

Substances chimiques et agents biologiques

# Études et recherches

■ RAPPORT R-494



## Surveillance de l'asthme professionnel chez des travailleurs dans des secteurs à risque

*Denyse Gautrin  
Jean-Luc Malo  
Claire Infante-Rivard*



Solidement implanté au Québec depuis 1980, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) est un organisme de recherche scientifique reconnu internationalement pour la qualité de ses travaux.

## NOS RECHERCHES

### Mission *travaillent pour vous !*

Contribuer, par la recherche, à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles ainsi qu'à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes.

Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.

Assurer la diffusion des connaissances, jouer un rôle de référence scientifique et d'expert.

Doté d'un conseil d'administration paritaire où siègent en nombre égal des représentants des employeurs et des travailleurs, l'IRSST est financé par la Commission de la santé et de la sécurité du travail.

### Pour en savoir plus

Visitez notre site Web ! Vous y trouverez une information complète et à jour.

De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement. [www.irsst.qc.ca](http://www.irsst.qc.ca)

Pour connaître l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement au magazine Prévention au travail, publié conjointement par l'Institut et la CSST. Abonnement : 1-877-221-7046

### Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales

2007

ISBN : 978-2-89631-120-0 (version imprimée)

ISBN : 978-2-89631-121-7 (PDF)

ISSN : 0820-8395

IRSST - Direction des communications

505, boul. De Maisonneuve Ouest

Montréal (Québec)

H3A 3C2

Téléphone : 514 288-1551

Télécopieur : 514 288-7636

[publications@irsst.qc.ca](mailto:publications@irsst.qc.ca)

[www.irsst.qc.ca](http://www.irsst.qc.ca)

Institut de recherche Robert-Sauvé

en santé et en sécurité du travail,

avril 2007



Substances chimiques et agents biologiques

# Études et recherches

■ RAPPORT R-494

## Surveillance de l'asthme professionnel chez des travailleurs dans des secteurs à risque

### Avis de non-responsabilité

L'IRSST ne donne aucune garantie relative à l'exactitude, la fiabilité ou le caractère exhaustif de l'information contenue dans ce document. En aucun cas l'IRSST ne saurait être tenu responsable pour tout dommage corporel, moral ou matériel résultant de l'utilisation de cette information.

Notez que les contenus des documents sont protégés par les législations canadiennes applicables en matière de propriété intellectuelle.

*Denyse Gautrin<sup>1</sup>, Jean-Luc Malo<sup>1</sup> et Claire Infante-Rivard<sup>2</sup>*

*Avec la collaboration de : Heberto Ghezso<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Hôpital du Sacré-Coeur, Faculté de médecine, Université de Montréal*

*<sup>2</sup>Départements unifiés d'épidémiologie et biostatistiques  
et de santé au travail, Faculté de médecine, Université McGill*



Cette publication est disponible  
en version PDF  
sur le site Web de l'IRSST.

**CONFORMÉMENT AUX POLITIQUES DE L'IRSST**

Les résultats des travaux de recherche publiés dans ce document  
ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs.

## SOMMAIRE

L'asthme professionnel est maintenant la maladie respiratoire professionnelle la plus répandue. Par contre il y a peu d'études prospectives de l'histoire naturelle de l'allergie respiratoire à partir du début de l'exposition à des agents causaux au travail jusqu'au développement des stades pré cliniques et cliniques de la maladie elle-même. Parmi les principales critiques formulées à l'endroit des quelques études existantes on retrouve: 1) que les sujets ont été recrutés, non pas au début, mais après quelques années d'exposition ; 2) que le pourcentage de pertes au suivi était élevé.

Au Québec, comme dans la plupart des pays industrialisés, l'asthme professionnel défini comme «une maladie caractérisée par une limitation variable du débit respiratoire et/ou une hyperréactivité bronchique due à des causes et conditions attribuables à un environnement de travail particulier et non à des stimuli rencontrés en dehors des lieux de travail» représente actuellement la maladie pulmonaire professionnelle la plus fréquente avec environ 60 nouveaux cas/an reconnus par la Commission de la santé et de la sécurité du travail (CSST). À la différence des pneumoconioses dues à l'inhalation de poussières inorganiques, l'asthme professionnel affecte de jeunes travailleurs. En effet, le temps de latence à partir du début de l'exposition pour développer la sensibilisation allergique à l'agent professionnel puis les symptômes est de moins de 5 ans dans au moins la moitié des cas.

Seulement un petit nombre d'études longitudinales ont été effectuées pour caractériser l'histoire naturelle de l'asthme professionnel et il y a très peu de données sur le temps de latence entre le début de l'exposition et le développement de la sensibilisation immunologique spécifique causée par des agents de haut poids moléculaire d'origine professionnelle.

L'objectif général de cette étude était de poursuivre la caractérisation de l'histoire naturelle de l'asthme professionnel dû à des agents de haut poids moléculaire (HPM) d'origine professionnelle chez des personnes déjà suivies durant tout leur apprentissage (*Étude des Apprentis*) dans les domaines de techniques de santé animale, pâtisserie et techniques hygiène dentaire et qui, en majorité, étaient susceptibles d'avoir alors un emploi.

Le premier objectif était de retracer les sujets ayant participé à l'*Étude des Apprentis*, de déterminer leur statut d'emploi et leur histoire de travail depuis la fin de leur formation professionnelle quatre à dix ans auparavant.

Le deuxième objectif était de suivre le développement des manifestations intermédiaires conduisant à l'installation de l'asthme professionnel probable, c'est à dire la sensibilisation allergique spécifique aux animaux de laboratoire, aux farines ou au latex selon la formation initiale, les symptômes respiratoires au travail, et l'hyperréactivité des bronches (HRB).

Ce rapport porte sur **428 sujets** ayant complété au moins un visite de suivi durant l'*étude des apprentis* et terminé leur formation entre 1995 et 1998. Ces sujets pouvaient avoir (avoir eu) ou non un emploi dans le domaine de leur formation professionnelle initiale, c'est à dire comportant des expositions professionnelles au(x) même types d'agent(s) allergénique(s). Pour l'ensemble

du groupe à l'étude, 89.3% (382/428) des sujets ont été retracés, 73% en pâtisserie, 95.2% en techniques de santé animale et 92.7% en techniques d'hygiène dentaire.

Les taux de réponse et de participation des sujets sont très satisfaisants. Un pourcentage très élevé des sujets éligibles (89%, 382/428) a été rejoint, dépassant ainsi l'objectif de 80% ; de même, la participation au suivi de 80.8% (346/428) se situe au delà des prévisions établies à 64%. Le taux élevé de participation et le faible pourcentage de refus nous permettent de croire qu'il y a peu de risque que les résultats actuels de notre étude soient biaisés.

À notre connaissance, il n'y a pas eu d'études de cohorte prospectives de cette envergure, en terme de taille de la population, de durée de suivi et de taux élevé de participation. Notre étude, est unique en ce que les sujets ont été recrutés et évalués au début de leur apprentissage, au moment où ils ont été exposés pour la première fois à des agents professionnels de haut poids moléculaire, puis suivis jusqu'à leur insertion dans un milieu de travail 8 à 12 ans après l'entrée dans la cohorte.

Aucune étude, à notre connaissance, n'a décrit l'évolution de marqueurs précoces de l'asthme professionnel, tels la sensibilisation immunologique spécifique, l'augmentation de la réactivité bronchique et les symptômes respiratoires au travail, apparus chez des sujets nouvellement exposés à des agents allergéniques dans leur milieu d'apprentissage. Il est vrai néanmoins que plusieurs études ont suivi le devenir de travailleurs atteints d'asthme professionnel dû à des agents de HPM (agents protéiques) ou de BPM (agents chimiques, e.g., isocyanates) ; celles-ci ont démontré qu'une majorité des travailleurs atteints d'asthme professionnel demeurent avec des séquelles même dix et quinze ans après le retrait de l'exposition (46). Les résultats de notre étude suggèrent que la réversibilité est plus importante pour les marqueurs précoces de l'asthme professionnel que pour la maladie une fois installée. La durée d'exposition tout comme la sévérité de l'atteinte pourraient être en cause pour expliquer ces différences, d'autres analyses seront effectuées en vue de vérifier cette hypothèse.

Les analyses effectuées à date montrent que l'incidence de sensibilisation spécifique se poursuit après la formation professionnelle chez les ex-apprentis dont l'emploi est relié à la formation. L'incidence cumulée (8.0%) semble moindre néanmoins que durant les premières années d'exposition (17.9%). L'incidence de sensibilisation spécifique chez les ex-apprentis dont l'emploi n'est pas relié à la formation au moment de la visite de suivi à long terme est, de façon étonnante, de 7.8% dix ans après le début de l'exposition; ceci pourrait s'expliquer par le fait que des individus sensibilisés ont eu un premier emploi dans le domaine de leur formation et ont ensuite quitté cet emploi à cause de leur état de santé. Cette hypothèse pourra être vérifiée par des analyses plus fines de l'histoire professionnelle qui a été recueillie par questionnaire.

Cette étude comporte néanmoins quelques limites. Les questions sur les symptômes au travail et sur l'histoire professionnelle ont été posées par la même intervieweuse. Ceci est dû à la conception même des questionnaires. Nous sommes d'avis que même si un biais d'information a pu être présent, il reste faible étant donné la prévalence non négligeable de sujets rapportant des symptômes même si leur travail n'est pas lié à la formation. Par ailleurs, l'évolution des marqueurs objectifs d'AP (réactivité cutanée aux allergènes spécifiques et réactivité bronchique) va dans le même sens que celle des symptômes au travail.

Dans cette cohorte québécoise de travailleurs suivis depuis le début de leur formation professionnelle et à risque de développer de l'asthme professionnel, la proportion de sujets dont l'emploi est relié à la formation est élevée et supérieure à 80% pour les sujets formés en techniques de santé animale et en techniques d'hygiène dentaire, mais faible pour les ex-apprentis en pâtisserie.

Quatre à dix ans après la fin de leur apprentissage, les travailleurs dont l'emploi est relié à la formation professionnelle, peuvent encore développer de nouvelles sensibilisations spécifiques aux allergènes auxquels ils sont exposés dans leur milieu de travail.

Un peu plus de la moitié des sujets qui avaient développé une hyperréactivité bronchique durant l'apprentissage ont tendance à retrouver le niveau de réactivité bronchique mesuré au début de leur formation professionnelle.

L'incidence de symptômes de rhinite au travail, leur persistance ainsi que leur réversibilité sont étroitement dépendantes du fait que l'emploi actuel soit relié ou non à la formation professionnelle. Une telle tendance n'est pas observée cependant en ce qui a trait aux symptômes respiratoires au travail.

Dix à 12 ans après le début de l'exposition à des agents professionnels de HPM, plus de la moitié des travailleurs chez qui on a détecté un asthme professionnel probable durant la période de surveillance post-apprentissage, avaient développé un marqueur de cette maladie, soit une sensibilisation immunologique spécifique, et/ou une hyperréactivité bronchique et/ou des symptômes de rhino conjonctivite, durant leur formation.





## TABLE DES MATIÈRES

<b>SOMMAIRE.....</b>	<b>I</b>
<b>1 INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>2 RAPPEL DE LA PROBLÉMATIQUE, DE L'ÉTAT DES CONNAISSANCES ET DES OBJECTIFS DE RECHERCHE .....</b>	<b>1</b>
2.1 Problématique .....	3
2.2 État des connaissances .....	3
2.2.1 Histoire naturelle de l'asthme professionnel dû à des agents de HPM.....	4
2.2.2 Période de latence .....	5
2.2.3 Déterminants.....	6
2.3 Contribution aux connaissances grâce aux études réalisées par les investigateurs – « Étude des Apprentis » .....	6
2.4 Objectifs.....	8
<b>3 MÉTHODES .....</b>	<b>11</b>
3.1 Les sujets.....	11
3.2 Plan pour les visites de suivi.....	11
3.3 Méthodologie .....	12
3.3.1 Démarches pour retracer les sujets .....	12
3.3.2 Évaluation du statut immunologique, symptomatologique et fonctionnel .....	13
3.3.3 Définitions.....	14
3.4 Analyses statistiques .....	15
<b>4 RÉSULTATS.....</b>	<b>17</b>
4.1 Contacts téléphoniques .....	17
4.1.1 Bilan.....	17
4.1.2 Statut d'emploi actuel .....	18
4.2 Détermination du statut immunologique, symptomatologique et fonctionnel.....	19
4.3 Relation entre l'emploi actuel et la formation professionnelle.....	21
4.4 Caractéristiques démographiques, immunologiques, cliniques et fonctionnelles .....	21
4.4.1 Caractéristiques démographiques des sujets à l'entrée dans la cohorte.....	21
4.4.2 Caractéristiques immunologiques cliniques et fonctionnelles des sujets à l'entrée dans la cohorte .....	22
4.4.3 Symptômes au travail et sensibilisation spécifiques à des allergènes professionnels à la fin de la formation professionnelle .....	23
4.5 Évolution des marqueurs de l'asthme professionnel entre la fin de la formation professionnelle et la fin du programme de surveillance à long terme selon que l'emploi actuel est lié ou pas à la formation .....	25
4.6 Incidence de la sensibilisation immunologique spécifique et de l'asthme professionnel probable durant l'apprentissage et le suivi à long terme .....	27
4.7 Relation entre durée d'exposition et apparition des marqueurs de l'asthme professionnel.....	29

