.0047**
Lymphocyte (n.mm ⁻³) [‡]	2158 (1785 ; 2629)	1855 (1560 ; 2232)	1802 (1518 ; 2166)	< 0.0001**
Lymphocyte (%) [‡]	30.00 (24.90 ; 36.00)	31.60 (26.60 ; 36.90)	32.00 (27.00 ; 37.30)	0.0008**
Eosinophile (n.mm ⁻³) [‡]	199 (140 ; 284)	168 (111 ; 251)	149 (99 ; 220)	< 0.0001**
Eosinophile (%) [‡]	3.00 (2.00 ; 4.00)	3.00 (2.00 ; 4.00)	2.80 (2.00 ; 4.00)	0.1700**
Monocyte (n.mm ⁻³) [‡]	506 (390 ; 615)	476 (384 ; 576)	414 (333 ; 501)	< 0.0001**
Monocyte (%) [‡]	7.00 (6.00 ; 8.60)	8.00 (6.90 ; 9.30)	7.10 (6.00 ; 8.70)	< 0.0001**
Basophile (n.mm ⁻³) [‡]	15 (0 ; 41)	15 (0 ; 34)	6 (0 ; 32)	0.1214**
Basophile (%) [‡]	0.30 (0 ; 0.50)	0.30 (0 ; 0.50)	0.10 (0 ; 0.50)	0.9390**

PA : Paquets-Années

† : Effectif (pourcentage)

‡ : Médiane (Gamme interquartile : Q1 ; Q3)

* : Test du Khi-2

** : Test de Kruskal-Wallis

III. Niveaux de la FeNO selon l'exposition professionnelle après « matching »

Après application des scores de propension (« matching »), il n'existe pas de différence significative entre les groupes nouvellement créés pour les covariables utilisées, preuve d'un bon matching (Tableau 3). Le log de la FeNO n'était pas différent selon l'exposition professionnelle actuelle globale (VGFP) (Tableau 3).

Il n'y avait pas de différence significative des niveaux de la FeNO pour les expositions professionnelles actuelles séparées en vapeur ou gaz ou poussières ou fumées comparées à des groupes de non exposition respectifs (Tableau 4). Par exemple cela signifie qu'on ne trouve pas de différence significative entre les sujets étant exposés actuellement avec une forte intensité d'exposition (2 ou 4) aux fumées en fin de carrière par rapport aux sujets étant exposés actuellement à aucun des 4 items (VGFP) et non exposés en fin de carrière (ou de faible intensité (0 ou 1)) aux fumées.

Tableau 3 : Niveaux de FeNO en fonction de l'exposition professionnelle actuelle globale après application du « matching »

	Non exposés actuels (n=170)	Exposés actuels (n=170)	p
Covariables du « matching »			
Sexe (n(%))			1.0000
Homme	124 (72.94)	124 (72.94)	
Femme	46 (27.06)	46 (27.06)	
Age (années) †	49.88 (6.38)	50.24 (5.55)	0.8362
Taille (cm) †	172.84 (8.86)	172.64 (8.43)	
Statut tabagique (n(%))			0.6535
Fumeur	32 (18.82)	37 (21.76)	
Non-Fumeur	82 (48.24)	74 (43.53)	
Ex-Fumeur	56 (32.94)	59 (34.71)	
Asthme actuel (n(%))			0.4991
Oui	12 (7.06)	9 (5.29)	
Atopie (n(%))			0.9070
Oui	53 (31.18)	54 (31.76)	
Infection respiratoire (n(%))			0.7103
Oui	15 (8.82)	17 (10.00)	
Outcome			
FeNO (ppb) ‡	15.61 [8.13 ; 29.95]	14.74 [7.62 ; 28.52]	0.4289

† : Moyenne (écart-type)

‡ : Moyenne [IC 95%]

|| : Infection respiratoire dans les 4 dernières semaines

L'analyse statistique a été réalisée sur des valeurs logarithmiques qui ont été retranscrites en ppb pour les valeurs de la FeNO.

L'analyse a été réalisée après matching.

Tableau 4 : Niveaux de FeNO en fonction de l'exposition professionnelle actuelle séparée en V ou G ou P ou F

	Vapeurs		Gaz		Poussières		Fumées	
	Non exposés (n=146)	Exposés (n=146)	Non exposés (n=102)	Exposés (n=102)	Non exposés (n=150)	Exposés (n=150)	Non exposés (n=156)	Exposés (n=156)
Covariables du « matching »								
Sexe (n(%))								
Homme	123 (84.25)	123 (84.25)	91 (89.22)	90 (88.24)	118 (78.67)	121 (80.67)	118 (75.64)	119 (76.28)
Femme	23 (15.75)	23 (15.75)	11 (10.78)	12 (11.76)	32 (21.33)	29 (19.33)	38 (24.36)	37 (23.72)
Age (années) †	49.76 (6.18)	50.17 (5.43)	50.07 (6.52)	50.36 (5.12)	50.27 (6.84)	50.32 (5.39)	49.64 (6.00)	49.78 (5.46)
Taille (cm) †	174.11 (9.21)	174.43 (7.63)	175.57 (8.78)	175.16 (7.82)	173.33 (9.23)	173.70 (8.27)	172.85 (9.42)	173.03 (8.11)
Statut tabagique (n(%))								
Fumeur	28 (19.18)	39 (26.71)	20 (19.61)	25 (24.51)	35 (23.33)	36 (24.00)	36 (23.08)	36 (23.08)
Ex-Fumeur	55 (37.67)	55 (37.67)	42 (41.18)	40 (39.22)	57 (38.00)	55 (36.67)	55 (35.26)	54 (34.62)
Non-Fumeur	63 (43.15)	52 (35.62)	40 (39.22)	37 (36.27)	58 (38.67)	59 (39.33)	65 (41.67)	66 (42.31)
Asthme actuel (n(%))								
Oui	4 (2.74)	8 (5.48)	1 (0.98)	3 (2.94)	6 (4.00)	7 (4.67)	11 (7.05)	9 (5.77)
Atopie (n(%))								
Oui	39 (26.71)	42 (28.77)	32 (31.37)	30 (29.41)	46 (30.67)	51 (34.00)	50 (32.05)	48 (30.77)
Infection respiratoire (n(%))								
Oui	12 (8.22)	13 (8.90)	9 (8.82)	9 (8.82)	11 (7.33)	15 (10.00)	11 (7.05)	15 (9.62)
Outcome								
FeNO (ppb) ‡	16.05 [8.79 ; 29.33]	14.43 [7.81 ; 26.64]	15.33 [8.54 ; 27.51]	14.74 [7.52 ; 28.90]	14.81 [7.70 ; 28.50]	15.06 [8.19 ; 27.72]	13.76 [7.69 ; 24.65]	14.66 [7.57 ; 28.38]

‡ : Moyenne [IC 95%] ;

† : Moyenne (écart-type)

|| : Les groupes des non exposés sont des sujets dont l'évaluation de l'exposition est nulle pour chacun des items V, G, P, F.

