



HAL
open science

Pollution de l'air intérieur et santé respiratoire : prise en compte de la multi-pollution

Cécile Billionnet

► **To cite this version:**

Cécile Billionnet. Pollution de l'air intérieur et santé respiratoire : prise en compte de la multi-pollution. Santé publique et épidémiologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2012. Français. NNT : 2012PAO66144 . tel-00827664

HAL Id: tel-00827664

<https://theses.hal.science/tel-00827664>

Submitted on 29 May 2013

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

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

THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité
Épidémiologie

Ecole doctorale
ED 393 : Santé Publique et Sciences de l'Information Biomédicale

Présentée par
Cécile Billionnet

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse :

**Pollution de l'air intérieur et santé respiratoire :
Prise en compte de la multi-pollution**

Soutenue le 28 Juin 2012

Devant le jury composé de :

Mme. Isabella Annesi-Maesano	Directrice de thèse
Mme Isabelle Momas	Rapporteur
M. Gilbert Saporta	Rapporteur
M. Michel Aubier	Examineur
M. William Dab	Examineur
M. Mounir Mesbah	Examineur

Thèse réalisée dans l'unité INSERM UMR-S 707 : Epidémiologie, Systèmes d'information, Modélisation" au sein de l'équipe EPAR "Epidémiologie des maladies Allergiques et Respiratoires".

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier très chaleureusement ma directrice de thèse, Isabella Annesi-Maesano, de m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse. Je la remercie pour son encadrement et son soutien ainsi que pour la confiance qu'elle m'a accordée.

Je tiens également à exprimer ma gratitude à Michel Aubier, William Dab, Mounir Mesbah, Isabelle Momas et Gilbert Saporta d'avoir bien voulu me donner de leur temps pour faire partie de ce jury. Je suis reconnaissante à l'égard d'Isabelle Momas et de Gilbert Saporta d'avoir accepté de juger mon travail de thèse en étant rapporteurs.

Je remercie Guy Thomas, directeur de l'unité 707 (Epidémiologie, Système d'Information et Modélisation), pour m'avoir accueillie dans sa structure.

Je remercie Duane Sherrill pour m'avoir reçue deux fois à l'Université d'Arizona. Je le remercie pour ses conseils en statistiques, pour avoir relu mes articles et pour m'avoir donné l'opportunité d'échanger avec les chercheurs de son département et de leur présenter mes travaux.

Je tiens à remercier l'ensemble des protagonistes de la campagne logements de l'Observatoire de la Qualité de l'air Intérieur (OQAI) pour leur collaboration. Je remercie aussi tous les intervenants de l'étude HESE (Health Effects of School Environnement) et de l'étude Saurd'ar.

Je remercie également mes collègues de l'unité 707, anciens et actuels, qui ont permis une atmosphère de travail très agréable. Un grand merci à Antoine, Camille, Cinira, David, Franck, Julie, Kokuvi, Malek, Marion, Noëlla, Nour, Sarah, Solenne, Wideline et toute l'équipe EPAR, pour leur soutien et les très bons moments que j'ai passés à leurs côtés. Ces années de thèse m'ont permis de faire de très belles rencontres.

A mon compagnon Xavier, des milliers de merci pour son aide précieuse, pour sa compréhension et sa patience, pour ses nombreux encouragements et pour toutes ses petites attentions quotidiennes. J'espère pouvoir en faire autant pour toi dans quelques mois, mais tu as mis la barre très très haute!

Un grand merci à ma famille d'avoir toujours été là pour moi. En particulier à mes parents d'avoir toujours été présents, de m'avoir encouragée et de m'avoir toujours soutenue dans les choix que j'ai pu faire, à ma sœur Violette, mon frère Hugo et mon beau-frère Julien pour leurs encouragements et leur soutien. Merci aussi à mon neveu Ulysse, fraîchement arrivé, pour sa frimousse de filou et ses sourires ravageurs. Merci à mon cousin Christophe pour nos discussions qui m'ont encouragée. Merci aussi à mes grands-parents pour leurs encouragements et aussi à mes tantes, mes oncles, mes cousines et mes cousins.

Un très grand merci aussi à tous mes amis et amies qui m'ont soutenue et encouragée.