<b>5</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>31</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>35</b>
<b>7</b>	<b>APPLICABILITÉ DES RÉSULTATS .....</b>	<b>37</b>
<b>8</b>	<b>RETOMBÉES ÉVENTUELLES.....</b>	<b>39</b>
<b>9</b>	<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>40</b>

## LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1	Bilan des appels téléphoniques aux ex-apprentis pour le suivi à long terme – de septembre 2002 à septembre 2005 .....	17
TABLEAU 2	Nombre d'ex-apprentis ayant suivi des études et/ou occupé un emploi en relation avec la formation professionnelle selon le programme de formation – Résultats du mini-questionnaire de sondage réalisé entre 2002 et 2005 .....	18
TABLEAU 3	Caractéristiques démographiques des ex-apprentis à l'entrée dans la cohorte (1993-1995) : comparaison entre sujets participant au programme de surveillance à long terme et sujets non revus en date du 1 <sup>er</sup> septembre 2005.....	21
TABLEAU 4	Caractéristiques immunologiques cliniques et fonctionnelle des ex-apprentis à l'entrée dans la cohorte (1993-1995) : comparaison entre sujets participant au programme de surveillance à long terme et sujets non revus en date du 1 <sup>er</sup> septembre 2005 .....	22
TABLEAU 5	Symptômes au travail et sensibilisation spécifiques à des agents professionnels à la fin de la formation professionnelle (1994-1998) : comparaison entre sujets participant au programme de surveillance à long terme et sujets non revus en date du 1 <sup>er</sup> septembre 2005 .....	23
TABLEAU 6	Symptômes au travail et sensibilisation spécifiques à des agents professionnels à la fin de la formation professionnelle (1994-1998) chez les participants au programme de surveillance à long terme (2002-2005) : comparaison entre sujets avec un métier lié à la formation et les autres en date du 1 <sup>er</sup> septembre 2005.....	24
TABLEAU 7	Évolution de la sensibilisation immunologique spécifique entre la fin de la formation professionnelle (1994-1998) et le suivi à long terme (2002-2005) selon que l'emploi actuel est lié ou pas à la formation .....	25
TABLEAU 8	Incidence de sensibilisation immunologique spécifique, de symptômes au travail et d'hyperréactivité bronchique entre la fin de la formation professionnelle (1994-1998) et le suivi à long terme (2002-2005) : comparaison entre sujets dont l'emploi actuel est lié à la formation et les autres .....	26
TABLEAU 9	Réversibilité de la sensibilisation immunologique spécifique, des symptômes au travail et de l'hyperréactivité bronchique entre la fin de la formation professionnelle (1994-1998) et le suivi à long terme (2002-2005) : comparaison entre sujets dont l'emploi actuel est lié à la formation et les autres.....	27

---

TABLEAU 10	Incidence de la sensibilisation spécifique et de l'asthme professionnel probable durant l'apprentissage (1993-1998) et durant le suivi à long terme (2002-2005) .....	28
TABLEAU 11	Développement de marqueurs de l'asthme professionnel durant l'apprentissage chez les sujets ayant développé un asthme professionnel probable durant le suivi post apprentissage.....	29
TABLEAU 12	Nombre d'années d'ancienneté depuis la fin de l'apprentissage (1994-1998) dans un travail relié à la formation professionnelle chez les travailleurs ayant développé des symptômes au travail durant le suivi à long terme (2002-2005).....	30

## LISTE DES FIGURES

FIGURE 1	Modèle de l'histoire naturelle de l'asthme professionnel dû à des agents de haut poids.....	1
FIGURE 2	Calendrier projeté pour le suivi à long terme selon l'année de fin de l'apprentissage.....	11
FIGURE 3	Organigramme illustrant la participation des ex-apprentis au programme de surveillance à long terme .....	20

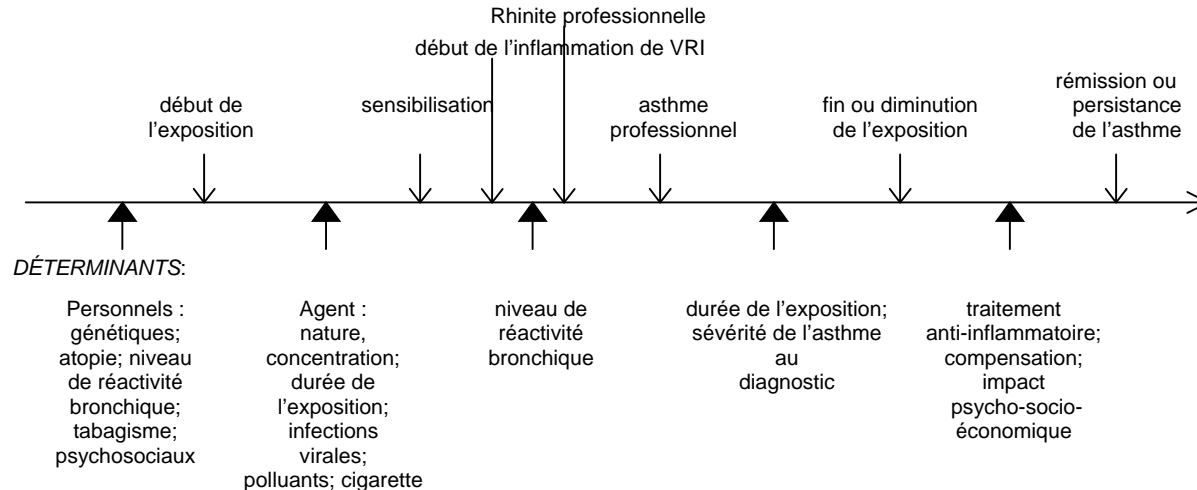
## 1 INTRODUCTION

L'asthme professionnel est maintenant la maladie respiratoire professionnelle la plus répandue (1-4). L'asthme professionnel est attribuable à des agents présents dans l'environnement professionnel (5). La farine, les animaux de laboratoire et le latex sont parmi les substances de haut poids moléculaires les plus communément invoquées comme agents causals (6-9). Il y a peu d'études prospectives de l'histoire naturelle de l'allergie respiratoire à partir du début de l'exposition à des agents causals au travail jusqu'au développement des stades pré-cliniques et cliniques de la maladie elle-même. Parmi les principales critiques formulées à l'endroit des quelques études existantes on retrouve: 1) que les sujets ont été recrutés, non pas au début, mais après quelques années d'exposition ; 2) que le pourcentage de pertes au suivi était élevé.

Les auteurs de ce rapport avaient initié une étude prospective en 1993 (subventionnée par le Conseil de recherche médicale du Canada : CRM MT-12256) dans le but d'améliorer les connaissances sur les premiers stades de l'histoire naturelle de l'asthme professionnel. Ils ont ainsi étudié le développement des traits intermédiaires conduisant à l'installation de cette maladie, c'est à dire la sensibilisation immunologique spécifique, les symptômes au travail et l'hyperréactivité bronchique non spécifique (HRB). La Figure 1 illustre le modèle de l'histoire naturelle de l'asthme professionnel tel que proposé par les auteurs.

**Figure 1** Modèle de l'histoire naturelle de l'asthme professionnel dû à des agents de haut poids

STADES



Ils ont constitué une cohorte de jeunes apprentis qui allaient être exposés à des agents de haut poids moléculaire dans le cadre d'une formation professionnelle.

Le projet de recherche qui fait l'objet de ce rapport est une étude de suivi à long terme de la même cohorte. L'étude de suivi a débuté en 2002. Elle a été financée grâce à un partenariat entre l'IRSSST et les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) (MOP-53118).



## **2 RAPPEL DE LA PROBLÉMATIQUE, DE L'ÉTAT DES CONNAISSANCES ET DES OBJECTIFS DE RECHERCHE**

### **2.1 Problématique**

Au Québec, comme dans la plupart des pays industrialisés, l'asthme professionnel représente actuellement la maladie pulmonaire professionnelle la plus fréquente avec environ 60 nouveaux cas/an reconnus par la Commission de la santé et de la sécurité du travail (CSST). À la différence des pneumoconioses dues à l'inhalation de poussières inorganiques, l'asthme professionnel affecte de jeunes travailleurs. En effet, le temps de latence à partir du début de l'exposition pour développer la sensibilisation allergique à l'agent professionnel puis les symptômes est de moins de 5 ans dans au moins la moitié des cas. Par ailleurs, on sait que plus le diagnostic est fait précocement, plus il y a de chances que le/la travailleur/travailleuse n'ait pas de séquelles asthmatiques permanentes et qu'il/elle «guérisse» de son asthme. Tous les secteurs d'activité professionnels sont affectés ; le site web de la CSST (<http://www.asthme.csst.qc.ca/>) fait état de plus de 250 substances causales dont les principales sont les isocyanates, la farine, les métaux, le latex et les animaux de laboratoire. Les coûts pour chaque cas d'asthme professionnel reconnu sont d'environ \$50 000. à \$75 000.

Depuis 2004, l'IRSST cherche à mieux circonscrire les enjeux qui touchent les jeunes et la santé et la sécurité au travail dans le cadre d'une démarche appelée Opération JeuneSST. Cette dernière s'appuie entre autres sur un constat préoccupant concernant les statistiques d'indemnisation des jeunes travailleurs de 15-24 ans.

Les sujets de la présente étude de surveillance sont de jeunes adultes qui ont, pour la majorité, accédé au marché du travail après la fin de leur apprentissage..

### **2.2 État des connaissances**

L'asthme professionnel est défini comme «une maladie caractérisée par une limitation variable du débit respiratoire et/ou une hyperréactivité bronchique due à des causes et conditions attribuables à un environnement de travail particulier et non à des stimuli rencontrés en dehors des lieux de travail» (5). Les substances reconnues comme pouvant causer de l'asthme professionnel sont catégorisées en agent de haut poids moléculaire (HPM) principalement des allergènes dérivés de protéines et agents de bas poids moléculaire (BPM), en majeure partie des substances chimiques.

## 2.2.1 Histoire naturelle de l'asthme professionnel dû à des agents de HPM

Seulement un petit nombre d'études longitudinales ont été effectuées pour caractériser l'histoire naturelle de l'asthme professionnel.

### *Animaux de laboratoire*

Cullinan et collègues (10) ont réalisé une étude longitudinale en Grande-Bretagne entre 1990 et 1993 auprès d'une cohorte de 342 employés de laboratoire animal suivie à intervalles de six mois dans le but de déterminer l'incidence de symptômes d'allergie liés au travail ainsi que leurs déterminants. Les sujets n'avaient pas été exposés aux rats de laboratoire avant leur emploi courant ; cependant, certains sujets avaient déjà accumulé jusqu'à quatre ans d'exposition aux rats de laboratoire avant le début de cette étude britannique. Les auteurs ont rapporté des taux d'incidence de 7.3/100 personnes-années (p-a) pour les symptômes oculaires et nasaux au travail, 4.1/100 p-a pour la réactivité cutanée aux tests d'allergie avec des extraits de protéines urinaires de rat, 4.8/100 p-a pour les symptômes cutanés au travail et 3.5/100 p-a pour les symptômes respiratoires au travail. Une des limites de cette étude était le fait qu'il n'y avait pas d'information sur le statut immunologique et de réactivité bronchique de ces travailleurs au moment où ils ont commencé leur emploi ; par ailleurs, le devis de l'étude était partiellement rétrospectif en ce qui concernait la présence de symptômes liés au travail avant le début de l'étude. En Suède, Renstrom et collègues (11) ont détecté une sensibilisation immunologique spécifique aux animaux de laboratoire chez 7/38 sujets (18%) après un suivi de 18 mois ; quatre des sept sujets avaient également démontré des changements significatifs de la réactivité bronchique. Une étude mise en place par Fuortes et collègues (12) pour examiner le développement d'allergie aux animaux de laboratoire chez 98 employés universitaires exposés aux animaux de laboratoire et 90 employés travaillant dans des laboratoires (*wet lab*) n'a pu fournir des résultats fiables à 36 mois de suivi car le taux de participation avait baissé à 10%. Une augmentation de la réactivité bronchique a été démontrée chez des employés de laboratoire-animal dans une étude longitudinale de sept ans parmi 35 sujets sensibilisés et non-sensibilisés aux animaux de laboratoire ; la durée médiane d'exposition était de 15 ans (13). La faible taille du groupe étudié est une limite de cette étude et n'a pas permis d'effectuer des analyses statistiques multivariées. Il ne s'agissait pas d'une véritable étude prospective, en effet, le statut de réactivité bronchique des sujets avec une sensibilisation spécifique au début de l'exposition n'était pas connu.