L'analyse statistique a été réalisée sur des valeurs logarithmiques qui ont été retranscrites en ppb.

L'analyse statistique compare les groupes d'expositions actuelles aux groupes Témoins avec : * : p<0.05 (exemple : le groupe des exposés actuels aux fumées a été comparé au groupe des non exposés actuels aux fumées).

L'effectif analysé est basé sur les 332 sujets du matching pour chaque couple Exposé/Témoin.

Au regard du ratio plus important d'exposés chez les hommes comparé aux femmes, nous avons réalisé les mêmes tests pour le log de la FeNO entre les exposés professionnels actuels aux VGFP comparés aux non-exposés actuels aux VGFP et entre les exposés professionnels actuels aux fumées comparés aux non-exposés aux fumées mais spécifiquement chez les hommes. Nous ne retrouvons ni de différence significative entre les groupes d'exposition aux VGFP par rapport au groupe de non-exposition aux VGFP ni entre le groupe d'exposition aux fumées par rapport au groupe de non-exposition aux fumées.

IV. Comptage cellulaire selon l'exposition professionnelle

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre l'exposition professionnelle aux VGFP et le comptage de neutrophiles sanguins en analyse de variance bivariée. On retrouve une moyenne de neutrophiles sanguins de 3373/mm³ [IC95% : 2385 ; 4771] chez les non exposés actuels (n=1185) et de 3478/mm³ [IC95% : 2404 ; 5030] chez les exposés actuels (n=224) avec p=0,2313. Nous avons remarqué une différence significative des neutrophiles sanguins avec l'âge (les neutrophiles diminuent avec l'âge : p=0,0388) et le statut tabagique (les fumeurs ont des neutrophiles plus élevés : p<0.0001). Concernant l'infection respiratoire dans les 4 dernières semaines, nous avons obtenu une différence non significative avec le nombre de neutrophiles. Il n'existait pas d'effet jour dans la semaine sur le comptage de neutrophiles sanguins.

Nous n'avons pas trouvé de relation significative entre l'exposition professionnelle actuelle et le niveau de neutrophiles sanguins lors de l'analyse de variances

multivariée. La moyenne de neutrophiles sanguins chez les sujets non exposés actuels (n=1185) est de 3373/mm³ [IC95% ; 2385 ; 4771] et de 3477/mm³ [IC95% ; 2402 ; 5032] chez les sujets exposés actuels avec un p=0,88.

DISCUSSION

I. Influence de l'exposition professionnelle sur la FeNO

Notre étude montre l'absence d'influence des expositions professionnelles actuelles aux VGFP sur les niveaux de la FeNO en population générale dans le Nord de la France. Nous ne trouvons pas d'influence sur les niveaux de la FeNO par rapport à l'exposition, soit globale, soit unique (selon l'exposition aux vapeurs, gaz, poussières ou fumées) après ajustement sur l'âge, le sexe, la taille, la saison, l'atopie, l'asthme et l'infection respiratoire dans les 4 dernières semaines. Nous ne retrouvons pas de différence significative sur le comptage sanguin des neutrophiles en fonction de l'exposition professionnelle actuelle aux VGFP.

1. Choix de la population

L'enquête ELISABET est une étude épidémiologique transversale en population générale, c'est la raison pour laquelle il était intéressant d'utiliser ses données dans notre étude pour éliminer l'effet travailleur sain. Peu d'études sur le lien entre l'exposition professionnelle et la FeNO ont été réalisées en population générale. La taille de l'échantillon de notre population est une force de notre étude. Cependant on retrouve plus de sujets exposés professionnellement aux VGFP à Dunkerque par rapport à Lille essentiellement chez les hommes probablement du fait du bassin industriel (24).

Il existe un biais de sélection dans notre étude car on peut penser que les sujets interrogés étaient potentiellement plus disponibles et en déduire que nous avons moins vu les personnes postées en trois huit et donc possiblement fortement

exposées. Quach et al. ont comparé la distribution des catégories socio professionnelles du groupe professionnel de l'enquête ELISABET avec les données du recensement national de l'INSEE de 2011 sur la population générale (pondérées selon la répartition par âge). Ils retrouvent moins de cols bleus et plus de cols blancs dans la population ELISABET (communauté urbaine de Dunkerque) chez les hommes et moins de cols bleus, moins de cols blancs et plus de professions intermédiaires dans la population ELISABET (communauté urbaine de Dunkerque) chez les femmes (25) (Annexe 1). Ces résultats montrent la présence d'un biais de sélection par rapport à la population générale.

2. Méthode de caractérisation de l'exposition professionnelle

Nous avons fait le choix d'utiliser une MEE créée spécifiquement sur la population, qui est plus précise qu'une auto déclaration des expositions, rappelé par Teschke et al. (26). Cela permet d'éviter un biais de sur déclaration, de rappel et améliorer la précision et l'évaluation de l'exposition professionnelle classée en VGFP comme le soulignent Quinlan et al. et Blanc et al. (27,28). Par contre, un biais de rappel est inévitable et peut entraîner un biais de classement par rapport à l'intensité de l'exposition (24).

Radauceanu et al. ont évalué les expositions par une matrice tâche-exposition ce qui permet d'estimer un niveau de Béryllium (Be) pour les opérations pertinentes. Ils se sont basés sur les antécédents professionnels (nombre d'année d'exposition, la durée d'exposition de chaque tâche exposante ainsi qu'en fonction des industries où les sujets travaillaient qui avaient été classées selon la teneur en Be). Dans notre étude, nous n'avons pas de données si précises sur chaque tâche effectuée car cela n'était pas l'objectif principal de l'enquête.