J'exprime aussi toute ma reconnaissance à mon équipe de « relecteurs », composée de Xavier et de mes parents.

Résumé

Nous avons cherché à étudier les effets de l'exposition à de multiples polluants de l'air intérieur sur la santé allergique et respiratoire. Les éléments à considérer pour étudier ce phénomène étaient, d'une part, les corrélations entre polluants et d'autre part leurs effets potentiellement additifs et synergiques. Nous avons utilisé en particulier des constructions de scores de pollution et des techniques de classification afin d'évaluer les effets combinés des polluants. Ces choix faisaient suite à une revue sur les méthodes statistiques qui pouvaient prendre en compte le phénomène de la multi-pollution.

Pour étudier les effets de la multi-pollution sur la population générale, nous avons principalement utilisé les données de la campagne logements de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur où l'asthme et la bronchite ont été considérés. Nous avons aussi réalisé des analyses sur les données des études HESE et Saud'ar menées chez les enfants en considérant leurs symptômes respiratoires et leur fonction respiratoire.

Les analyses réalisées chez les adultes nous ont permis de montrer que les prévalences des symptômes allergiques et respiratoires étaient plus élevées dans les logements les plus multi-pollués, notamment par les composés organiques volatils (COV). En particulier, les effets sanitaires des COV étaient plus importants lorsque dans le logement il y avait aussi des allergènes d'animaux en excès. Nous avons notamment mis en cause les hydrocarbures aliphatiques et les hydrocarbures halogénés, très peu étudiés dans la littérature. Nos résultats suggèrent aussi l'implication de certaines caractéristiques du logement, comme la présence d'appareils de cuisson ou de chauffage au gaz, et la mauvaise aération du logement.

Les analyses menées chez les enfants ont montré qu'il était difficile de séparer les effets des différents polluants. Cependant, nous avons montré qu'une mauvaise qualité d'air dans les écoles était associée à une augmentation du risque de symptômes respiratoires. Les salles de classes les plus multi-polluées étaient celles qui étaient les moins bien ventilées. Des analyses prenant en compte l'exposition totale à la pollution ont mis en cause des effets combinés des polluants physico-chimique sur la santé respiratoire des enfants. En particulier, les PM10 avaient un poids important dans l'effet combiné des polluants sur la fonction respiratoire dans l'échantillon considéré. Enfin, l'effet de l'exposition à la pollution chimique était augmenté en présence de moisissures dans le logement.

Au total, la prise en compte de la pollution multiple a permis de mettre en avant l'effet délétère de certains polluants combinés à d'autres substances, alors que leurs effets isolés n'étaient pas détectés. Nos études ont montré que des associations étaient observées à des concentrations plus faibles que celles observées dans les études toxicologiques, impliquant les effets additifs et synergiques entre les polluants. Nos résultats ont aussi apporté des pistes de réflexion sur les voies d'action des polluants chimiques de l'air intérieur sur la santé respiratoire, et notamment leurs effets synergiques avec les allergènes.

En conclusion, nos résultats ont mis en évidence des effets combinés entre des polluants variés sur la santé allergique et respiratoire des adultes et des enfants et ont souligné la nécessité de mener des études supplémentaires sur ce sujet.

Mots clés : Pollution intérieure, santé respiratoire, multi-pollution, effet synergique, composés organiques volatils, allergènes.

Abstract

We studied the effects of exposure to multiple indoor air pollutants on allergic and respiratory health. The elements to consider for studying this phenomenon were, on one hand, the correlations between pollutants and, on the other hand, their potentially additive and synergistic effects. We used especially scores of pollution and classification methods to assess the combined effects of pollutants. These choices followed a review of statistical methods that could take into account the phenomenon of multi-pollution.

To study the effect of multi-pollution in the general population, we mainly used the data from the national dwelling campaign carried out by the Indoor Air Quality Observatory (OQAI), where asthma and bronchitis were considered. We also performed analyzes on HESE and Saud'ar studies conducted in children, where respiratory symptoms and lung function were considered.