### *Farines*

Dans une revue de littérature publiée en 1999 par Heederik et Newman-Taylor (9) seulement quatre études longitudinales chez les boulangers avaient été recensées depuis 1958. Parmi celles-ci deux, la première en Allemagne, l'autre en Italie, avaient porté sur des apprentis boulangers (14-15), d'importantes pertes au suivi dans ces deux études ont causé des biais dans les estimés de l'incidence de l'allergie du boulanger. Une importante étude britannique (16) qui a porté sur 300 boulangers, n'ayant pas été exposés à la farine avant leur emploi actuel, a rapporté une incidence de sensibilisation spécifique immédiate à la farine de 0.7/100 p.-a., et une incidence de symptômes nasaux et respiratoires au travail de 22.8/100 p.-a. et 2.4/100 p.-a., respectivement après un suivi de trois ans et demi. Dans cette étude, on demandait aux travailleurs de rapporter



tout nouveau symptôme lié au travail étant survenu depuis le début de leur emploi actuel ; pour certains cela pouvait remonter jusqu'à quatre ans avant le commencement de l'étude. Plus récemment, des chercheurs polonais (17) ont étudié prospectivement, pendant deux ans, un groupe de près de 300 apprentis boulangers. Parmi ces derniers, l'incidence de symptômes respiratoires au travail et d'asthme au travail confirmé par test de provocation bronchique spécifique était, respectivement de 8.6% et 8.7%, après deux ans.

### *Latex*

La seule étude longitudinale sur l'incidence de sensibilisation spécifique au latex (18) a révélé que 1% (4/435) des employés en soin de santé suivis pendant un an, avait développé une réactivité cutanée positive au latex. Or, dans cette étude, les participants provenant de deux hôpitaux avaient, au moment du recrutement dans l'étude, en moyenne 5 et 10 ans d'ancienneté, respectivement. Au moment de débiter notre étude aucune autre véritable étude prospective d'incidence n'avait été réalisée, c'est à dire aucune étude chez des sujets exposés pour la première fois au latex dans le cadre de leur travail.

## 2.2.2 Période de latence

Il y a très peu de données sur le temps de latence entre le début de l'exposition et le développement de la sensibilisation immunologique spécifique causée par des agents de haut poids moléculaire d'origine professionnelle. Des données sur l'intervalle de temps entre la première exposition à un allergène présent dans le lieu de travail et l'apparition des premiers symptômes d'asthme au travail ont d'abord été obtenues de façon rétrospective d'après des informations recueillies auprès de patients au moment où ils étaient investigués pour un asthme professionnel (19). Les études prospectives dans les cohortes britanniques de 342 travailleurs de laboratoire-animal exposés aux rats et de 300 boulangers ont tenté d'élucider cette question (10, 16). Dans la première cohorte, Cullinan et collègues ont démontré que le pic d'incidence annuelle de symptômes au travail (cutanés, oculaires/nasaux, respiratoires) survenait durant les premiers 12 mois après la date de l'emploi et que 80% de ces issues (*outcomes*) étaient apparus en moins de deux ans. La durée d'emploi médiane avant les premiers symptômes respiratoires était de 18 mois comparé à 12 et 8 mois pour les symptômes oculaires/nasaux et les symptômes cutanés, respectivement. Dans la cohorte de boulangers, l'incidence de réactivité cutanée à la farine/à l'alpha-amylase et de symptômes au travail était plus élevée dans la première année après le premier contact professionnel avec les agents sensibilisants. Environ 50% de la réactivité cutanée spécifique et des symptômes au travail s'étaient développés durant les deux premières années de travail comme boulanger.

Le concept de la marche allergique « *allergic march* » a été développé pour caractériser le développement successif de la rhinite allergique et de l'asthme bronchique (20). Ce concept a récemment été remis en question par les études de Walusiak et collègues (17). Ces auteurs ont montré dans leur étude longitudinale de 287 apprentis boulangers que seuls 5/25 sujets ayant développé un asthme professionnel avaient rapporté avoir eu des symptômes de rhinite avant l'apparition des symptômes respiratoires suggestifs d'asthme ; les symptômes de rhinite n'étaient pas toujours d'origine professionnelle. Les informations recueillies par questionnaire révélèrent que les symptômes de dyspnée et de toux au travail survenaient presque toujours simultanément

avec les symptômes de rhinite ; en revanche, le temps de latence était plus long pour les symptômes de sifflement.

### 2.2.3 Déterminants

#### *Atopie*

L'atopie est un facteur de risque connu pour la sensibilisation immunologique spécifique aux animaux de laboratoire ; ceci a été montré dans plusieurs études qui ont fait l'objet d'une revue sur l'allergie et l'asthme au travail causés par l'exposition aux animaux de laboratoire (7). La sensibilisation aux farines est également associée à l'atopie (9). Quant à la sensibilisation au latex, elle est très fortement reliée à l'atopie (21).

#### *Niveau d'exposition aux allergènes*

Plusieurs études effectuées depuis la fin des années '80 se sont révélées très importantes pour améliorer les connaissances sur la relation de type exposition-réponse en regard avec l'exposition aux allergènes d'origine professionnelle de haut- et de bas-poids-moléculaire (HPM et BPM) et le développement d'issues telles la sensibilisation immunologique spécifique, les symptômes et moins souvent, le fonction respiratoire (22-23). Il n'y a que très peu de valeurs seuil pour l'exposition sur les lieux de travail aux allergènes responsables de l'asthme professionnel ; il y a toutefois quelques données pour certains agents indiquant qu'en deçà de certains niveaux d'exposition les risques de développer de l'asthme professionnel sont minimales ; c'est le cas pour la farine de blé, le latex et les allergènes dérivés du rat (23). Par ailleurs, et plus récemment, des études réalisées chez des travailleurs exposés à la farine et aux rat de laboratoire ont mis en évidence des relations de type exposition-réponse entre les niveaux d'exposition estimés aux protéines urinaires de rat (10, 24-25) ainsi qu'à la farine (18) et le développement de réactivité cutanée et de symptômes au travail.

#### *Tabagisme*

Il y a controverse au sujet de l'effet du tabac sur le développement de l'allergie professionnelle (26). Il a été suggéré que le tabagisme pourrait raccourcir le temps de latence pour le développement de l'asthme professionnel, des symptômes d'allergie et la réactivité cutanée aux extraits de protéines urinaires d'animaux de laboratoire chez des employés de laboratoires animal (27). Le risque accru dû à la fumée de cigarette est présent pour les symptômes d'allergie, mais non pour le développement de sensibilisation de type IgE spécifiques aux animaux de laboratoire (27). En revanche, le tabagisme ne semble pas associé au développement de symptômes au travail ni de sensibilisation immunologique due à l'exposition professionnelle à la farine.

## **2.3 Contribution aux connaissances grâce aux études réalisées par les investigateurs – « Étude des Apprentis »**

Tel que mentionné ailleurs dans ce rapport, les investigateurs avaient initié en 1993 une étude de cohorte prospective dans le but d'améliorer les connaissances sur les premiers stades de l'histoire

naturelle de l'asthme au travail en se penchant sur la chronologie des événements intermédiaires (sensibilisation immunologique spécifique, hyperréactivité bronchique et symptômes liés au travail) avant le déclenchement de la maladie. Cette étude historique réalisée chez les mêmes sujets lorsqu'ils étaient apprentis de 1993 à 1998 est désignée comme l'« *Étude des Apprentis* » dans la suite de ce rapport. Cette *Étude des Apprentis* a mené à plusieurs publications dans des revues avec comité de pairs et à de nombreuses présentations lors de conférences nationales et internationales au Canada, aux États-Unis, en Europe et au Maroc. Les principaux résultats sont résumés ici :

1. Au début de l'apprentissage, une proportion non négligeable de nouveaux étudiants ont déjà acquis une sensibilisation immunologique spécifique (de 0.5% à 7.4%) ; par ailleurs, il ne semble pas y avoir d'auto-sélection dans les différents programmes due à une sensibilisation existante aux allergènes pertinents ; notons que la prévalence de sensibilisation aux protéines urinaires d'animaux de laboratoire s'échelonnait de 6.8% à 7.4% pour tous les nouveaux étudiants quelque soit le programme (28).
2. Quatre-vingt-neuf (89/769 : 11.6%) sujets ont décroché de leur programme de formation professionnelle. Une histoire de rhinite allergique personnelle avant le début de l'apprentissage (OR=1.66, IC 95% 1.0-2.75) et le fait d'être inscrit en Pâtisserie (OR=2.33, IC 95% 1.11-4.91) étaient associés de façon significative à l'abandon des cours (29).
3. Le risque de sensibilisation durant la formation était plus élevé pour les apprentis exposés aux animaux de laboratoire (7.9 pour 100 p.-a.) que pour ceux exposés à la farine (4.2 pour 100 p.-a.) et au latex (2.5 pour 100 p.-a.). Il n'y avait pas d'excès de sensibilisation à la farine chez les apprentis-pâtisseries comparativement à ceux non exposés à cet allergène au travail (30).
4. Chez les apprentis en techniques de santé animale et étudiants en médecine vétérinaire, l'atopie (RR=2.20, IC 95% 1.4-3.91), les symptômes respiratoires durant la saison des pollens (RR=5.19, IC 95% 1.68-16.05) et une exposition de plus de 52 heures aux rongeurs (RR=2.51, IC 95% 1.32-4.76) étaient significativement associés à l'incidence de réactivité cutanée aux allergènes dérivés des animaux de laboratoire (rat, souris, lapin), en tenant compte des facteurs de confusion (30). Les facteurs de risque que ce soit pour la sensibilisation spécifique ou pour les symptômes, étaient différents pour les sujets atopiques et les non atopiques (31). Le taux de sensibilisation spécifique était plus élevé au cours des deux premières années d'exposition (sur un total de quatre ans) (10.3% et 10.7% pour les années 1 et 2, respectivement) ; l'incidence de symptômes de rhinoconjonctivite au travail était également plus élevée dans les deux premières années (12.5% et 13.9%, respectivement) ; en revanche, les symptômes respiratoires au travail étaient plus long à se manifester, l'incidence maximale de 3.2% et 2.5% survenant après deux et trois ans d'exposition, respectivement (32). L'incidence d'asthme professionnel probable était de 2.7 pour cent p.-a. (28/1043 p.-a.) (33). La réactivité cutanée immédiate aux allergènes dérivés des animaux domestiques évaluée à l'inception de la cohorte (RR=4.1, IC 95% 1.6-10.8) ainsi que l'hyperréactivité bronchique ( $CP_{20} \leq 32$  vs  $> 32$ )

mg/ml) (RR=2.5, IC 95% 1.0-5.8) étaient significativement associés à l'incidence d'asthme professionnel probable; un VEMS plus élevé était légèrement, mais significativement relié à l'incidence d'asthme professionnel probable (RR=1.74, IC 95% 1.29-2.34) (33). Parmi les 28 apprentis avec un asthme professionnel probable, 8 avaient développé des symptômes respiratoire au travail et 17 des symptômes de rhinoconjonctivite au travail. La faible incidence de symptômes respiratoires au travail parmi ces sujets pourrait être due à une sous-déclaration ou au fait qu'il y ait un délai entre apparition d'hyperréactivité bronchique qui précèderaient les symptômes. Par ailleurs, l'incidence de symptômes de rhinoconjonctivite au travail dans ce groupe d'apprentis était de 24% (93/387) et celle de ces symptômes accompagnés de sensibilisation spécifique à un allergène dérivé d'un animal de laboratoire de 9.6% (37/387). Les principaux déterminants de l'atteinte nasale reliée au travail étaient la susceptibilité immunologique et une histoire de rhinite allergique due à des aéroallergènes de l'environnement général (34).

5. Parmi les apprentis exposés au latex, l'incidence cumulée de réactivité cutanée aux extraits de latex, de rhinite professionnelle probable et d'asthme professionnel probable au latex étaient de 6.4%, 1.8% et 4.5%, respectivement. Les sujets sensibilisés au latex étaient tous atopiques et avaient une histoire d'asthme et de symptômes respiratoires à l'exercice dans une plus grande proportion que les autres sujets (35).
6. Dans le groupe d'apprentis pâtisseries, l'incidence de symptômes de rhinoconjonctivite était élevée (30/188 ou 13.1% p.-a.) par contre, l'incidence concomitante de symptômes et de sensibilisation immunologique spécifique à la farine était faible (3/186, ou 1.3% p.-a.) (36).

## 2.4 Objectifs

L'objectif général de cette étude était de poursuivre la caractérisation de l'histoire naturelle de l'asthme professionnel dû à des agents de HPM d'origine professionnelle chez des personnes que nous avons suivies durant tout leur apprentissage dans les domaines de techniques de santé animale, pâtisserie et techniques hygiène dentaire (*Étude des Apprentis*) et qui, en majorité, étaient susceptibles d'avoir alors un emploi.

Le premier objectif était de retracer les sujets ayant participé à l'*Étude des Apprentis*, de déterminer leur statut d'emploi et leur histoire de travail depuis la fin de leur formation professionnelle quatre à dix ans auparavant.