De plus, les sujets de notre étude n'ont pas été interrogés sur leur cursus laboris complet mais sur le premier, le dernier et le plus long métier exercé durant leur carrière.

Le recueil du cursus laboris complet est plus difficile en situation réelle, nécessitant un ou plusieurs spécialistes et prenant beaucoup plus de temps de recueil.

Le temps de recueil des données pendant l'étude nous a permis d'obtenir les données d'expositions professionnelles approximativement caractérisées en 4 items V, G, F ou P. Cette évaluation de l'exposition comporte des faiblesses. En effet, Matheson et al. expliquent la difficulté d'étudier les effets d'une exposition à un seul des items V, G, F ou P à l'aide d'une matrice emploi-exposition compte-tenu de l'hétérogénéité des proportions des expositions à ces items dans un même emploi (29). L'exposition professionnelle actuelle de chaque item (VGFP) a été définie en fonction du statut d'exposition du dernier métier (exposition actuelle) mais également en fonction de son intensité pour prendre en compte la potentielle influence des expositions antérieures élevées sur les niveaux de la FeNO. Cette méthode a été choisie car nous avons vu précédemment que la variation de la FeNO survenait dans les 24 à 48 heures après la fin de l'exposition qu'elle soit aux fumées de tabac ou aux VGFP d'origine professionnelle. Carlsten et al. en 2007 ont rencontré la même problématique dans leur étude évaluant les effets biologiques précoces de l'exposition à la silice chez des apprentis maçons et électriciens. En effet, la modification des niveaux des marqueurs inflammatoires qu'ils ont choisis survient précocement après la fin de l'exposition (30). Dans la littérature, il est connu que la fumée de tabac diminue la FeNO. Malinovsky et al. rappellent le possible rôle du tabac dans le NO notamment par une réaction négative du NO de la fumée de cigarette (31). Par analogie, nous avons recherché des résultats similaires de l'influence des fumées d'exposition professionnelle sur les niveaux de la FeNO. Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de différence

significative entre les niveaux de la FeNO et l'exposition aux fumées professionnelles. L'explication de nos résultats peut venir du manque de qualification des différents composés de la fumée (par exemple, fumées de soudage fer, nickel, chrome) qui peuvent avoir des réactivités différentes avec l'organisme à type d'irritation ou de sensibilisation. Il en va de même concernant les autres items (vapeurs, gaz et poussières) où nous n'avons pas pu qualifier leur composition chimique. En effet celle-ci joue un rôle important comme l'ont démontré Min et Min dans leur étude où ils ont évalué les relations entre les niveaux de cadmium sanguin et les niveaux de la FeNO dans une étude transversale chez 7813 adultes américains âgés de 20 à 79 ans. Ils ont observé une diminution de la FeNO de 5% lorsque la concentration de cadmium sanguin était multipliée par 2. Ils rappellent que le cadmium est contenu dans la fumée de cigarette et qu'il pourrait expliquer la diminution des niveaux de FeNO chez les tabagiques par inhibition de l'activité de la NOS 2 (32).

Nous ne connaissons pas l'observance du port des équipements de protection individuelle (EPI) des sujets exposés de notre étude qui doit être prise en compte pour l'évaluation de l'exposition professionnelle réelle. Cependant, Tungu et al. ne trouvent pas de différence sur les niveaux de la FeNO entre les travailleurs de cimenteries en Tanzanie utilisant des EPI et ceux n'en utilisant pas malgré une grande proportion de travailleurs exposés qui déclarait porter des EPI. Ils expliquent leurs résultats par le fait que les travailleurs utilisaient des masques jetables de type FFP1 ayant un faible niveau de protection (33).

Nous aurions pu penser que la taille des particules serait un élément important dans la modification des niveaux de la FeNO. En effet, la fumée de cigarette contient très majoritairement des particules inférieures à 5 µm comme l'ont montré Macrina et al. et Bernstein (34,35).

Il est possible d'assimiler approximativement la notion de « PM 2.5 » utilisée dans les études environnementales à la fumée car le diamètre est inférieur à 4,25µm et les PM 10 à la poussière car leur diamètre est supérieur à 4,25µm. Or, la fumée de cigarette diminue les niveaux de FeNO (36) mais paradoxalement Berhane et al. ont démontré que l'augmentation des concentrations de PM 2.5 est significativement associée à l'augmentation de la FeNO (37). Dans notre étude, nous avons observé des niveaux non significativement plus élevés de FeNO chez les sujets exposés aux fumées et aux poussières. Ces différents résultats nous montrent que la composition chimique de l'exposition aux fumées a une influence importante dans la variation des niveaux de FeNO. L'objectif principal de l'enquête ELISABET était d'évaluer la prévalence des troubles ventilatoires obstructifs dans le Nord de la France (25). Notre étude avait pour but de rechercher une influence de l'exposition professionnelle sur les niveaux de la FeNO. La différence d'objectifs a amené certaines lacunes de recueil de données à l'interrogatoire qui auraient été pertinentes pour l'évaluation du rôle de l'exposition professionnelle sur la FeNO.

De plus, l'évaluation de l'exposition aux poussières dans notre étude ne différencie pas les poussières minérales des poussières organiques ce qui est une limite concernant la caractérisation de l'exposition. En effet, dans la littérature il est prouvé que les poussières organiques, notamment par l'intermédiaire des endotoxines, augmentent les niveaux de FeNO comme le décrivent Moen et al. dans une étude transversale chez des cueilleurs d'une usine à café en Tanzanie (38). Par ailleurs, Sundblad et al., dans une étude sur 33 sujets sains non-atopiques et non-fumeurs de 20 à 47 ans travaillant dans un bâtiment de confinement de porcs, démontrent que l'exposition à la poussière porcine est associée à des niveaux élevés de FeNO. Ils rappellent que les niveaux accrus de FeNO peuvent indiquer une induction de NOS 2

bronchoalvéolaire induite par l'exposition, qui à son tour induit la production de cytokines pro-inflammatoires dans une variété de cellules (39).