The analyses conducted in adults have shown that the prevalence of allergic and respiratory symptoms was higher in the dwellings highly polluted by many volatile organic compounds (VOCs). The observed health effects of VOCs were higher when the dwelling was also polluted by pet allergens. In particular, aliphatic and halogenated hydrocarbons were implicated while only few studies in the literature have studied their health effect. Our results also suggest the role of some dwelling characteristics, such as the presence of gas cooking or gas heating and a poor ventilation.

The analyses conducted in children have shown the difficulty to separate the effects of pollutants. However, we showed that poor air quality in schools was associated with an increased risk of respiratory symptoms. Most of the multi-polluted schools were the least ventilated ones. Some analyses on the total exposure to air pollution have implicated the combined effects of physico-chemical pollutants on respiratory health of children. Especially, PM10 had an important weight in the combined effect of pollutants on lung function. Finally, the effect of exposure to chemical pollution was increased in the presence of mold in the dwelling.

The study of multi-pollution allowed to highlight the deleterious effect of some pollutants combined with other substances, although their individual effects were not detected. Our studies showed that associations were observed at concentrations lower than those observed in toxicological studies, involving the additive and synergistic effects between pollutants. Our results also provided some elements about the mechanism of action of indoor chemical pollutants on respiratory health, including their synergistic effects with allergens.

In conclusion, our results showed combined effects between various pollutants on the respiratory health of adults and children and highlighted the need for additional studies on this topic.

Keywords: Indoor pollution, respiratory health, multi-pollution, synergistic effect, volatile organic compounds, allergens.

Valorisation des travaux de thèse

Articles publiés

C. Billionnet, E. Gay, S. Kirchner, B. Leynaert, I. Annesi-Maesano. Quantitative assessments of indoor air pollution and respiratory health in a population-base sample of French dwellings. *Environmental Research* 2011 Apr; 111(3):425-34.

C. Billionnet, D. Sherrill, I. Annesi-Maesano. Estimating the health effects of exposure to multi-pollutant mixture. *Annals of Epidemiology*. 2012 Feb; 22(2):126-41.

I. Annesi-Maesano, M. Bentayeb, N. Baiz **C. Billionnet**, S. Rive. L'année 2010 en pneumologie. *Épidémiologie des maladies respiratoires. Rev Mal Respir Actualité*. 2011; 3(6) : 11-21.

I. Annesi-Maesano, M. Bentayeb, **C. Billionnet**, M. Hulin. L'année 2009 en pneumologie. *Épidémiologie des maladies respiratoires. Rev Mal Respir*. 2010 ; 2(S1):21-29.

Articles soumis ou à soumettre (et insérés dans le manuscrit)

C. Billionnet, S. Kirchner, I. Annesi-Maesano. Respiratory effects of exposure to multi-VOCs mixture modulated by aeroallergens. *JACI* (soumis)

C. Billionnet, S. Kirchner, C. Mandin, I. Annesi-Maesano. Interaction among indoor air pollution sources at home and respiratory symptoms.

M Bentayeb, **C Billionnet**, M Derbez, S Kirchner, I Annesi-Maesano. Higher prevalence of breathlessness in elderly exposed to indoor aldehydes and VOCs in a representative sample of French dwellings. *EHP* (Soumis).

Communications, Posters

C. Billionnet, D. Sherrill, I. Annesi-Maesano. Méthodes statistiques pour évaluer l'association entre multi-pollution et santé. DIM SENT. Versailles. Novembre 2009.

C. Billionnet, D. Sherrill, S. Kirchner, I. Annesi-Maesano. Combined effect of volatile organic compounds on respiratory health. ERS Congress. Barcelona. September 2010.

C. Billionnet, D. Sherrill, S. Kirchner, I. Annesi-Maesano. Combined effect of volatile organic compounds on respiratory health. AHSC 2010. Frontiers in Biomedical Research, University of Arizona, October 2010.

C. Billionnet, D. Sherrill, S. Kirchner, I. Annesi-Maesano. Combined effect of volatile organic compounds on respiratory health and interaction with allergens. EAACI Congress. Geneva. June 2012.