Le deuxième objectif était de suivre le développement des manifestations intermédiaires conduisant à l'installation de l'asthme professionnel probable, c'est à dire la sensibilisation allergique spécifique aux animaux de laboratoire, aux farines ou au latex selon la formation initiale, les symptômes respiratoires au travail, et l'hyperréactivité des bronches (HRB).

Plus spécifiquement, nous voulions déterminer :

- l'incidence de la sensibilisation allergique spécifique, de symptômes respiratoires au travail et d'HRB plusieurs années après la fin de la formation;
- la persistance de la sensibilisation allergique spécifique, des symptômes respiratoires au travail et de l'HRB chez les personnes ayant développé ces marqueurs durant leur formation; la réversibilité de la sensibilisation allergique spécifique, des symptômes respiratoires au travail et de l'HRB chez les personnes ayant développé ces marqueurs durant leur formation.



### 3 MÉTHODES

#### 3.1 Les sujets

Les sujets sont des ex-étudiants ayant complété une formation professionnelle en techniques de santé animale, techniques d'hygiène dentaire et pâtisserie, d'une durée de trois/quatre ans pour les deux premiers programmes, et de 12 à 18 mois pour le programme de pâtisserie. Au total 769 sujets avaient été recrutés par notre équipe de recherche, ils avaient été évalués à l'entrée dans leur programme et de façon répétée jusqu'à leur graduation afin de documenter la symptomatologie respiratoire, le statut immunologique, la fonction respiratoire et la réactivité bronchique non spécifique.

Ce rapport porte sur **428 sujets** ayant complété au moins un visite de suivi durant *l'étude des apprentis* et terminé leur formation entre 1995 et 1998. Ces sujets pouvaient avoir (avoir eu) ou non un emploi dans le domaine de leur formation professionnelle initiale, c'est à dire comportant des expositions professionnelles au(x) même types d'agent(s) allergénique(s).

#### 3.2 Plan pour les visites de suivi

**Figure 2 Calendrier projeté pour le suivi à long terme selon l'année de fin de l'apprentissage**

Programme	Apprentis (n)	Année à la fin de l'apprentissage : F					Année au suivi : S (nbre d'années entre F et S)					
		1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002*	2003*	2004
Pâtisserie	47	F										S(10)
	63		F									S(8)
	48			F								S(6)
Santé animale	84			F								S(8)
	110				F							S(6)
	139					F						S(4)
Hygiène dentaire	17		F									S(9)
	35			F								S(7)
	33				F							S(5)
Sujets à voir	Total									Tranche I	Tranche II	Tranche III
n	576									220	208	148

Les nombres en gras correspondent aux sujets des Tranches I et II qui font l'objet de ce rapport.

\*: en réalité, les tranches I et II ont été complétées entre 2002 et 2005

Le calendrier présenté à la figure 2 a été élaboré au moment de la demande de subvention en 2001. La population a été divisée en trois **Tranches** définies selon la date de fin de formation pour chaque programme. Plus précisément :

- La Tranche I comprend 220/259 sujets, soit 48 ex-étudiants en pâtisserie, 139 en technique de santé animale et 33 en techniques d'hygiène dentaire ayant terminé leurs études en 1996, 1997 et 1998, respectivement (Figure 2, colonne 2 et colonne 11). Les 39 sujets manquants comprennent 22 sujets ayant abandonné leur formation, 3 s'étant désisté de l'étude et 12 ayant refusé de participer à un suivi téléphonique antérieur à 2002) ; 2 étaient décédés.
- La Tranche II comprend 208/256 sujets, soit 63 ex-étudiants en pâtisserie, 110 en santé animale et 35 en techniques d'hygiène dentaire tel que présenté à la Figure 2 (colonne 2 et colonne 12) 48 sujets étaient manquants (35 pour abandon de leur programme de formation, 6 s'étant déjà désisté de l'étude, 6 ayant refusé de participer à un suivi téléphonique antérieur à 2002, et 1 étant décédé).

La Tranche III n'est pas considérée dans ce rapport.

Cette approche a été adoptée de façon à ce que le facteur « intervalle de temps » entre la fin de l'apprentissage et le début du suivi ait la plus large étendue possible (e.g., l'intervalle de temps varie entre 4 et 10 ans – Figure 2). Du point de vue pratique (i.e., travail de terrain), une Tranche correspond à l'objectif de visites pour une année.

### 3.3 Méthodologie

#### 3.3.1 Démarches pour retracer les sujets

Les sujets ayant participé à la dernière visite de suivi de *l'étude des apprentis* sont retracés par téléphone par notre infirmière de recherche Michèle Magnan, et une lettre est envoyée pour donner des informations sur les objectifs de l'étude et la participation demandée. La base de données informatisée de *l'étude des apprentis* contient l'adresse la plus récente des participants ainsi que l'adresse et le numéro de téléphone de parents ou amis. Les méthodes habituelles sont utilisées pour retracer les sujets si les coordonnées au dossier sont invalides (e.g., recherche dans les bottins téléphoniques, assistance annuaire (no. de téléphone : 411)). Les noms des personnes pour lesquelles ces méthodes se sont avérées infructueuses sont envoyés pour une mise à jour des adresses à la régie de l'assurance maladie du Québec ; cette démarche est effectuée après obtention d'une autorisation de la «Commission d'accès à l'information du Québec».

Tous les participants ont signé un formulaire de consentement préalablement approuvé par le Comité d'éthique de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.



### 3.3.2 Évaluation du statut immunologique, symptomatologique et fonctionnel

#### 3.3.3 La sensibilisation spécifique

La sensibilisation spécifique aux protéines urinaires dérivées d'animaux de laboratoire, à la farine et au latex est évaluée par la mesure des IgE spécifiques à ces agents et par tests cutanés d'allergie.

##### - Anticorps IgE spécifiques

Un échantillon de sang est prélevé chez les sujets consentant et le sérum est conservé à -20° C. Des tests de RAST (radioallergosorbent test) seront effectués à l'aveugle, sans connaissance des résultats des tests cutanés d'allergie aux agents spécifiques, afin de mesurer les niveaux d'anticorps sériques de type IgE aux protéines urinaires d'animaux de laboratoire (rat, souris, lapin), à la farine de blé et au latex selon le programme de formation. En plus des échantillons prélevés durant le suivi à long terme, les échantillons obtenus durant *l'étude des apprentis*, soit ceux prélevés avant le début de l'apprentissage (i.e., avant l'exposition) sont disponibles pour analyse. Une réaction IgE sera considérée positive si supérieure ou égale à la moyenne + 2 déviations standard ( $\geq$  moyenne + 2SD) de la distribution des valeurs des IgE chez des sujets non exposés.

##### - Tests d'allergie cutanée aux agents spécifiques

Ces tests sont effectués à l'aide de la méthode à la piqûre (37) en utilisant des extraits d'allergènes spécifiques auxquels les sujets étaient exposés durant leur apprentissage. Plus spécifiquement : des protéines urinaires de rat (Pharmacia Allergon AB, Angelholm, Sweden), des poils de lapin et des squames de souris (Omega, Montréal, Canada) pour les ex-étudiants en santé animale; des extraits de farine de blé, de son et de farines mélangées (Omega, Montréal) pour les ex-étudiants en pâtisserie; des extraits de latex non ammoniaqués (Omega, Montréal, Canada) pour les ex-étudiants en hygiène dentaire ; les extraits de latex de Stallergènes (Institut Pasteur, Paris, France) ne seront pas utilisés étant donné que moins de sujets avaient réagi à ces extraits lors de *l'étude des apprentis* et que ceux qui réagissaient, réagissaient également aux extraits de gants fournis par Omega.. Le critère pour une réaction positive est une papule de  $\geq 3$  mm de diamètre au delà de la réaction au diluant (glycérine, 50%) utilisé comme contrôle négatif et la présence d'une réaction positive à l'histamine phosphate (1/200 mg/ml) 15 min après l'introduction de l'extrait. Les sujets qui ont eu une réaction positive à un allergène spécifique à l'entrée dans la cohorte (*l'étude des apprentis*) ont continué à être suivis pour détecter l'apparition d'une nouvelle sensibilisation spécifique à un autre allergène d'origine professionnelle. Michèle Magnan, inf., qui administre les tests cutanés pour l'étude de surveillance à long terme des travailleurs était l'infirmière dédiée à *l'étude des apprentis*.

#### 3.3.2.1 Symptômes d'allergie

Un questionnaire de symptômes respiratoires dérivé du questionnaire standardisé de l'IUATLD (*International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases*) (38) utilisé pour les études de la *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS) (39), est administré par notre infirmière de recherche au cours d'une entrevue «en personne». Ce questionnaire évalue les symptômes respiratoires en général. De plus, les symptômes nasaux (nez qui coule, congestion

nasale) oculaires (yeux rouges, picotements, larmoiements) respiratoires (sifflements ou sifflements, dyspnée) et cutanés (picotements) lors de l'exposition au travail sont documentés, ainsi que les circonstances au cours desquelles ces symptômes surviennent (i.e., espèce animale, type d'activité, etc.) et enfin la date à laquelle ces symptômes sont apparus pour la première fois. Les symptômes présents au travail mais diminuant ou disparaissant en fin de semaine ou durant les vacances sont considérés comme *symptômes au travail*. Le questionnaire a déjà été utilisé dans des études antérieures effectuées par notre groupe, la sensibilité du questionnaire pour le diagnostic d'asthme professionnel est très élevée et a été évaluée à 97%, en revanche, la spécificité est faible (14%) selon Vandenas et collègues (40). Le questionnaire comporte quelques nouvelles questions pour améliorer la précision des informations recherchées. Ainsi, aux questions usuelles sur la présence de symptômes respiratoires, nasaux, oculaires et cutanés au travail, des questions sur le type d'emploi, la durée de chaque emploi et la description du poste de travail ont été ajoutées ; des informations ont également été demandées sur le type de produits auxquels les sujets étaient exposés au travail.

### 3.3.2.2 Mesures de la fonction respiratoire et de la réactivité bronchique

Les mesures spirométriques incluant l'évaluation du VEMS (volume expiratoire maximum en 1 seconde) et la capacité vitale forcée (CVF) sont effectuées en utilisant un spiromètre Collins (Survey/1 Plus Collins, Braintree, MA, USA) selon les directives en vigueur. Les tests de provocation bronchique à la méthacholine sont réalisés à l'aide d'un nébuliseur Wright's (Roxon Meditech Ltd, Montréal, Canada) (débit = 0.14 ml/min) pendant 2 minutes, selon les recommandations légèrement modifiés de la *European Respiratory Society* (41). Cette procédure a été modifiée pour tenir compte de l'absence d'un médecin sur les lieux où sont effectués les tests. Troyanov et collaborateurs (42) ont démontré que les tests effectués sur le terrain dans nos études épidémiologiques étaient sécuritaires. Les concentrations de méthacholine utilisées sont de 0.03 à 32 mg/ml. La concentration provoquant une chute de 20% du VEMS (CP20) est intrapolée à partir des courbes dose-réponse individuelles tracées sur échelle semi-logarithmique en utilisant des doses non cumulatives. Les valeurs de référence pour le VEMS et la CVF sont celles de Knudson et collaborateurs (43). L'hyperréactivité bronchique (HRB) est fixée à une CP20  $\leq$  16 mg/ml (44). Un VEMS de base inférieur à 2L, la grossesse, et l'allaitement sont des contre-indications pour l'administration du test à la méthacholine.

### 3.3.4 Définitions

- **Incidence d'hyperréactivité bronchique à la fin du programme de surveillance :**
  - 1) Rapport : CP20 au début de l'apprentissage/CP20 à la fin du programme de surveillance  $\geq$  2, et
  - 2) CP20 à la fin du programme de surveillance  $\leq$  8mg/ml.
  
- **Incidence d'asthme professionnel probable à la fin du programme de surveillance :**
  - 1) Sensibilisation spécifique (réactivité cutanée) incidente entre la fin de la formation et la fin du programme de surveillance, et 2) hyperexcitabilité bronchique incidente entre le début de l'apprentissage et la fin du programme de surveillance. Cette définition a été utilisée dans des publications par notre groupe (33) ; elle est basée sur l'hypothèse que 80% des sujets avec une réactivité cutanée à un agent spécifique et une hyperréactivité bronchique objectivée par test de provocation bronchique non spécifique réagirait à un test de provocation bronchique spécifique avec la substance appropriée (45).

### 3.4 Analyses statistiques

Les statistiques du bilan du suivi par programme de formation professionnelle sont présentées sous forme de fréquence et pourcentages. Les caractéristiques démographiques, cliniques, immunologiques et fonctionnelles des sujets ayant participé au suivi et les autres (non rejoints, refus ou autre raison) sont comparées à l'aide de tests de chi-deux et de tests de *t* de Student pour les variables dichotomiques et continues, respectivement. Parmi les sujets rejoints, les caractéristiques cliniques et immunologiques sont comparées de la même façon entre sujets ayant ou non un travail dans le domaine de leur formation. L'incidence, la persistance et la réversibilité des marqueurs d'AP (i.e., la sensibilisation spécifique, les symptômes au travail et l'hyperréactivité bronchique) durant le suivi à long terme par rapport au statut à la fin de la formation professionnelle (ou par rapport au début de l'apprentissage en ce qui concerne l'HRB) sont comparées entre les sujets ayant un travail lié à leur formation professionnelle et ceux ayant un travail non lié ou sans travail à l'aide de tests de chi-deux.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de SPSS (version 12.0 pour Windows; Chicago, IL). Le niveau de signification était fixé à  $p < 0.05$  (bilatéral).