3. Prise en compte des principaux facteurs confondants

Nous avons fait le choix de prendre le statut tabagique par rapport aux classes cumulées de tabac car Dressel et al. signalent la modification probable de la FeNO par tranche de 10 PA mais uniquement chez les asthmatiques (40). De plus, Högman et al. et Robbins et al. ont démontré une absence de différence des niveaux de FeNO après l'arrêt du tabagisme respectivement à 4 et 8 semaines (41,42). Cela nous a permis de considérer le statut tabagique plus pertinent que la classe cumulée de tabac pour notre étude car 10 PA peuvent correspondre à un sujet ayant arrêté de fumer il y a plus d'un an et avoir en théorie un niveau de FeNO correspondant à un non-fumeur. Concernant le facteur de confusion qui est l'asthme, il a été bien pris en compte dans l'analyse statistique. Néanmoins, on peut penser que chaque sujet n'avait pas le même niveau d'observance concernant les corticoïdes inhalés ce qui a pu être un facteur de confusion que l'on ne pouvait inclure dans l'analyse. L'utilisation de corticostéroïdes chez certains sujets aurait pu modifier l'association.

4. Choix des tests statistiques

Un des points forts de notre étude est l'utilisation du score de propension. Ce score permet un meilleur contrôle des facteurs de confusion en créant des couples Exposé/Non exposé appariés sur chaque facteur de confusion. Cepeda et al. disent que la décision d'utiliser le score de propension est basée sur le potentiel de ce score à réduire les biais, sa probabilité de couverture empirique (l'intervalle de confiance du

résultat devrait inclure le véritable odds ratio), son pouvoir empirique (les scores de propension devraient détecter une association), sa robustesse (capacité à ne pas être modifié par de petites erreurs dans l'estimation de l'effet du facteur de confusion). Ils concluent sur le fait que ce score est une bonne alternative pour contrôler les déséquilibres entre les groupes d'étude lorsqu'il y a sept événements ou moins par variable de confusion (43).

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature des études sur le lien entre la FeNO et l'exposition professionnelle qui utilisaient le score de propension. Nous l'avons utilisé dans notre étude car l'effet potentiel important des facteurs de confusion est reconnu sur la FeNO.

5. Comparaison avec la littérature

La FeNO a été mesurée chez des salariés atteints d'un asthme professionnel et sa variation est identique à celle des patients atteints d'asthme non professionnel. En effet, de Broucker et al. ont montré une augmentation de la FeNO observée 24 à 48 heures chez une infirmière après une exposition aux poussières de latex (14). Kopferschmitt-Kubler M-C et al. trouvent une augmentation de la FeNO 22 à 24 heures après un test de provocation bronchique spécifique (15).

En ce qui concerne l'exposition à des irritants respiratoires professionnels non connus comme étant allergisants, plusieurs études montrent l'intérêt de la FeNO. Dans une étude norvégienne sur 93 travailleurs de 2 usines de production de ciment, Fell et al. observent une diminution de 2 ppb ($p=0.008$) de la FeNO 32 heures après la fin d'une exposition aux poussières de ciment (16). La FeNO est passée de 14 ppb à 12 ppb. Seuls les travailleurs non-fumeurs ou sevrés depuis au moins un an ont bénéficié d'une mesure de la FeNO. Ils évoquent la possibilité d'une diminution plus importante de la

FeNO si la période de non-exposition avant inclusion avait été plus longue (car au départ, chaque travailleur devait quitter son travail pour une période d'au moins 2 jours dans leur étude).

Dans une étude de 2013 comportant 36 volontaires masculins non-fumeurs et sans antécédent d'asthme ou d'allergie, Barath et al. ont montré que les niveaux de FeNO, à un débit de 50ml/s, après une heure d'exposition contrôlée aux gaz d'échappement diesel, étaient augmentés à 6 heures par rapport à l'air filtré (respectivement $17,7\text{ppb} \pm 5,6$ et $15,7\text{ppb} \pm 4,8$ avec $p=0,011$) et étaient revenus au niveau de préexposition 24 heures après (17). Les auteurs émettent l'hypothèse que les gaz d'échappement provoquent un stress oxydant localisé en endovasculaire qui consomme les molécules de NO. Cette surconsommation est alors régulée par une augmentation de l'activité de la NOS 3.

Dans notre étude, il aurait été pertinent d'obtenir le moment précis de la dernière exposition aux VGFP et sa durée dans le but de pouvoir la quantifier de façon plus précise.

Par ailleurs, nos résultats sont cohérents avec d'autres études réalisées sur le lien entre l'exposition professionnelle et les niveaux de FeNO. Walters et al. ne trouvent pas de différence significative entre les travailleurs exposés moyennement ou fortement aux fluides de coupe par rapport à ceux exposés faiblement ou non exposés. Les valeurs respectives de la FeNO dans leur étude étaient de 18,9 ppb et 17,7 ppb contre 14,43 ppb et 16,05 ppb pour notre étude (respectivement exposés aux vapeurs et non exposés). Les expositions professionnelles dans leur étude étaient classées en fonction des activités de l'entreprise (fraisage et tournage manuel pour les fortes expositions et travail en magasin, inspection, bureaux pour les faiblement exposés ou non exposés) (44).

Dans une étude française, Radauceanu et al. n'ont pas trouvé d'association entre les niveaux de FeNO et l'exposition au béryllium et aux co-expositions cumulées actuelles et passées autres que le Be. Ils l'expliquent par le fait que le NO peut être métabolisé par différentes voies de stress oxydatif et nitrosant. De plus, ils rappellent que les particules libérées lors de l'usinage du béryllium peuvent correspondre à des particules < 10 µm voire à de très petites particules < 5 µm, ce qui pourrait correspondre à des particules de poussière et fumée (45).

Les faibles différences de FeNO observées entre les groupes d'expositions dans ces études pourraient s'expliquer par le fait que la variation nyctémérale de la FeNO n'a pas été prise en compte. En effet, Stark et al. ont démontré une variation diurne des niveaux de FeNO montrant des valeurs plus basses le matin comparées à celles de l'après midi (46). Ainsi, il aurait fallu prendre en compte l'heure de recueil dans la journée pour augmenter la précision de la comparaison de notre étude.