Abréviations

ACP/PCA	Analyse en composante principale
AFSSET	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
BPCO/COPD	Bronchopneumopathie chronique obstructive
BTEX	Benzène, Toluène, Ethylbenzène, Xylènes
Can f1	Canis Familiaris 1 (Allergènes du chien)
CO	Monoxyde de carbone
CO₂	Dioxyde de carbone
COVm/MVOC	Composés Organiques Volatils microbiens
COV/VOCs	Composés Organiques Volatils
CSTB	Centre Scientifique et Technique du Bâtiment
Derf 1/Derp 1	Dermatophagoides <i>farinae</i> 1/ Dermatophagoides <i>pteronysinus</i> 1 (acariens)
ECRHS	European Community Respiratory Health Survey
ET/SD	Ecart-type
ETS	Environmental Tobacco Smoke
FeNO	Monoxyde d'azote exhalé
Fel d1	Allergènes du chat
HESE	Health Effects of School Environment
GEE	Generalized Estimating Equation (Equations estimées généralisées)
IC/CI	Intervalle de confiance
IgE	Immunoglobulines E
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
NO	Monoxyde d'azote
NO₂	Dioxyde d'azote
NO_x	Oxydes d'azote
O₃	Ozone
OMS/WHO	Organisation Mondiale de la Santé
OQAI	Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur
OR	Odds Ratio
pH de l'EBC	pH du condensat de l'air exhalé
PM	Particulate matter
PM₁₀	Particules d'un diamètre inférieur à 10 µm
PM_{2.5}	Particules d'un diamètre inférieur à 2.5 µm
QAI	Qualité de l'Air Intérieur
SCHER	European Commission Scientific Committee on Health and Environmental Risks
VEMS/FEV1	Volume expiratoire maximum seconde
VIF	Variance Inflation Factor

Sommaire

Résumé.....	4
Abstract	5
Valorisation des travaux de thèse	6
Abréviations	7
Sommaire	8
1 INTRODUCTION	11
1.1 Pollution de l'air intérieur et santé allergique et respiratoire	11
1.1.1 Le contexte	11
1.1.2 Les sources de pollution de l'air intérieur, les polluants et les effets allergiques et respiratoires	12
1.2 La nécessité de passer d'une approche uni-polluant à une approche multi-polluants dans l'analyse des effets de la pollution sur la santé	15
1.2.1 Les corrélations entre polluants	15
1.2.2 Les effets additifs et synergiques des polluants.....	16
1.3 Objectifs de la thèse	18
2 METHODOLOGIE POUR L'ESTIMATION DES EFFETS DE L'EXPOSITION A DE MULTIPLES POLLUANTS SUR LA SANTE.....	18
2.1 Estimation des effets de l'exposition à de multiples polluants sur la santé	18
2.1.1 Présentation de l'article 1	18
2.1.2 Article 1. Estimating the health effects of exposure to multi-pollutant mixture.....	20
2.1.3 Méthodes complémentaires	36
3 POPULATIONS ET METHODES	36
3.1 Présentation des études.....	36
3.1.1 La campagne nationale logements de OQAI	36
3.1.2 L'étude HESE.....	37
3.1.3 L'étude SAUD'AR	38
3.2 Méthodes retenues dans nos analyses pour l'étude de la multi-pollution	39
3.3 Des données hiérarchiques ou longitudinales	39
4 POLLUTION DE L'AIR INTERIEUR ET SANTE ALLERGIQUE ET RESPIRATOIRE	41
4.1 Composés Organiques Volatils et santé allergique et respiratoire	41

4.1.1	Présentation des articles 2 et 3	41
4.1.2	Article 2. Quantitative assessments of indoor air pollution and respiratory health in a population-based sample of French dwellings.....	45
4.1.3	Article 3. Respiratory effects of home exposure to multi-VOCs mixture modulated by aeroallergens.....	55
4.1.4	Résultats complémentaires.....	73
4.1.5	De la concentration à l'exposition.....	76
4.2	Les sources de pollution de l'air intérieur et la santé allergique et respiratoire	79
4.2.1	Présentation de l'article 4	79
4.2.2	Article 4. Interaction among indoor air pollution sources at home and respiratory symptoms.....	82
4.2.3	Complément méthodologique : la régression logique.....	94
5	DES POPULATIONS A RISQUE	95
5.1	L'effet de la pollution atmosphérique chez les enfants.....	95
5.1.1	Pollution dans les écoles et symptômes respiratoires.....	96
5.1.2	Exposition totale à la pollution de l'air et mesures objectives de santé respiratoire .	107
5.2	L'effet de la pollution atmosphérique dans les logements chez les personnes âgées	118
5.2.1	Introduction.....	118
5.2.2	Méthodes	118
5.2.3	Résultats.....	119
5.2.4	Discussion.....	122
6	DISCUSSION GENERALE	123
6.1	Méthodologie.....	123
6.2	Polluants et sources de pollution mis en cause	126
6.3	L'effet de l'exposition multiple à la pollution de l'air	128
6.4	Mécanismes d'action.....	130
6.4.1	Données toxicologiques	130
6.4.2	Hypothèses suites à nos études	130
6.5	Populations à risque.....	132
6.6	Des mesures approchées de l'exposition.....	133
6.7	Prise en compte des autres facteurs de risque.....	135
6.8	Conclusion générale	135