## 4 RÉSULTATS

### 4.1 Contacts téléphoniques

#### 4.1.1 Bilan

Les résultats des appels téléphoniques ont été très satisfaisants comme le montre le bilan des appels en date du 1<sup>er</sup> septembre 2005 (Tableau 1). Il y a eu des tentatives pour rejoindre les 428 sujets éligibles, 380 (88.8%) se sont montrés intéressés à participer et 2 (0.5%) ont refusé. Pour les 38 personnes dont les coordonnées n'étaient plus valides, une mise à jour de l'adresse a été demandée à la RAMQ, et ces sujets ont été contactés par la suite. Tous les sujets dont l'adresse était valide ont reçu une lettre d'information par la poste ou lors de leur visite de suivi.

Pour l'ensemble du groupe à l'étude, 89.3% (382/428) des sujets ont été retracés, 73% en pâtisserie, 95.2% en techniques de santé animale et 92.7% en techniques d'hygiène dentaire.

**Tableau 1 Bilan des appels téléphoniques aux ex-apprentis pour le suivi à long terme – de septembre 2002 à septembre 2005**

<i>Programme</i>	<i>Bilan des appels</i>	<i>N 2005</i>	<i>N<sub>i</sub> ( %) Contactés</i>
Pâtisserie (n=111)	Rejoints	80	81 (73.0%)
	Non rejoints	2	
	Mauvais numéro	27	
	Refus	1	
Santé animale (n=249)	Rejoints	236	237 (95.2%)
	Non rejoints	4	
	Mauvais numéro	8	
	Refus	1	
Hygiène dentaire (n=68)	Rejoints	63	63 (92.7%)
	Non rejoints	3	
	Mauvais numéro	2	
	Refus	0	
Total (n=428)	Rejoints	380	382 (89.3%)
	Non rejoints	9	
	Mauvais numéro	37	
	Refus	2	

### 4.1.2 Statut d'emploi actuel

À l'aide d'un mini-questionnaire administré lors du premier appel téléphonique, des renseignements ont été demandés sur la poursuite d'études après la formation professionnelle, le type d'emploi occupé actuellement, et le cas échéant, sur la relation entre ces activités et la formation professionnelle. Lorsque l'infirmière a la possibilité de proposer un rendez-vous pour la visite de suivi dès le premier contact téléphonique, le mini-questionnaire est administré lors de la visite.

Le tableau 2 présente les informations relatives à la formation et/ou à l'emploi obtenues depuis septembre 2002 jusqu'au 1er septembre 2005 à l'aide du mini-questionnaire téléphonique pour 356 sujets.

**Tableau 2** Nombre d'ex-apprentis ayant suivi des études et/ou occupé un emploi en relation avec la formation professionnelle selon le programme de formation – Résultats du mini-questionnaire de sondage réalisé entre 2002 et 2005

<i>Programme</i>	<i>Pâtisserie</i>	<i>Santé animale</i>	<i>Hygiène dentaire</i>
Sujets éligibles n= 428	n=111	n=249	n=68
Mini-Questionnaires téléphoniques de sondage (total administrés n=356)	75	220	61
Ont étudié après la FP (même domaine que la FP), n (%)	0/21 (0)	41/85 (48.2)	6/19 (31.6)
Ont eu un emploi avant l'emploi actuel, n(%)	60 (80.0)	149 (67.7)	45 (73.8)
emploi relié à la FP, n (%)	48/60 (80.0)	143/149 (96.0)	42/45 (93.3)
Ont un emploi actuellement, n (%)	69 (92.0)	211 (95.9)	57 (93.4)
emploi relié à la FP, n (%)	33/69 (47.8)	202/211 (95.7)	53/57 (93.0)

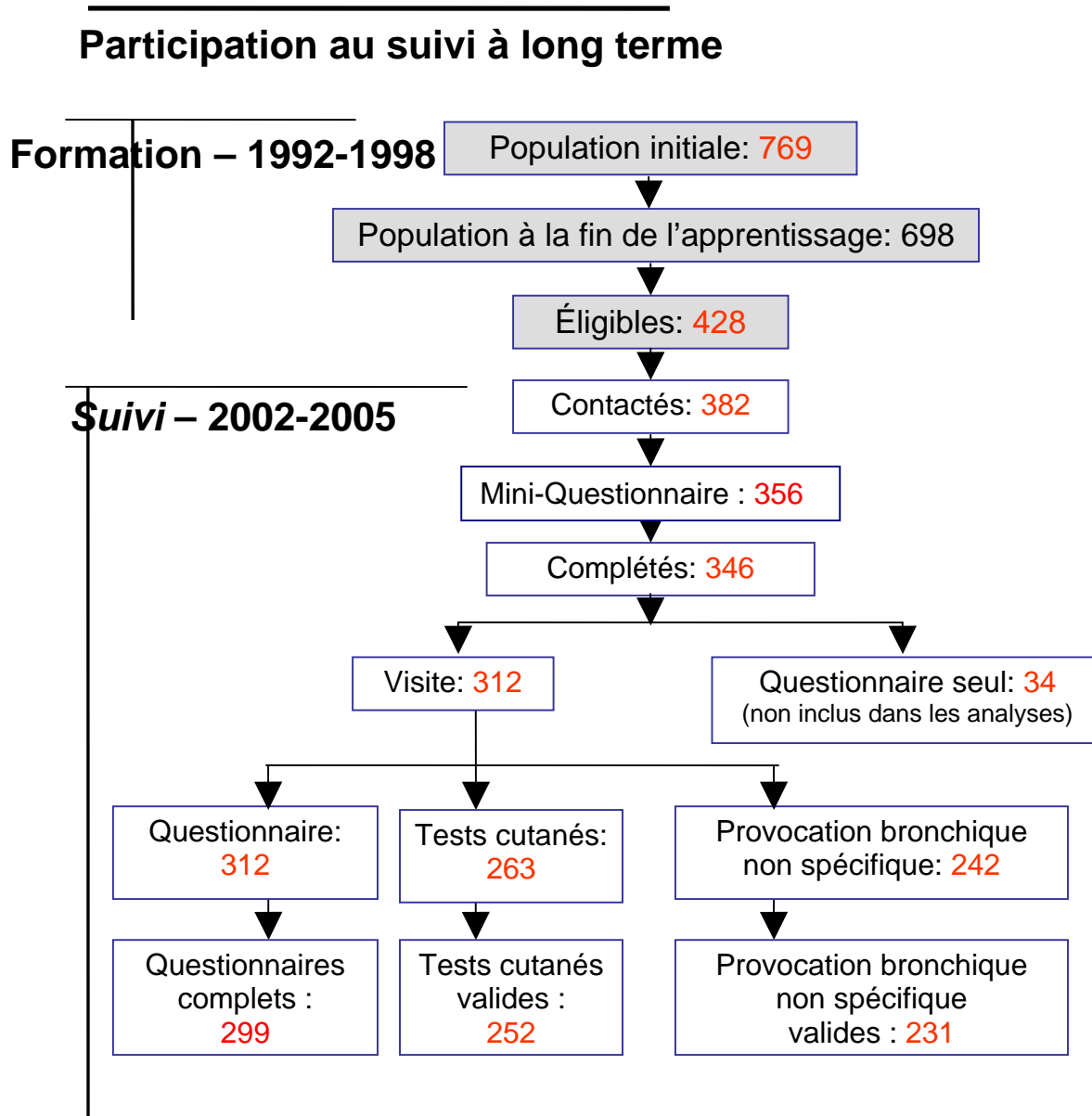
FP : formation professionnelle

Plus de 94% (337/356) des sujets avaient un emploi au moment de l'administration du mini-questionnaire. La relation entre la formation et l'emploi est plus élevée pour les ex-étudiants de techniques de santé animale et d'hygiène dentaire (supérieure à 90%) que pour ceux de pâtisserie où elle est inférieure à 50%.

## **4.2 Détermination du statut immunologique, symptomatologique et fonctionnel**

En date du 1er septembre 2005, notre équipe de recherche avait convoqué et revu 312 ex-étudiants et complété un questionnaire lors d'une entrevue téléphonique avec 34 autres sujets pour un total de 346/428 sujets (80.8%), tel qu'illustré à la figure 3. Les visites ont eu lieu à l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal dans les laboratoires de l'Axe de recherche en santé respiratoire, à l'hôpital Laval de Québec ou à certains Cégeps/Écoles professionnelles où avaient été recrutés les sujets de *l'Étude des apprentis*, selon le choix des participants. Ainsi, le personnel s'est déplacé notamment à Sherbrooke, Trois-Rivières, Québec, Ste-Hyacinthe. Un petit nombre de visites a eu lieu à la résidence des sujets où les tests étaient administrés à l'exception du test à la méthacholine remplacé par l'évaluation du VEMS pré- et post-inhalation d'un broncho-dilatateur. Le tableau 3 indique les données recueillies chez ces participants.

**Figure 3 Organigramme illustrant la participation des ex-apprentis au programme de surveillance à long terme**





### 4.3 Relation entre l'emploi actuel et la formation professionnelle

À la question : «votre travail actuel est-il *fortement lié*, *partiellement lié*, *pas du tout lié*, *ne travaille pas en ce moment*», la majorité des sujets a répondu avoir un travail partiellement ou fortement lié à leur formation professionnelle, et sont répartis de la façon suivante :

Les résultats du sondage téléphonique auprès de 356 sujets présentés au tableau 2 indiquent que 91.8% (202/220) de ceux formés en techniques de santé animale disaient avoir un travail partiellement ou fortement relié à leur formation au moment où ils ont répondu au mini-questionnaire, 44% (33/75) de ceux formés en pâtisserie, et 86.9% (53/61) des ex-étudiants en hygiène dentaire.

### 4.4 Caractéristiques démographiques, immunologiques, cliniques et fonctionnelles

#### 4.4.1 Caractéristiques démographiques des sujets à l'entrée dans la cohorte

Le groupe «non revus en date du 1<sup>er</sup> septembre 2005» inclut des sujets non éligible pour l'étude de surveillance à long terme (voir section «Plan pour les visites de suivi» et 148 ex-apprentis de la Tranche III à voir après le 1<sup>er</sup> septembre 2005 pour la visite de suivi. Le tableau 3 indique qu'il n'y a pas de différence entre les sujets revus et les autres pour le sexe et le tabagisme, mais des différences significatives pour l'appartenance au groupe d'ex-apprentis en pâtisserie et l'âge.

**Tableau 3** Caractéristiques démographiques des ex-apprentis à l'entrée dans la cohorte (1993-1995) : comparaison entre sujets participant au programme de surveillance à long terme et sujets non revus en date du 1<sup>er</sup> septembre 2005

Caractéristiques de base N=698*	Suivis de 2002 à 2005 N=312	Non revus N=386	Valeur de P**
Age (moy ± SD)	21.3 ± 6.1	23.0 ± 7.9	.004
Sexe F/H, n (%)	253/48 (84.1/15.9)	401/67 (85.7/14.3)	.34
Tabagisme (F/NF/ExF), n (% F)	38/240/23 (12.6)	64/354/49 (13.7)	.27
Programme de formation, n (%)			
Santé animale	179 (42.9)	238 (57.1)	
Pâtisserie	70 (30.4)	160 (69.6)	
Hygiène dentaire	52 (42.6)	70 (57.4)	

\* : des 769 apprentis recrutés dans la cohorte, 698 ont terminé leur apprentissage ; \*\* : dans un test de chi-deux.