Dans la thèse de Tadié, il est rappelé que la fumée de cigarette augmente l'activité de l'arginase I (modèle *in vivo*). Selon lui, ce mécanisme expliquerait en partie la diminution de la FeNO chez les BPCO, par l'intermédiaire de 3 mécanismes : le stress oxydatif induit par la fumée de cigarette formant le peroxy-nitrite à partir du NO, la diminution de l'expression des NOS et l'augmentation de l'activité de l'arginase I (47). L'arginase entre en concurrence avec la NOS 2 en raison d'une hyperaffinité pour la L-arginine et donc diminue la production de NO. Nous aurions pu imaginer que la fumée d'origine professionnelle diminue l'activité de la NOS 2 et augmente celle de l'arginase I entraînant une diminution de la FeNO comme pour la fumée de cigarette. En effet, le stress oxydatif peut être induit par différentes molécules dont le cadmium. Ce stress modifie les voies biochimiques impliquées dans le système des NOS entraînant un blocage de l'activité NOS menant à une diminution de la FeNO (32)

comme expliqué par Min et Min. Cependant la FeNO peut également être augmentée par la voie vasculaire suite à des phénomènes homéostatiques comme nous l'avons souligné plus haut dans l'étude de Barath et al. (17). De plus, Sauni et al. en 2012, dans une étude comparant 94 travailleurs exposés à la silice à 35 volontaires en bonne santé, trouvent des niveaux de NO alvéolaire significativement plus élevés chez les sujets exposés mais pas de différence significative pour la FeNO. Ils en déduisent que suite à une exposition à la silice, la production de NO alvéolaire est augmentée contrairement à celle du NO bronchique (FeNO) induisant un processus inflammatoire pulmonaire mais principalement dans les voies respiratoires distales (48).

Ces phénomènes opposés pourraient expliquer en partie nos résultats sans que l'on puisse le vérifier puisque nous n'avons pas pu distinguer les différentes compositions chimiques des expositions professionnelles de nos sujets.

L'exposition professionnelle cumulée n'a pas été prise en compte dans notre étude. En effet, on pourrait penser que le niveau de base de la FeNO pourrait varier selon la biopersistance pulmonaire des particules antérieurement inhalées. Ainsi, le niveau de FeNO observé serait la somme d'un niveau de base fluctuée d'une diminution ou d'une augmentation dues aux expositions récentes. Ulvestad et al. a montré des niveaux de FeNO significativement plus élevés chez les travailleurs en sous-sol comparés à ceux des travailleurs en extérieur. L'étude avait été réalisée chez des travailleurs de sexe masculin effectuant des travaux de finition pendant une période d'un an après l'excavation d'un tunnel exposant aux gaz d'échappement diesel et aux poussières de la construction sous-terrain. Ces sujets étaient comparés à des sujets recrutés sur trois sites de construction extérieurs situés à proximité du site du tunnel (49).

II. Influence de l'exposition professionnelle sur le comptage des neutrophiles sanguins

Nous n'avons pas retrouvé dans notre étude de différence significative sur le comptage sanguin des neutrophiles en fonction de l'exposition professionnelle actuelle aux VGFP. D'autres auteurs se sont intéressés à l'effet des expositions professionnelles sur le comptage de neutrophiles au niveau sanguin mais surtout dans les liquides recueillis après un lavage (LBA ou expectoration induite). Fell et al ont montré une augmentation des leucocytes sanguins de $0,6 \times 10^9$ cellules/L ($p < 0.001$) 8 heures après une exposition aux poussières de ciment (16). Ils ont également retrouvé une augmentation des neutrophiles dans les expectorations induites de ces travailleurs ce qui permet d'évoquer l'origine pulmonaire de la neutrophilie observée en systémique (9). Sikkeland et al., dans une étude transversale réalisée suite à un suivi longitudinal de 1996 à 2009 chez des employés masculins d'une usine norvégienne de ferro-silicium et de fonderie de silicium métallurgique, rapportent une augmentation significative des neutrophiles dans les expectorations induites comparés à ceux d'un groupe de référence (personnel de l'hôpital universitaire d'Oslo) quel que soit le statut tabagique (50). Des résultats similaires sont décrits par Nemer et al. dans une étude chez des coiffeuses en Palestine avec une exposition à l'ammoniac et d'autres gaz potentiellement nocifs dans les salons de coiffure chez lesquelles les neutrophiles dans les expectorations induites sont augmentés mais pas les neutrophiles sanguins (8). Le même constat a été fait par Blomberg et al. chez des volontaires sains exposés à de l'air et de l'air enrichi en dioxyde d'azote (NO_2) ayant subi une bronchoscopie avec lavage bronchique et lavage bronchoalvéolaire après chaque exposition (séparée d'au moins 3 semaines). Les résultats montrent une augmentation des neutrophiles

(nombre absolu et pourcentage) dans le lavage bronchique après 6 heures d'exposition au NO₂ mais pas de changement dans le comptage des neutrophiles sanguins après 1,5h ou 6h (10). D'autre part, Hartmann et al., dans une étude sur les effets biologiques et les risques potentiels pour la santé dus à deux différentes fumées de soudage à gaz inerte (MIG) (soudage MIG de l'aluminium et soudage MIG d'acier revêtu de zinc) chez des hommes en bonne santé, trouvent pour le soudage MIG de l'acier revêtu de zinc une augmentation significative de la hsCRP dans le sang 24 heures après l'exposition de 6 heures reflétant une légère réaction inflammatoire systémique mais pas d'augmentation des neutrophiles directement après, 24 heures ou 7 jours après. Les auteurs émettent l'hypothèse que cette inflammation est probablement due à l'exposition au zinc sachant qu'ils n'excluent pas le potentiel rôle du cuivre du fil de soudage (51). Dans notre étude, nous avons testé uniquement les neutrophiles, ce qui n'exclut pas une potentielle inflammation suite à l'exposition professionnelle aux VGFP.

Blomberg et al., dans l'étude sur l'exposition à 2 ppm de NO₂, expliquent l'augmentation des neutrophiles dans le lavage bronchique comme étant très probablement due à une augmentation de la sécrétion d'IL-8, qui a été observée dans le lavage bronchique 1,5 h après l'exposition car l'IL-8 est un puissant agent chimiotactique pour les neutrophiles (10). De même, dans une étude dont l'hypothèse est que la nicotine du tabac stimule les neutrophiles dans les voies respiratoires pour produire de l'IL-8 et provoquer une neutrophilie in vivo, Iho et al. ont testé cette hypothèse in vitro et concluent que la nicotine stimule la production d'IL-8 neutrophiliques via les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine en générant le peroxy-nitrite et l'activation du facteur de transcription NF-κB (52). Il existe par conséquent des phénomènes inflammatoires précoces après exposition au gaz ou à

la fumée. Ces phénomènes apparaissent plus complexes concernant l'exposition à des nanoparticules puisque Denis Girard et Maxime Marion-Murphy précisent dans un rapport scientifique sur l'activation des éosinophiles humains par des nanoparticules, que le mode d'action des nanoparticules est complexe et que le diamètre n'est qu'une variable parmi d'autres. Ils prennent l'exemple des nanoparticules d'argent (AgNP). Les AgNP₇₀ et les AgNP₂₀ ont des effets différents sur les neutrophiles ou sur les éosinophiles selon leur diamètre (53,54).