ANNEXES.....	138
ANNEXE 1 : Questionnaire de santé respiratoire OQAI	138
ANNEXE 2: Questionnaire de santé respiratoire HESE.....	140
ANNEXE 3: Typologie de logements de l'OQAI: cartographie.....	145
ANNEXE 4: Effets de la pollution de l'air à l'intérieur des domiciles sur la santé respiratoire des personnes âgées.....	147
BIBLIOGRAPHIE.....	163
Bibliographie du manuscrit	163
Bibliographie des articles publiés.....	171

1 INTRODUCTION

1.1 Pollution de l'air intérieur et santé allergique et respiratoire

1.1.1 Le contexte

Au cours des dernières décennies, plus de 100 000 nouveaux composés chimiques ont été introduits dans l'environnement intérieur et extérieur. Un nombre croissant d'études suggèrent qu'ils affectent la santé de l'homme, et en particulier sa santé respiratoire (135). L'environnement intérieur retient particulièrement l'attention des scientifiques motivés par le fait que les gens passent jusqu'à 90% de leur temps à l'intérieur (138) et plus particulièrement dans leur logement (119). D'après l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) (100), les Français passeraient en moyenne 16 heures par jour dans leur logement. De nombreux polluants, provenant d'une multitude de sources, ont été retrouvés dans cet environnement et à des concentrations parfois supérieures à celles de l'extérieur des locaux (9). L'environnement intérieur est affecté par l'augmentation des coûts de l'énergie, depuis la crise pétrolière des années 70, qui a généré une demande d'amélioration de l'isolation des bâtiments et une diminution de l'aération afin de limiter les pertes de chaleur (54). Un tel confinement a conduit à une dégradation de la qualité de l'air intérieur. Dans le même temps, des technologies et des matériaux de construction se développent, permettant des constructions rapides, apportant des avantages techniques et économiques évidents, mais participant également à l'émission de nombreux polluants nouveaux dans l'air intérieur (100). Une évolution similaire concerne le mobilier et les articles de consommation courante. En parallèle, la prévalence des maladies respiratoires chroniques a augmenté à travers le monde ces 40 dernières années (6, 26, 38, 113), bien qu'un plateau ait été observé pour l'asthme dans les pays où un pourcentage élevé d'individus souffrait déjà de cette pathologie (82, 106, 141). Cette augmentation est supposée être multifactorielle et résulte d'interactions complexes entre prédisposition génétique et facteurs environnementaux. Selon les estimations récentes de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2007), 300 millions d'individus sont asthmatiques¹, 210 millions ont une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)² tandis que des millions d'autres souffrent de rhinite allergique³ ou

1 L'**asthme** est défini comme une pathologie inflammatoire chronique des voies aériennes inférieures. Cette inflammation associée à une hyperréactivité bronchique peut conduire à des épisodes récurrents de sifflements, essoufflements, oppression thoracique et toux, particulièrement la nuit et/ou au petit matin. Ces symptômes accompagnent habituellement une limitation du flux aérien généralisée mais variable qui est, au moins en partie, réversible soit spontanément, soit par action thérapeutique.