#### 4.4.2 Caractéristiques immunologiques cliniques et fonctionnelles des sujets à l'entrée dans la cohorte

**Tableau 4** Caractéristiques immunologiques cliniques et fonctionnelle des ex-apprentis à l'entrée dans la cohorte (1993-1995) : comparaison entre sujets participant au programme de surveillance à long terme et sujets non revus en date du 1<sup>er</sup> septembre 2005

Caractéristiques N=698*	Suivis de 2002 à 2005 N=312	Non revus N=386	Valeur de P**
Atopie†, n (%)			
Test cutané positif à ≥ 1 allergène	146/309 (47.2)	147/370 (39.7)	.028
Test cutané positif à ≥ 2 allergènes	95/309 (30.7)	102/370 (27.6)	.29
Asthme diagnostiqué par un médecin, n (%)	31/312 (9.9)	42/385 (10.9)	.77
Sx de rhinite en présence de pollens, n (%)	89/312 (28.5)	111/385 (28.8)	.99
Sx de rhinite en présence d'animaux, n (%)	102/312 (32.7)	125/385 (32.5)	.88
Sx respiratoires à l'exercice, n (%)	64/312 (20.5)	83/385 (21.6)	.80
VEMS, litres (moy ± SD)	3.47 ± .67	3.39 ± .61	.15
VEMS/CVF (moy ± SD)	88.5 ± 5.23	88.4 ± 5.72	.78
CP20 ≤ 32 mg/ml, n (%)	111/293 (37.9)	139/356 (39.0)	.82
CP20 ≤ 16 mg/ml, n (%)	83/293 (28.3)	108/356 (30.3)	.63
CP20 ≤ 8 mg/ml, n (%)	45/293 (15.4)	72/356 (20.2)	.13

\* : des 769 apprentis recrutés, 698 ont terminé leur apprentissage ;

† : Atopie : réaction cutanée aux allergènes communs; Sx : symptômes ; VEMS : volume expiratoire maximum en 1 seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; CP20 : concentration provoquant une chute de 20% du VEMS ; \*\* : test de chi-deux

Le tableau 4 montre que les caractéristiques immunologiques cliniques et fonctionnelles des ex-apprentis recueillies à l'entrée dans la cohorte ne diffèrent pas significativement entre sujets suivis à long terme et les sujets non revus à date. Il y a plus de sujets atopiques parmi ceux suivis à long terme en revanche, une plus grande proportion de sujets non revus présentent un hyperréactivité bronchique (CP20 ≤ 8 mg/ml), cette différence n'atteint toutefois pas le niveau de signification (p=0.13). Les résultats des comparaisons présentés aux tableaux 3 et 4 permettent d'affirmer que les sujets non revus ne diffèrent pas significativement de ceux qui ont participé au suivi à long terme, dans le cas contraire un biais de sélection aurait été introduit

### 4.4.3 Symptômes au travail et sensibilisation spécifiques à des allergènes professionnels à la fin de la formation professionnelle

**Tableau 5 Symptômes au travail et sensibilisation spécifiques à des agents professionnels à la fin de la formation professionnelle (1994-1998) : comparaison entre sujets participant au programme de surveillance à long terme et sujets non revus en date du 1<sup>er</sup> septembre 2005**

Marqueurs d'AP	Suivis de 2002 à 2005	Non revus	P
Total : 698*	N=312	N=386	
Réactivité cutanée à $\geq 1$ allergène			
spécifique au travail, n(%)	62/311 (19.9)	80/383 (20.9)	.83
Sx oculaires au travail, n (%)	56 (17.9)	76 (19.7)	.62
Sx nasaux au travail, n (%)	93 (29.)	122 (31.6)	.66
Sx de sillements (sifflements) au travail, n (%)	17 (5.5)	9 (2.3)	.05
Sx d'essoufflement au travail, n (%)	23 (7.4)	12 (3.1)	.02
Sx cutanés au travail, n (%)	75 (24.0)	85 (22.0)	.59
Sx respiratoire hors travail, n (%)	29 (9.3)	46 (11.9)	.32

\* : des 769 apprentis recrutés, 698 ont terminé leur apprentissage et ont été évalués à la fin de la formation

Sx : symptômes ; Sx respiratoires hors travail : au moins 2 symptômes parmi les suivants : sifflement, essoufflement, oppression ou toux nocturne ; P : valeur de p dans un test de chi-deux.

Les résultats présentés au tableau 5 montrent que la proportion de sujets ayant développé des symptômes respiratoires (sillements et/ou essoufflements) à la fin de leur formation est significativement plus élevée parmi ceux revus entre 2002 et 2005 que chez les sujets non revus. On n'observe pas de différence entre ces groupes pour ce qui de la réactivité cutanée aux agents spécifiques ni des symptômes au travail et hors travail.

**Tableau 6 Symptômes au travail et sensibilisation spécifiques à des agents professionnels à la fin de la formation professionnelle (1994-1998) chez les participants au programme de surveillance à long terme (2002-2005) : comparaison entre sujets avec un métier lié à la formation et les autres en date du 1<sup>er</sup> septembre 2005.**

Marqueurs d'AP	A un métier lié à la FP :	Ne travaille pas dans le domaine de la FP	Valeur de p
N total : 299*	N=213	N=86	
Réactivité cutanée à $\geq 1$ allergène spécifique			
au travail, n (%)	36/187 (25.7)	20/64 (31.3)	.27
Sx oculaires au travail, n (%)	36 (16.7)	14 (16.2)	.96
Sx nasaux au travail, n (%)	62 (29.1)	26 (30.2)	.95
Sx de sillements au travail, n (%)	9 (4.2)	6 (7.0)	.48
Sx d'essoufflement au travail, n (%)	12 (5.6)	7 (8.1)	.58
Sx cutanés au travail, n (%)	52 (24.4)	17 (19.8)	.47

\* : des 312 revus entre 2002 et 2005, 299 ont des données complètes au questionnaire de suivi à long terme.

FP : formation professionnelle ; Sx : symptômes ; Sx respiratoires hors travail : au moins 2 symptômes parmi les suivants : sifflement, essoufflement, oppression ou toux nocturne

On note au tableau 6 que les pourcentages de sujets ayant rapporté des symptômes respiratoires au travail au moment où ils ont terminé leur apprentissage ne diffèrent pas, qu'ils travaillent ou non dans le même domaine actuellement. Il en est de même pour les symptômes oculaires, cutanés et/ou nasaux au travail ainsi que pour le pourcentage de sensibilisation spécifique.

#### 4.5 Évolution des marqueurs de l'asthme professionnel entre la fin de la formation professionnelle et la fin du programme de surveillance à long terme selon que l'emploi actuel est lié ou pas à la formation

Tel qu'illustré à la figure 3, le nombre de participants au suivi à long terme est de 346. On note toutefois que le nombre varie selon les tests tels les questionnaires, les tests cutanés d'allergie et autres. Les résultats pour chaque test sont présentés en considérant le nombre d'individus pour qui des données sont disponible pour le test; ainsi, les nombres totaux peuvent varier selon les tests (variables) considérés.

**Tableau 7 Évolution de la sensibilisation immunologique spécifique entre la fin de la formation professionnelle (1994-1998) et le suivi à long terme (2002-2005) selon que l'emploi actuel est lié ou pas à la formation**

Statut de la sensibilisation immunologique au suivi (2002 – 2005)								
	Emploi actuel NON RELIÉ à la formation				Emploi actuel RELIÉ à la formation			
	Statut à la fin de la formation				Statut à la fin de la formation			
	(-)		(+)		(-)		(+)	
	51		14		158		29	
	Statut à long terme		Statut à long terme		Statut à long terme		Statut à long terme	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
N	47	4	10	4	141	17	15	14
%	92.2	7.8	71.4	28.6	89.2	10.8	51.7	48.3
	Tjs (-)	Nouveaux cas	Guéris	Tjs (+)	Tjs (-)	Nouveaux cas	Guéris	Tjs (+)

Les pourcentages présentés au tableau 7 sont calculés séparément pour les sujets dont l'emploi n'est pas lié à la formation et pour ceux dont l'emploi est lié.

La conception de ce tableau permet de voir différentes trajectoires de l'évolution de la sensibilisation spécifique. On peut observer en parallèle les sujets qui ont ou pas un travail dans le domaine de leur formation. Ceux qui à la fin de la formation n'avaient pas développé de sensibilisation spécifique peuvent soit demeurer négatif (toujours (-)) ou développer une sensibilisation (nouveaux cas : incidence) à la fin du suivi à long terme. Par ailleurs, les étudiants qui avaient développé une sensibilisation immunologique spécifique en cours de formation peuvent demeurer positifs (toujours + : persistance) ou perdre cette sensibilisation (guéris : réversibilité).

Les tableaux suivant présentent la comparaison entre sujets selon que l'emploi actuel est lié ou pas à la formation en ce qui concerne l'incidence (tableau 8) et la réversibilité (tableau 9) de la sensibilisation spécifique, des symptômes au travail et de l'hyperréactivité bronchique.

**Tableau 8 Incidence de sensibilisation immunologique spécifique, de symptômes au travail et d'hyperréactivité bronchique entre la fin de la formation professionnelle (1994-1998) et le suivi à long terme (2002-2005) : comparaison entre sujets dont l'emploi actuel est lié à la formation et les autres**

Issue	Emploi non relié à la formation	Emploi relié à la formation	Valeur de p
	N (%)	N (%)	
Sensibilisation immunologique spécifique	4/51 (7.8)	17/158 (10.8)	.74
Sx de rhinoconjonctivite au travail	3/53 (5.7)	18/150 (12.0)	.3
Sx respiratoires au travail	3/48 (6.2)	9/151 (5.9)	.78
Hyperréactivité bronchique	8/49 (16.3)	18/145 (12.4)	.65

P dans un test de chi-deux ; Sx : symptômes.

L'incidence de sensibilisation spécifique et de symptômes de rhinoconjonctivite au travail est plus élevée chez ceux et celles qui ont un travail dans leur domaine, comparativement aux autres sujets, mais les différences ne sont pas significatives.

**Tableau 9 Réversibilité de la sensibilisation immunologique spécifique, des symptômes au travail et de l'hyperréactivité bronchique entre la fin de la formation professionnelle (1994-1998) et le suivi à long terme (2002-2005) : comparaison entre sujets dont l'emploi actuel est lié à la formation et les autres**

Issue	Emploi non relié à la formation	Emploi relié à la formation	Valeur de p
	N (%)	N (%)	
Sensibilisation immunologique spécifique	10/14 (71.4)	15/29 (51.7)	.37
Sx de rhinoconjonctivite au travail	20/26 (76.9)	39/70 (55.7)	.09
Sx respiratoires au travail	26/30 (86.6)	63/72 (87.5)	.83
Hyperréactivité bronchique	8/12 (66.6)	14/25 (56.0)	.79

P dans un test de chi-deux ; Sx : symptômes.

Comme on pourrait s'y attendre, la réversibilité de la sensibilisation spécifique ainsi que la disparition des symptômes au travail de rhinoconjonctivite est plus importante chez les sujets qui n'ont plus un travail dans leur domaine de formation, toutefois ces différences ne sont pas significatives, quoique limite en ce qui a trait aux symptômes de rhinoconjonctivite ( $p=.09$ ).

#### **4.6 Incidence de la sensibilisation immunologique spécifique et de l'asthme professionnel probable durant l'apprentissage et le suivi à long terme**

Le tableau 10 présente un résumé des résultats obtenus durant l'apprentissage et durant le programme de surveillance quant à l'incidence de sensibilisation immunologique spécifique et de l'asthme professionnel probable pour tous les sujets ayant participé au suivi à long terme, quel que soit leur travail actuel.

**Tableau 10 Incidence de la sensibilisation spécifique et de l'asthme professionnel probable durant l'apprentissage (1993-1998) et durant le suivi à long terme (2002-2005)**

<b>INCIDENCE</b>		Sensibilisation spécifique	Asthme professionnel probable
DURANT L'APPRENTISSAGE	N	47/263	16/219
	%	17.9	7.3
DURANT LE SUIVI À LONG TERME	N	21/263	6/219
	%	8.0	2.7
<b>PRÉVALENCE</b>			
SUIVI À LONG TERME	N	40/263	12/219
	%	15.2	5.5

Comme l'indique le tableau 10, les ex-apprentis continuent à développer une sensibilisation spécifique après la fin de la formation professionnelle dans une proportion de 8% comparativement à près de 18% durant les premières années d'exposition. Parmi les 47 sujets chez qui une sensibilisation spécifique avait été détectée durant la formation, 28 ne manifestaient plus cette sensibilisation au moment du suivi.

Les 16 ex-apprentis qui avaient développé un asthme professionnel probable durant leur formation professionnelle ont évolué différemment durant le suivi. Ainsi, six continuaient à présenter les caractéristiques d'un asthme professionnel probable et les dix autres non. Parmi ces dix sujets négatifs, trois n'avaient pas de travail dans leur domaine. Le programme de surveillance à long terme a permis de détecter six nouveaux cas d'asthme professionnel probable, l'incidence cumulée durant les quatre à huit années de surveillance était de 2.7%.

Tel qu'illustré au tableau 11, deux des six travailleurs chez qui on a détecté un asthme professionnel probable durant le suivi à long terme avaient développé une sensibilisation spécifique, un autre une hyperréactivité bronchique significative et quatre des symptômes de rhinoconjonctivite durant l'apprentissage. Parmi ces six sujets, quatre (4/133) avaient eu une formation en techniques de santé animale, un (1/46) en pâtisserie et un (1/40) en techniques d'hygiène dentaire. Toutes formations confondues, quatre sur les six nouveaux cas d'asthme professionnel probable avaient un emploi lié à la formation au moment du suivi.