CONCLUSION

Notre travail a permis de faire ressortir l'absence de rôle significatif de l'exposition professionnelle actuelle aux vapeurs, gaz, fumées et poussières sur la mesure de la FeNO ainsi que les limites de l'utilisation de cette dernière en dehors de la surveillance de l'asthme et en prenant en compte les principaux facteurs confondants de modification de la FeNO en population générale. Nous avons pu également démontrer l'absence de rôle significatif de cette exposition professionnelle globale aux VGFP sur le comptage de neutrophiles sanguins.

Cette étude a été réalisée en population générale et ne permet donc pas d'obtenir des groupes homogènes d'exposition ni d'isoler une exposition particulière ainsi il est difficile d'observer les effets de ces expositions combinées sur le parenchyme pulmonaire. Une réévaluation qualitative de l'exposition professionnelle dans l'enquête ELISABET donnerait probablement des résultats plus nuancés.

ANNEXE

ANNEXE 1 : Répartition des groupes professionnels dans l'enquête ELISABET 2011-13, par rapport à la répartition estimée dans la population générale du recensement national français de l'INSEE de 2011.

Occupational group ^a	Men				Women			
	Lille		Dunkirk		Lille		Dunkirk	
	ELISABET	INSEE 2011						
Group 1 (%)	0.9 [0.2-1.6]	0,2	0.6 [0.1-1.2]	0,3	0.1 [0-0.4]	0,1	0.4 [0-0.8]	0,1
Group 2 (%)	4.4 [2.9-6.1]	6,2	3.9 [2.5-5.3]	3,6	2.3 [1.3-3.3]	1,8	1 [0.4-1.7]	2,0
Group 3 (%)	19.3 [16.4-22.3]	18,8	11.4 [9.2-13.8]	10,8	11.1 [9-13.4]	10,2	5.2 [3.7-6.9]	4,4
Group 4 (%)	19.8 [16.9-22.8]	16,1	19.6 [16.8-22.5]	18,6	21.9 [19.3-24.5]	17,0	18 [15.4-20.7]	12,9
Group 5 (%)	14.6 [12-17.4]	9,6	10.8 [8.6-13.1]	7,1	27.7 [24.6-30.7]	29,0	25.1 [22.1-28]	31,0
Group 6 (%)	16.7 [13.9-19.7]	26,7	24 [20.9-27.1]	30,7	4.6 [3.2-6.1]	8,0	5.9 [4.3-7.7]	7,1
Group 7 (%)	15.6 [14.2-17]	14,8	23.1 [21.1-25.2]	22,3	18.1 [16.4-19.8]	15,4	19.4 [17.3-21.3]	17,1
Group 8 (%)	8.8 [6.8-11.1]	7,7	6.7 [4.9-8.6]	6,6	14.3 [11.8-16.5]	18,5	25 [21.7-28.1]	25,5

^a Group 1: farmers; Group 2: businessmen, craftsmen, shopkeepers; Group 3: managerial and professional occupations; Group 4: mid-level professions; Group 5: white collard workers; Group 6: blue collar Workers; Group 7: retirees; Group 8: other unemployed people

Les données ont été pondérées selon la répartition par âge dans la population générale.

Annexe tirée du tableau supplémentaire 2 d'un article de Quach et al. (25).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 sept 2011;184(5):602- 15.
2. Kharitonov SA, Barnes PJ. Clinical aspects of exhaled nitric oxide. *Eur Respir J*. 1 oct 2000;16(4):781- 92.
3. Bjermer L, Alving K, Diamant Z, Magnussen H, Pavord I, Piacentini G, et al. Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases. *Respir Med*. juin 2014;108(6):830- 41.
4. Coumou H, Bel EH. Improving the diagnosis of eosinophilic asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2 oct 2016;10(10):1093- 103.
5. Haute Autorité de santé - argumentaire_mesure_no_vd.pdf [Internet]. [cité 28 déc 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/argumentaire_mesure_no_vd.pdf
6. Guo FH, De Raeve HR, Rice TW, Stuehr DJ, Thunnissen FB, Erzurum SC. Continuous nitric oxide synthesis by inducible nitric oxide synthase in normal human airway epithelium in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 août 1995;92(17):7809- 13.
7. Mori M. Regulation of Nitric Oxide Synthesis and Apoptosis by Arginase and Arginine Recycling. *J Nutr*. 6 janv 2007;137(6):1616S- 1620S.
8. Nemer M, Sikkeland LIB, Kasem M, Kristensen P, Nijem K, Bjertness E, et al. Airway inflammation and ammonia exposure among female Palestinian hairdressers: a cross-sectional study. *Occup Environ Med*. juin 2015;72(6):428- 34.
9. Fell AKM, Sikkeland LIB, Svendsen MV, Kongerud J. Airway inflammation in cement production workers. *Occup Environ Med*. 1 juin 2010;67(6):395- 400.
10. Blomberg A, Krishna MT, Bocchino V, Biscione GL, Shute JK, Kelly FJ, et al. The inflammatory effects of 2 ppm NO₂ on the airways of healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. août 1997;156(2 Pt 1):418- 24.
11. Palmer KT, McNeill-Love R, Poole JR, Coggon D, Frew AJ, Linaker CH, et al. Inflammatory responses to the occupational inhalation of metal fume. *Eur Respir J*. 1 févr 2006;27(2):366- 73.
12. Dewald E, Gube M, Baumann R, Bertram J, Kossack V, Lenz K, et al. Assessment of the Biological Effects of Welding Fumes Emitted From Metal Active Gas and Manual Metal Arc Welding in Humans. *J Occup Environ Med*. août 2015;57(8):845- 50.
13. Palmer KT, Poole J, Ayres JG, Mann J, Burge PS, Coggon D. Exposure to metal fume and infectious pneumonia. *Am J Epidemiol*. 1 févr 2003;157(3):227- 33.