2 La **BPCO** (broncho-pneumopathie chronique obstructive) est une maladie respiratoire chronique. Au plan pulmonaire, elle est caractérisée par une limitation incomplètement réversible des débits dans les voies aériennes. Cette limitation de débit est habituellement progressive et associée à une réponse inflammatoire anormale des poumons exposés à des gaz et des

d'autres pathologies respiratoires (<http://www.who.int/respiratory/fr/index.html>). Dans les pays en voie de développement, une source de pollution intérieure majeure provient des combustibles ménagers solides utilisés pour faire la cuisine ou chauffer les habitations. La biomasse serait responsable de la mort prématurée de près de 2 millions de personnes par an (134). Dans la suite de ce manuscrit nous nous intéresserons uniquement à la pollution intérieure rencontrée dans les pays industrialisés, où ce sont d'autres sources de pollution qui sont incriminées. D'après l'INSERM, l'ensemble des maladies allergiques (i.e. l'asthme, la rhinite, la conjonctivite, les allergies alimentaires) concerne 25 à 30 % de la population française et la bronchite chronique 7% (<http://www.inserm.fr/>). Bien que le terrain atopique, le terrain génétique et le tabagisme soient des facteurs causaux majeurs de ces pathologies, la pollution de l'air joue aussi un rôle clef, en particulier dans l'aggravation de ces pathologies et dans le déclenchement des symptômes associés (135). De plus, des données récentes impliquent la pollution atmosphérique dans le développement de l'asthme (77). Le coût des effets d'une mauvaise qualité de l'air intérieur en France, calculés selon les indicateurs globaux de détriment sanitaire utilisés par l'OMS, sont aujourd'hui estimés entre 12,8 et 38,4 milliards d'euros par an (100).

1.1.2 Les sources de pollution de l'air intérieur, les polluants et les effets allergiques et respiratoires

Les sources potentielles de pollution de l'air intérieur sont nombreuses. Elles comprennent les animaux domestiques, les taches d'humidité, les matériaux de construction et d'équipement, les produits de nettoyage, la fumée de tabac, les bio-contaminants, les procédés de combustion engendrés par la cuisson d'aliments, le chauffage et la production d'eau chaude sanitaire (130). La pollution de l'air extérieur peut aussi contribuer à la qualité de l'air à l'intérieur des habitations, en particulier dans les habitations très ventilées ou les habitations à proximité de sources de pollution (www.who.int/phe/health_topics/outdoorair). Les chercheurs ont d'abord mis en avant des associations entre les symptômes respiratoires et les sources de pollution de l'air intérieur faute de disposer des concentrations objectives des polluants. Une augmentation du risque de symptômes respiratoires a ainsi été associée à la présence de sources de pollution physico-chimique, telles que

particules toxiques. Les symptômes les plus courants sont l'essoufflement, des expectorations anormales et une toux chronique.

3 La **rhinite allergique** est une inflammation du revêtement intérieur du nez causée par un allergène et associée à une conjonctivite. Elle peut être chronique, récurrente ou saisonnière.

l'exposition au tabagisme passif (8, 25, 35, 101), l'emploi de produits d'entretien (57, 117) ou d'appareils à gaz (49, 67, 104), la réalisation de travaux récents au domicile (34, 40, 63) ou l'exposition aux produits issus de la combustion (13). De même, l'asthme et la rhinite allergique ont été reliés à la présence d'allergènes au domicile (81). Les chercheurs ont ensuite pu analyser l'association entre symptômes respiratoires et mesures directes des polluants (18, 97). Les premiers polluants intérieurs associés à des effets respiratoires étaient les allergènes de la poussière, le dioxyde d'azote (NO₂) et les particules fines (18); plus récemment, les composés organiques volatils (COV) (7, 16, 111) ont été incriminés. Le tableau 1 synthétise les différents polluants retrouvés dans l'air intérieur, leurs sources et leurs effets potentiels sur la santé allergique et respiratoire.