**Tableau 11 Développement de marqueurs de l'asthme professionnel durant l'apprentissage chez les sujets ayant développé un asthme professionnel probable durant le suivi post apprentissage**

No.	Apparition de marqueurs de l'AP durant l'apprentissage			Sx RC lié à la formation	Emploi au suivi
	Sens. Spec.	HRB	au travail		
1	+	-	+	+	
2	+	-	+	Nsp	
3	-	+	+	-	
4	-	-	+	+	
5	-	-	-	+	
6	-	-	-	+	
Total	2	1	4	4	

AP : asthme professionnel; Sens. : sensibilisation; spec. : spécifique; HRB : hyperréactivité bronchique; Sx : symptômes; RC : rhinoconjonctivite; '+' : oui; '-' : non; Nsp : ne sait pas

#### 4.7 Relation entre durée d'exposition et apparition des marqueurs de l'asthme professionnel

Dans le groupe d'ex-apprentis qui ont un travail relié à leur formation professionnelle, le pourcentage de sujets rapportant des symptômes d'écoulement, de congestion nasale et d'éternuements au travail varie de 10 à 15%, les symptômes oculaires sont légèrement moins fréquents et rapportés par 8.9 à 10% des travailleurs, et les symptômes respiratoires au travail, que ce soit la toux, l'essoufflement ou les cillements, affectent moins de 7% d'entre eux.

On note que les travailleurs qui ont développé des symptômes nasaux oculaires, cutanés et/ou respiratoires ont travaillé plus longtemps dans un métier lié à leur formation professionnelle que les travailleurs qui ne rapportent pas de tels symptômes. Les différences sont significatives pour les symptômes nasaux, oculaires et cutanés, tel qu'illustré au tableau 12.

**Tableau 12** Nombre d'années d'ancienneté depuis la fin de l'apprentissage (1994-1998) dans un travail relié à la formation professionnelle chez les travailleurs ayant développé des symptômes au travail durant le suivi à long terme (2002-2005)

Symptômes liés au travail		n	Nombre d'années d'exposition Moyenne $\pm$ SD	Valeur p
Écoulement nasal	Oui	43	4.89 $\pm$ 2.91	0.005
	Non	247	3.68 $\pm$ 2.55	
Congestion nasale	Oui	31	5.03 $\pm$ 2.81	0.009
	Non	260	3.72 $\pm$ 2.59	
Éternuements	Oui	41	4.81 $\pm$ 2.91	0.01
	Non	250	3.70 $\pm$ 2.56	
Picotements oculaires	Oui	30	4.70 $\pm$ 2.72	0.06
	Non	261	3.74 $\pm$ 2.62	
Larmoiments	Oui	26	4.66 $\pm$ 2.83	0.1
	Non	265	3.77 $\pm$ 2.61	
Rougeurs oculaires	Oui	26	5.18 $\pm$ 2.62	0.007
	Non	265	3.71 $\pm$ 2.61	
Sx cutanés	Oui	39	4.84 $\pm$ 2.27	0.01
	Non	252	3.69 $\pm$ 2.66	
Toux	Oui	19	4.33 $\pm$ 3.09	0.4
	Non	274	3.82 $\pm$ 2.60	
Sillements	Oui	16	4.03 $\pm$ 2.60	0.8
	Non	277	3.85 $\pm$ 2.64	
Essoufflement	Oui	17	4.18 $\pm$ 2.54	0.6
	Non	276	3.84 $\pm$ 2.64	

## 5 DISCUSSION

Les taux de réponse et de participation des sujets sont très satisfaisants. Un pourcentage très élevé des sujets éligibles (89%, 382/428) a été rejoint, dépassant ainsi l'objectif de 80% ; de même, la participation au suivi de 80.8% (346/428) se situe au delà des prévisions établies à 64%. À part le refus de participer qui fut minime, une des raisons de la non-participation à ce jour fut la contre-indication due à une grossesse ou à l'allaitement, cette non-participation n'est que provisoire dans la plupart des cas, puisque les jeunes femmes concernées sont sur une liste de rappel. Le taux élevé de participation et le faible pourcentage de refus nous permettent de croire qu'il y a peu de risque que les résultats actuels de notre étude soient biaisés. Il est à noter que la participation des ex-apprentis en pâtisserie est inférieure à celle des autres programmes ce qui pourra limiter la généralisation des résultats aux travailleurs de ce secteur. Par ailleurs les comparaisons effectuées entre les sujets revus durant le programme de surveillance à long terme et les autres, quant aux caractéristiques démographiques, immunologiques, cliniques et fonctionnelles respiratoires de base (à l'entrée dans la cohorte), démontrent que les deux groupes (revus et non revus en date du 1<sup>er</sup> septembre 2005) ne diffèrent pas significativement en général. La comparaison de l'incidence de réactivité cutanée aux allergènes spécifiques et de symptômes au travail durant la formation, entre sujets participant au programme de surveillance et les autres, ne révèle pas une tendance pour les individus du premier groupe à avoir été moins affectés par l'exposition durant l'apprentissage que les autres ; sauf pour les symptômes respiratoires au travail, plus fréquents chez ceux qui ont été revus que chez les autres. Il ne semble pas y avoir de biais de sélection faisant en sorte que les sujets suivis sont moins atteints que les autres. Finalement parmi les sujets suivis, le fait d'avoir ou pas actuellement un travail relié à la formation n'apparaît pas associé à l'incidence de symptômes respiratoires au travail durant l'apprentissage. Cependant, le pourcentage plus élevé de sujets ayant développé des symptômes nasaux, oculaires au travail et une sensibilisation spécifique durant l'apprentissage chez ceux qui ont un travail dans leur domaine, est difficile à expliquer. Les ex-étudiants en pâtisserie sont surreprésentés parmi les sujets qui ne travaillent plus dans leur domaine, il pourrait ainsi y avoir un biais de formation; s'il y a lieu, des analyses par formation seraient indiquées dans nos analyses subséquentes.

À notre connaissance, il n'y a pas eu d'études de cohorte prospectives de cette envergure, en terme de taille de la population, de durée de suivi et de taux élevé de participation. Notre étude, est unique en ce que les sujets ont été recrutés et évalués au début de leur apprentissage, au moment où ils ont été exposés pour la première fois à des agents professionnels de haut-poids-moléculaire, puis suivis jusqu'à leur insertion dans un milieu de travail 8 à 12 ans après l'entrée dans la cohorte.

Cette étude qui a suivi les ex-apprentis même s'ils n'avaient pas un emploi relié à leur formation professionnelle permet d'étudier, après le retrait de l'exposition, la réversibilité des traits intermédiaires de l'asthme professionnel ainsi que de l'asthme professionnel probable détectés durant l'apprentissage. La sensibilisation immunologique spécifique a disparu chez 71.4% des sujets. Il s'agit d'une réversibilité importante, même si 51.7% des personnes avec un travail dans leur domaine ont aussi connu une réversibilité. La réactivité bronchique revient aux valeurs pré-exposition chez la majorité des sujets. Les sujets qui n'ont pas un emploi lié à leur formation ont maintenant, pour près de 77% d'entre eux, un environnement de travail (ou autre) qui ne cause

plus de symptômes de rhinoconjonctivite. Plusieurs des sujets qui ont changé de domaine de travail, soit 86.7%, ne rapportent plus de symptômes respiratoires comme ils le faisaient durant l'apprentissage ; il faut noter cependant que ce pourcentage est de 87.5% chez ceux qui ont un emploi relié à leur formation. Ce dernier résultat suggère que les symptômes respiratoires au travail sont plus labiles. Enfin, parmi les travailleurs qui n'ont pas un emploi relié à leur formation, cinq avaient développé un asthme professionnel probable durant leur apprentissage; trois d'entre eux étaient négatifs au moment du suivi.

Aucune étude, à notre connaissance, n'a décrit l'évolution de marqueurs précoces de l'asthme professionnel, tels la sensibilisation immunologique spécifique, l'augmentation de la réactivité bronchique et les symptômes respiratoires au travail, apparus chez des sujets nouvellement exposés à des agents allergéniques dans leur milieu d'apprentissage. Il est vrai néanmoins que plusieurs études ont suivi le devenir de travailleurs atteints d'asthme professionnel dû à des agents de HPM (agents protéiques) ou de BPM (agents chimiques, e.g., isocyanates) ; celles-ci ont démontré qu'une majorité des travailleurs atteints d'asthme professionnel demeurent avec des séquelles même dix et quinze ans après le retrait de l'exposition (46). Les résultats de notre étude suggèrent que la réversibilité est plus importante pour les marqueurs précoces de l'asthme professionnel que pour la maladie une fois installée. La durée d'exposition tout comme la sévérité de l'atteinte pourraient être en cause pour expliquer ces différences, d'autres analyses seront effectuées en vue de vérifier cette hypothèse.

Les analyses effectuées à date montrent que l'incidence de sensibilisation spécifique se poursuit après la formation professionnelle chez les ex-apprentis dont l'emploi est relié à la formation. L'incidence cumulée (8.0%) semble moindre néanmoins que durant les premières années d'exposition (17.9%) (Section 4.5). L'incidence de sensibilisation spécifique chez les ex-apprentis dont l'emploi n'est pas relié à la formation au moment de la visite de suivi à long terme est, de façon étonnante, de 7.8% dix ans après le début de l'exposition (Section 4.5) ; ceci pourrait s'expliquer par le fait que des individus sensibilisés ont eu un premier emploi dans le domaine de leur formation et ont ensuite quitté cet emploi à cause de leur état de santé. Cette hypothèse pourra être vérifiée par des analyses plus fines de l'histoire professionnelle qui a été recueillie par questionnaire.

Certains travailleurs développent pour la première fois des symptômes de rhinoconjonctivite au travail lorsqu'ils rejoignent le marché du travail et occupent un emploi relié à leur formation. L'incidence cumulée de 12.0% chez les sujets qui ont un emploi relié à la formation quelque soit le programme de formation, est toutefois moindre que l'incidence cumulée de 30% chez les étudiants en techniques de santé animale (32) et de 16% chez les apprentis pâtisseries (36) observée durant les premiers 36 et 18 premiers mois d'exposition, respectivement.

Aucun «*pattern*» ne permet de distinguer les sujets avec un emploi lié ou pas à la formation professionnelle en ce qui concerne l'incidence d'hyperréactivité bronchique et de symptômes respiratoires au travail à ce stade.

Cette étude comporte néanmoins quelques limites. Les questions sur les symptômes au travail et sur l'histoire professionnelle ont été posées par la même intervieweuse. Ceci est dû à la conception même des questionnaires ; en effet, si le sujet a répondu positivement aux questions sur les symptômes au travail, on demande des détails sur le type d'activités effectuées et la nature de produits utilisés concurremment. Nous sommes d'avis que même si un biais d'information a pu être présent, il reste faible étant donné la prévalence non négligeable de sujets rapportant des symptômes même si leur travail n'est pas lié à la formation. Par ailleurs, l'évolution des marqueurs objectifs d'AP (réactivité cutanée aux allergènes spécifiques et réactivité bronchique) va dans le même sens que celle des symptômes au travail.



## 6 CONCLUSION

Dans cette cohorte québécoise de travailleurs suivis depuis le début de leur formation professionnelle et à risque de développer de l'asthme professionnel, la proportion de sujets dont l'emploi est relié à la formation est élevée et supérieure à 80% pour les sujets formés en techniques de santé animale et en techniques d'hygiène dentaire, mais faible pour les apprentis en pâtisserie.

Quatre à dix ans après la fin de leur apprentissage, les travailleurs dont l'emploi est relié à la formation professionnelle, peuvent encore développer de nouvelles sensibilisations spécifiques aux allergènes auxquels ils sont exposés dans leur milieu de travail.

Un peu plus de la moitié des sujets qui avaient développé une hyperréactivité bronchique durant l'apprentissage ont tendance à retrouver le niveau de réactivité bronchique mesuré au début de leur formation professionnelle.

L'incidence de symptômes de rhinite au travail, leur persistance ainsi que leur réversibilité sont étroitement dépendantes du fait que l'emploi actuel soit relié ou non à la formation professionnelle. Une telle tendance n'est pas observée cependant en ce qui a trait aux symptômes respiratoires au travail.

Dix à 12 ans après le début de l'exposition à des agents professionnels de HPM, plus de la moitié des travailleurs chez qui on a détecté un asthme professionnel probable durant la période de surveillance post-apprentissage, avaient développé un marqueur de cette maladie, soit une sensibilisation immunologique spécifique, et/ou une hyperréactivité bronchique et/ou des symptômes de rhinoconjonctivite, durant leur formation.

Les travailleurs qui ont développé des symptômes nasaux oculaires, cutanés et/ou respiratoires ont travaillé plus longtemps dans un métier relié à leur formation professionnelle que ceux qui ne rapportent pas de tels symptômes, et ce, significativement pour les symptômes nasaux, oculaires et cutanés.

**Remarque** : Ce rapport présente les premiers résultats de l'« *étude de surveillance de l'asthme professionnel chez des travailleurs dans des secteurs à risque* ». La plupart des résultats présentés et discutés dans ce rapport montrent des tendances, mais n'atteignent pas le seuil de signification statistique, souvent par manque de puissance statistique. Ces résultats demandent à être confirmés par d'autres analyses qui vont incorporer les données de tous les sujets de la cohorte, en particulier ceux ayant complété les évaluations de notre programme de surveillance au cours de l'année 2005-06.