14. de Broucker V, Hulo S, Cherot-Kornobis N, Lartigau-Sezary I, Matran R, Sobaszek A, et al. Interest of exhaled biomarkers in occupational asthma to latex: a case report. *Arch Environ Occup Health*. 2012;67(3):170- 6.
15. Kopferschmitt-Kubler M-C, Popin E, Pauli G. [The diagnosis and management of occupational asthma]. *Rev Mal Respir*. oct 2008;25(8):999- 1012.
16. Fell AKM, Notø H, Skogstad M, Nordby K-C, Eduard W, Svendsen MV, et al. A cross-shift study of lung function, exhaled nitric oxide and inflammatory markers in blood in Norwegian cement production workers. *Occup Environ Med*. nov 2011;68(11):799- 805.
17. Barath S, Mills NL, Ädelroth E, Olin A-C, Blomberg A. Diesel exhaust but not ozone increases fraction of exhaled nitric oxide in a randomized controlled experimental exposure study of healthy human subjects. *Environ Health*. 20 avr 2013;12:36.
18. Giovannelli J, Chérot-Kornobis N, Hulo S, Ciuchete A, Clément G, Amouyel P, et al. Both exhaled nitric oxide and blood eosinophil count were associated with mild allergic asthma only in non-smokers. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. avr 2016;46(4):543- 54.
19. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 avr 2005;171(8):912- 30.
20. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 1 août 2005;26(2):319- 38.
21. Rôle de l'exposition professionnelle dans la prévalence des troubles ventilatoires obstructifs dans une population générale du nord de la France (étude Elisabet) [Internet]. [cité 12 nov 2017]. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-5991>
22. Nomenclatures des professions et catégories socioprofessionnelles | Insee [Internet]. [cité 10 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/information/2406153>
23. Nomenclature d'activités française | Insee [Internet]. [cité 10 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/information/2406147>
24. Ringeval D. Rôle de l'exposition professionnelle dans la prévalence des troubles ventilatoires obstructifs dans une population générale du nord de la France (étude Elisabet) [Internet]. [cité 18 mars 2018]. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-5991>
25. Quach A, Giovannelli J, Chérot-Kornobis N, Ciuchete A, Clément G, Matran R, et al. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011-2013. *Respir Med*. déc 2015;109(12):1553- 61.
26. Teschke K, Olshan AF, Daniels JL, Roos AJD, Parks CG, Schulz M, et al. Occupational exposure assessment in case-control studies: opportunities for improvement. *Occup Environ Med*. 1 sept 2002;59(9):575- 94.
27. Quinlan PJ, Earnest G, Eisner MD, Yelin EH, Katz PP, Balmes JR, et al. Performance of self-reported occupational exposure compared to a job-exposure matrix approach in asthma and chronic rhinitis. *Occup Environ Med*. mars 2009;66(3):154- 60.

28. Blanc PD, Eisner MD, Balmes JR, Trupin L, Yelin EH, Katz PP. Exposure to vapors, gas, dust, or fumes: Assessment by a single survey item compared to a detailed exposure battery and a job exposure matrix. *Am J Ind Med.* 1 août 2005;48(2):110- 7.
29. Matheson MC, Benke G, Raven J, Sim MR, Kromhout H, Vermeulen R, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* août 2005;60(8):645- 51.
30. Carlsten C, de Roos AJ, Kaufman JD, Checkoway H, Wener M, Seixas N. Cell markers, cytokines, and immune parameters in cement mason apprentices. *Arthritis Care Res.* 15 févr 2007;57(1):147- 53.
31. Malinowski A, Janson C, Holmkvist T, Norbäck D, Meriläinen P, Högman M. Effect of smoking on exhaled nitric oxide and flow-independent nitric oxide exchange parameters. *Eur Respir J.* 1 août 2006;28(2):339- 45.
32. Min J, Min K. Cadmium, smoking, and reduced levels of exhaled nitric oxide among US adults. *Int J Hyg Environ Health.* mars 2014;217(2- 3):323- 7.
33. Tungu AM, Bråtveit M, Mamuya SD, Moen BE. Fractional exhaled nitric oxide among cement factory workers: a cross sectional study. *Occup Environ Med.* mai 2013;70(5):289- 95.
34. Macrina G, Baroffio M, Bruno B, Tazzer C, Crimi P. Environmental dust granulometry and microbial load in the presence of tobacco smoke. *Respirology.* 13(5):716- 21.
35. Bernstein DM. A Review of the Influence of Particle Size, Puff Volume, and Inhalation Pattern on the Deposition of Cigarette Smoke Particles in the Respiratory Tract. *Inhal Toxicol.* 1 janv 2004;16(10):675- 89.
36. Kharitonov SA, Robbins RA, Yates D, Keatings V, Barnes PJ. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 août 1995;152(2):609- 12.
37. Berhane K, Zhang Y, Salam MT, Eckel SP, Linn WS, Rappaport EB, et al. Longitudinal effects of air pollution on exhaled nitric oxide: the Children's Health Study. *Occup Environ Med.* juill 2014;71(7):507- 13.
38. Moen BE, Kayumba A, Sakwari G, Mamuya SHD, Bråtveit M. Endotoxin, dust and exhaled nitrogen oxide among hand pickers of coffee; a cross-sectional study. *J Occup Med Toxicol Lond Engl* [Internet]. 12 avr 2016 [cité 8 avr 2018];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4828861/>
39. B-, Sundblad M, B-, Larsson M, Palmberg L, Larsson K. Exhaled nitric oxide and bronchial responsiveness in healthy subjects exposed to organic dust. *Eur Respir J.* 1 août 2002;20(2):426- 31.
40. Dressel H, de la Motte D, Reichert J, Ochmann U, Petru R, Angerer P, et al. Exhaled nitric oxide: independent effects of atopy, smoking, respiratory tract infection, gender and height. *Respir Med.* juill 2008;102(7):962- 9.
41. Högman M, Holmkvist T, Wålander R, Meriläinen P, Lúdvíksdóttir D, Håkansson L, et al. Increased nitric oxide elimination from the airways after smoking cessation. *Clin Sci Lond Engl* 1979. juill 2002;103(1):15- 9.

42. Robbins RA, Millatmal T, Lassi K, Rennard S, Daughton D. Smoking cessation is associated with an increase in exhaled nitric oxide. *Chest*. août 1997;112(2):313- 8.
43. Cepeda MS, Boston R, Farrar JT, Strom BL. Comparison of Logistic Regression versus Propensity Score When the Number of Events Is Low and There Are Multiple Confounders. *Am J Epidemiol*. 1 août 2003;158(3):280- 7.
44. Walters GI, Moore VC, Robertson AS, Burge CBSG, Vellore A-D, Burge PS. An outbreak of occupational asthma due to chromium and cobalt. *Occup Med*. 10 janv 2012;62(7):533- 40.
45. Radauceanu A, Grzebyk M, Edmé J-L, Chérot-Kornobis N, Rousset D, Dziurla M, et al. Effects of occupational exposure to poorly soluble forms of beryllium on biomarkers of pulmonary response in exhaled breath of workers in machining industries. *Toxicol Lett*. 30 nov 2016;263:26- 33.
46. Stark H, Purokivi M, Kiviranta J, Randell J, Tukiainen H. Short-term and seasonal variations of exhaled and nasal NO in healthy subjects. *Respir Med*. 1 févr 2007;101(2):265- 71.
47. Tadié J-M. Rôles clinico-biologiques du monoxyde d'azote produit par les voies aériennes [Internet] [phdthesis]. Université Paris-Est; 2010 [cité 9 janv 2017]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00667281/document>
48. Sauni R, Oksa P, Lehtimäki L, Toivio P, Palmroos P, Nieminen R, et al. Increased alveolar nitric oxide and systemic inflammation markers in silica-exposed workers. *Occup Environ Med*. avr 2012;69(4):256- 60.
49. Ulvestad B, Lund MB, Bakke B, Djupesland PG, Kongerud J, Boe J. Gas and dust exposure in underground construction is associated with signs of airway inflammation. *Eur Respir J*. 1 mars 2001;17(3):416- 21.
50. Sikkeland LIB, Johnsen HL, Riste TB, Alexis NE, Halvorsen B, Søyseth V, et al. Sputum neutrophils are elevated in smelter workers, and systemic neutrophils are associated with rapid decline in FEV1. *Occup Environ Med*. juill 2016;73(7):459- 66.
51. Hartmann L, Bauer M, Bertram J, Gube M, Lenz K, Reisgen U, et al. Assessment of the biological effects of welding fumes emitted from metal inert gas welding processes of aluminium and zinc-plated materials in humans. *Int J Hyg Environ Health*. 1 mars 2014;217(2):160- 8.
52. Iho S, Tanaka Y, Takauji R, Kobayashi C, Muramatsu I, Iwasaki H, et al. Nicotine induces human neutrophils to produce IL-8 through the generation of peroxynitrite and subsequent activation of NF-κB. *J Leukoc Biol*. 11 janv 2003;74(5):942- 51.
53. R-990.pdf [Internet]. [cité 17 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/R-990.pdf?v=2017-12-17>
54. Poirier M, Simard J-C, Antoine F, Girard D. Interaction between silver nanoparticles of 20 nm (AgNP20) and human neutrophils: induction of apoptosis and inhibition of de novo protein synthesis by AgNP20 aggregates. *J Appl Toxicol JAT*. avr 2014;34(4):404- 12.

AUTEUR : Nom : DESCAMPS

Prénom : Emmanuel

Date de Soutenance : 5 Juillet 2018

Titre de la Thèse : Rôle de l'exposition professionnelle sur les niveaux de No exhalé de sujets dunkerquois issus d'une étude en population générale (ELISABET)

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Médecine du travail

DES + spécialité : DES Médecine du travail

Mots-clés : étude ELISABET, NO exhalé, FENO, exposition professionnelle, population générale, vapeur, gaz, fumée, poussière, comptage neutrophile, neutrophile.

Contexte : La relation entre la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) et l'inflammation éosinophile est connue notamment pour l'asthme professionnel. Peu d'études dans la littérature décrivent le rôle de l'exposition professionnelle sur la mesure de la FeNO, en dehors de l'asthme, et sur le comptage sanguin de neutrophiles. Il apparaît important d'évaluer ces liens pour optimiser l'interprétation des valeurs de FeNO.

Méthode : L'exposition professionnelle aux vapeurs, gaz, fumées et poussières (VGFP) a été estimée chez 1579 sujets de la population générale résidant dans la communauté urbaine de Dunkerque, grâce à une Matrice Emploi Exposition. Cette exposition était actuelle, globale (V, G, F et P) ou par item (V, G, F ou P). La mesure de la FeNO a été réalisée selon les recommandations internationales. Le comptage des neutrophiles sanguins a été analysé uniquement en fonction de l'exposition actuelle globale.

Résultats : Nous ne retrouvons pas de différence significative de FeNO entre les différents groupes d'exposition professionnelle aux VGFP malgré un bon matching entre les groupes sur les facteurs confondants (utilisation d'un score de propension). Concernant l'exposition globale, la moyenne de FeNO (moyenne [IC à 95%]) était de 14.74 ppb [7,62-28,62] pour les exposés et 15.61 ppb [8,13-29,95] pour les non exposés ($p=0,4289$). Les moyennes de FeNO ne sont pas non plus différentes si l'on considère les items isolément (vapeurs, gaz, fumées ou poussières). En analyse multivariée, nous n'obtenons pas de différence significative des neutrophiles sanguins selon l'exposition professionnelle avec une moyenne de 3477 par mm^3 [2402-5032] pour les exposés et 3373 mm^3 [2385-4771] pour les non exposés ($p=0,88$).

Conclusion : Notre travail a permis de faire ressortir l'absence de rôle significatif de l'exposition professionnelle actuelle aux vapeurs, gaz, fumées et poussières sur la mesure de la FeNO, tout comme sur le comptage des neutrophiles sanguins. Cette étude a été réalisée en population générale et ne permet donc pas d'obtenir des groupes homogènes d'exposition ni d'isoler une exposition particulière ainsi il est difficile d'observer les effets de ces expositions combinées sur le parenchyme pulmonaire.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Annie SOBASZEK

Asseseurs : Monsieur le Professeur Philippe AMOUYEL

Monsieur Jean-Louis EDME

Monsieur le Docteur Luc DAUCHET

Monsieur le Docteur Sébastien HULO