Des analyses plus fines sont présentement en cours et donneront lieu à des communications ainsi qu'à des manuscrits qui seront soumis à des revues scientifiques avec comité de pairs.



## 7 APPLICABILITÉ DES RÉSULTATS

Les résultats de ce projet de recherche pourront être utilisés pour recommander et effectuer une meilleure surveillance des apprentis et travailleurs exposés aux animaux de laboratoire, à la farine et au latex. Ceci touche les personnes de plusieurs secteurs d'emploi. Les personnes exposées aux animaux de laboratoire et autres animaux sont notamment les techniciens, assistants de recherche et chercheurs de laboratoire animal, ainsi que les enseignants au niveau Cégep et universitaire en contact avec les animaux de laboratoire, les petits animaux (e.g., chien) et grands animaux (e.g., cheval), sans oublier les vétérinaires et assistants vétérinaires, le personnel des animaleries responsable des soins aux animaux et du commerce (*pet shop*). Parmi les travailleurs exposés à la farine on retrouve les pâtisseries et boulangers. Quant au latex, plusieurs travailleurs en soins de santé dans les hôpitaux, cliniques, et cabinets de dentiste y sont régulièrement en contact.

Les données recueillies au cours de cette étude permettront d'estimer la valeur prédictive de l'apparition, durant les premières années d'exposition, de marqueurs de l'asthme professionnel pour le développement de la maladie. Il s'agit de :

- la valeur de prédiction de la sensibilisation immunologique spécifique acquise durant la formation pour le développement de symptômes de rhinite, de conjonctivite et respiratoires au travail durant les années subséquentes.
- la valeur de prédiction des symptômes de rhinite présents durant la formation pour le développement de symptômes respiratoire au travail après intégration dans un emploi lié à la formation.

Ces indices seront calculés lorsque tous les sujets éligibles auront participé au programme de surveillance.



## 8 RETOMBÉES ÉVENTUELLES

Description de l'ampleur du problème – prise de conscience de la pertinence d'intervenir en santé au travail.

Surveillance environnementale des milieux à risque (prévention primaire) pour diminuer l'incidence des cas présentant des manifestations (sensibilisation immunologique, hyperréactivité bronchique, symptômes) pouvant conduire au développement de maladies professionnelles, et pour diminuer l'incidence de maladies professionnelles.

Au niveau des jeunes apprentis et futurs travailleurs :

Améliorer la formation offerte aux apprentis sur les risques de maladie et d'inaptitude associés à l'exposition à des allergènes dans les lieux de travail pour la profession qu'ils ont choisie et les mesures à prendre au niveau de la prévention primaire et secondaire.

Surveillance des travailleurs

- prévention primaire (mesures de protection personnelle)
- secondaire
  - o suivi médical pour détecter la sensibilisation allergique aux allergènes spécifiques au lieu de travail
  - o suivi médical pour détecter l'apparition de symptômes de rhinite ou respiratoires au travail
  - o suivi médical pour détecter l'apparition d'hyperréactivité bronchique
- référence au médecin de famille ou à un spécialiste pour investigation de la rhinite /de l'asthme afin de prévenir la progression de la maladie s'il y a lieu.
- référence à un spécialiste (ORL ou pneumologue) pour investigation de la rhinite professionnelle /de l'asthme professionnel dans un centre d'investigation spécialisé.



## 9 RÉFÉRENCES

- (1) Sly R. Mortality from Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:421-34.
- (2) Buist A, Vollmer W. Reflections on the rise in asthma morbidity and mortality. *JAMA* 1990;190:1719-20.
- (3) Sears M. Increasing asthma mortality: Fact or artifact? *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:957-60.
- (4) Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Environ Health Perspect* 1995 Sep;103 Suppl 6:249-52.
- (5) Bernstein I, Chan-Yeung M, Malo J, Bernstein D. *Asthma in the Workplace*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc.; 1999.
- (6) 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.
- (7) Gordon S, Newman-Taylor AJ. Animal, Insect and Shellfish Allergy. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editors. *Asthma in the Workplace*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 399-524.
- (8) Vandenas O, Charous BL, Tarlo S. Latex Allergy. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editors. *Asthma in the Workplace*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 425-44.
- (9) Heederik D, Newman-Taylor AJ. Occupational Asthma in the Baking Industry. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo J.L., Bernstein DI, editors. *Asthma in the Wokplace*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 377-98.
- (10) Cullinan P, Cook A, Gordon S, Nieuwenhuijsen MJ, Tee RD, Venables KM, et al. Allergen exposure, atopy and smoking as determinants of allergy to rats in a cohort of laboratory employees. *Eur Respir J* 1999 May;13(5):1139-43.
- (11) Renstrom A, Malmberg P, Larsson K, Larsson P, Sundblad B-M. Allergic sensitization is associated with increased bronchial responsiveness: a prospective study of allergy to laboratory animals. *Eur Respir J* 1995;8:1514-9.
- (12) Fuortes LJ, Weih L, Pomrehn P, Thorne PS, Jones M, Burmeister L, et al. Prospective epidemiologic evaluation of laboratory animal allergy among university employees. *Am J Ind Med* 1997 Dec;32(6):665-9.

- (13) Sjostedt L, Willers S, Orbaek P, Wollmer P. A seven-year follow-up study of lung function and methacholine responsiveness in sensitized and non-sensitized workers handling laboratory animals. *J Occup Environ Med* 1998;40(2):-118.
- (14) Herxheimer H. The skin sensitivity to flour of bakers' apprentices. *Acta Allergol* 1973;28:42-9.
- (15) De Zotti R, Bovenzi M. Prospective study of work related respiratory symptoms in trainee bakers. *Occup Environ Med* 2000 Jan;57(1):58-61.
- (16) Cullinan P, Cook A, Nieuwenhuijsen MJ, Sandiford C, Tee RD, Venables KM, 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 Mar;45(2):97-103.
- (17) Walusiak J, Hanke W, Gorski P, Palczynski C. Respiratory allergy in apprentice bakers: do occupational allergies follow the allergic march? *Allergy* 2004 Apr;59(4):442-50
- (18) Sussman GL, Liss GM, Deal K, Brown S, Cividino M, Siu S, et al. Incidence of latex sensitization among latex glove users. *J Allergy Clin Immunol* 1998 Feb;101(2 Pt 1):171-8.
- (19) 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. *J Allergy Clin Immunol* 1992 Dec;90(6 Pt 1):937-44.
- (20) Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003 Aug;58(8):691-706.
- (21) Vandenplas O, Dargent F, Auverdin JJ, Boulanger J, Bossiroy JM, Roosels D, et al. Occupational asthma due to gas metal arc welding on mild steel. *Thorax* 1995 May;50(5):587-8.
- (22) Musk AW, Venables KM, Crook B, Nunn AJ, Hawkins R, Crook GD, et al. Respiratory symptoms, lung function, and sensitisation to flour in a British bakery. *Br J Ind Med* 1989 Sep;46(9):636-42.
- (23) Baur X, Huber H, Degens PO, Allmers H, Ammon J. Relation between occupational asthma case history, bronchial methacholine challenge, and specific challenge test in patients with suspected occupational asthma. *Am J Ind Med* 1998;33(2):114-22.
- (24) Heederik D, Venables KM, Malmberg P, Hollander A, Karlsson AS, Renstrom A, et al. Exposure-response relationships for work-related sensitization in workers exposed to rat urinary allergens: results from a pooled study. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Apr;103(4):678-84.

- (25) Nieuwenhuijsen MJ, Putcha V, Gordon S, Heederik D, Venables KM, Cullinan P, et al. Exposure-response relations among laboratory animal workers exposed to rats. *Occup Environ Med* 2003 Feb;60(2):104-8.
- (26) Venables KM, Topping MD, Nunn AJ, Howe W, Newman Taylor AJ. Immunologic and functional consequences of chemical (tetrachlorophthalic anhydride)-induced asthma after four years of avoidance of exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1987 Aug;80(2):212-8.
- (27) Venables KM, Upton JL, Hawkins ER, Tee RD, Longbottom JL, Newman Taylor AJ. Smoking, atopy, and laboratory animal allergy. *Br J Ind Med* 1988 Oct;45(10):667-71.
- (28) Gautrin D, Infante-Rivard C, Dao TV, Magnan-Larose M, Desjardins D, Malo JL. Specific IgE-dependent sensitization, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in apprentices starting exposure to protein-derived agents. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Jun;155(6):1841-7.
- (29) Monso E, Malo JL, Infante-Rivard C, Ghezze H, Magnan M, L'Archeveque J, et al. Individual characteristics and quitting in apprentices exposed to high-molecular-weight agents. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 May;161(5):1508-12.
- (30) 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.
- (31) Gautrin D, Ghezze H, Infante-Rivard C, Malo JL. Host determinants for the development of allergy in apprentices exposed to laboratory animals. *Eur Respir J* 2002 Jan;19(1):96-103.
- (32) Gautrin D, Ghezze H, Infante-Rivard C, Malo JL. Natural history of sensitization, symptoms and occupational diseases in apprentices exposed to laboratory animals. *Eur Respir J* 2001 May;17(5):904-8.
- (33) Gautrin D, Infante-Rivard C, Ghezze 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.
- (34) Rodier F, Gautrin D, Ghezze H, Malo JL. Incidence of occupational rhinoconjunctivitis and risk factors in animal-health apprentices. *J Allergy Clin Immunol* 2003 Dec;112(6):1105-11.
- (35) Archambault S, Malo JL, Infante-Rivard C, Ghezze 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.

- (36) Gautrin D, Ghezze H, Infante-Rivard C, Malo JL. Incidence and host determinants of work-related rhinoconjunctivitis in apprentice pastry-makers. *Allergy* 2002 Oct;57(10):913-8.
- (37) Pepys J. Types of allergic reaction. *Clin Allergy* 1973 Dec;3 Suppl:491-509.
- (38) Burney PG, Laitinen LA, Perdrizet S, Huckauf H, Tattersfield AE, Chinn S, et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J* 1989 Nov;2(10):940-5.
- (39) Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994 May;7(5):954-60.
- (40) Vandenplas O, Binard-Van Cangh F, Brumagne A, Caroyer JM, Thimpont J, Sohy C, et al. Occupational asthma in symptomatic workers exposed to natural rubber latex: evaluation of diagnostic procedures. *J Allergy Clin Immunol* 2001 Mar;107(3):542-7.
- (41) Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993 Mar;16:53-83.
- (42) Troyanov S, Malo JL, Cartier A, Gautrin D. Frequency and determinants of exaggerated bronchoconstriction during shortened methacholine challenge tests in epidemiological and clinical set-ups. *Eur Respir J* 2000 Jul;16(1):9-14.
- (43) Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983 Jun;127(6):725-34.
- (44) Malo JL, Pineau L, Cartier A, Martin RR. Reference values of the provocative concentrations of methacholine that cause 6% and 20% changes in forced expiratory volume in one second in a normal population. *Am Rev Respir Dis* 1983 Jul;128(1):8-11.
- (45) Cockcroft DW, Ruffin RE, Frith PA, Cartier A, Juniper EF, Dolovich J, et al. Determinants of allergen-induced asthma: dose of allergen, circulating IgE antibody concentration, and bronchial responsiveness to inhaled histamine. *Am Rev Respir Dis* 1979 Nov;120(5):1053-8.
- (46) Maghni K, Lemiere C, Ghezze H, Yuquan W, Malo JL. Airway inflammation after cessation of exposure to agents causing occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 Feb 1;169(3):367-72.



## LISTE DES PUBLICATIONS

1. Gautrin D, J-L Malo, C Infante-Rivard, H Ghezso.

Développement de l'allergie professionnelle: Suivi de l'apprentissage à l'exercice du métier en santé animale, pâtisserie et hygiène dentaire : Résultats préliminaires.

Réunion annuelle conjointe APPQ et RSR du FRSQ, Montréal, novembre 2004.

Can Respir J. 2005; 12(2): A22.

**MRC MT-12256, CIHR MOP-53118, IRSST**

2. Denyse Gautrin, PhD <sup>1</sup>, Claire Infante-Rivard, MD, PhD <sup>2</sup>, Heberto Ghezso, PhD <sup>1</sup> and Jean-Luc Malo, MD.

Incidence and persistence of specific immunological sensitization : Long-term follow-up of a cohort of apprentices.

Eur Respir Society Annual Congress, Copenhagen, September 2005.

Eur Respir J, 2005; 34s. présenté lors d'un session 'Poster Discussion'.

**MRC MT-12256, CIHR MOP-53118, IRSST**

3. Gautrin D, J-L Malo, C Infante-Rivard, H Ghezso.

**Incidence and Persistence of Specific Immunological Sensitization : Long-term Follow-up of a Cohort of Apprentices.**

Réunion annuelle conjointe APPQ et RSR du FRSQ, Montréal, novembre 2005.

Can Respir J. 2006.

MRC MT-12256, CIHR MOP-53118, IRSST