Tableau 1. Polluants de l'air intérieur, sources principales et effets sur la santé allergique et respiratoire

Polluants	Sources extérieures principales	Sources intérieures principales	Effets allergiques et respiratoires principaux
Allergènes	Pollens	Humidité (acariens, blattes), literie et ameublement en tissus (acariens), présence d'animaux domestiques	Réactions allergiques (asthme, rhinite)
Moisissures		Humidité	Réactions allergiques, irritation des muqueuses, pneumopathies d'hypersensibilité
Bactéries		Humidité, manque d'hygiène, présence d'animaux domestiques	Hyperréactivité bronchique, exacerbations de l'asthme
Particules	Poussières naturelles, pollens, particules fines des gaz d'échappement automobiles	Tabagisme, cuisson des aliments, utilisation des appareils de chauffage et de combustion, utilisation d'aérosols, ménage, bricolage, certains matériaux de construction	Hyperréactivité bronchique, exacerbations de l'asthme, amplification de la réponse allergique Cancer broncho-pulmonaire
NO_x	Production de NO ₂ à partir de l'oxydation de NO dans l'air Foyers industriels, Trafic automobile	Utilisation d'appareils au gaz (cuisinières, chaudières, chauffe-eau, poêles à pétrole)	Effets respiratoires (irritation du nez, des yeux et de la gorge, altération de la fonction respiratoire, ...)
CO	Gaz d'échappement de moteurs de voiture	Utilisation d'appareils de combustion non ou mal raccordés à un conduit d'évacuation, fonctionnant dans de mauvaises conditions d'aération, mal entretenus ou mal utilisés, fuites de conduits d'évacuation de gaz, fumée de cigarette	
COV (dont aldéhydes)	Trafic routier, industries	Tabagisme, utilisation de bougies, bâtonnets d'encens, cheminées à foyer ouvert, cuisinière à gaz, poêles à pétrole. Utilisation d'aérosols, désodorisants, parfum d'intérieur, produits de bricolage, insecticides, meubles (panneaux de bois brut, panneaux de particules), revêtements muraux (peinture), revêtements de sol (parquets, linoléum, sols PVC), plafond, produits de mise en œuvre et de finition (solvants, cires, colles, vernis à bois)	Irritation du nez et de la gorge, amplification de la réponse allergique Cancer du nasopharynx et des fosses nasales, cancer du poumon
O₃	Production d'ozone (polluant secondaire) à partir de la transformation de polluants (NO ₂ , CO, COVs) sous les effets du rayonnement solaire Production à partir des polluants émis par le trafic routier	Présence de photocopieuses anciennes, imprimantes laser, humidificateurs d'air	Toux, essoufflement, irritation du nez et de la gorge, inflammation des voies respiratoires, altération de la fonction respiratoire, le volume et le débit pulmonaire
Amiante		Isolation endommagée, produits ignifugés, matériaux acoustiques	Cancer du poumon
Radon	Sol	certaines matériaux de construction	Cancer du poumon

NO_x: oxyde d'azote, COV: composés organiques volatils, O₃: ozone, CO: monoxyde de carbone

1.2 La nécessité de passer d'une approche uni-polluant à une approche multi-polluants dans l'analyse des effets de la pollution sur la santé

Les expositions des individus à la pollution de l'air consistent en l'exposition à des mélanges complexes de substances provenant de différentes sources et pouvant contribuer ensemble à des effets délétères. A l'heure actuelle, les risques associés à l'exposition à la pollution de l'air sont essentiellement évalués polluant par polluant. Cela peut s'expliquer, entre autres, par l'absence de bases de données pertinentes - très coûteuses dès lors que l'on souhaite disposer d'un large panel de polluants - par la complexité de l'analyse simultanée de l'effet des polluants et par la difficulté d'interpréter les résultats d'une approche multi-polluants puis de les traduire par des actions politiques.

Ces dernières années, la nécessité d'un passage d'une approche uni-polluant à une approche multi-polluants dans le contrôle de la qualité de l'air a été soulignée par le Comité scientifique sur les risques sanitaires et environnementaux (SCHER)(115). Bien qu'il n'y ait pas encore de consensus clair quant à la manière de mener une approche multi-polluants dans le cadre de l'investigation de la pollution de l'air, la spécification actuelle des modèles de régression qui évaluent les effets sanitaires doit changer. Les effets de la pollution sur la santé sont généralement estimés à partir de modèles de régressions uni-polluant ou comportant pour variables explicatives les expositions à quelques polluants individuels. Nous discutons ci-après les limites de ces modèles, induites par la présence éventuelle de corrélations et d'effets additifs et synergiques entre les polluants.

1.2.1 Les corrélations entre polluants

De fortes corrélations peuvent exister entre les polluants, en particulier du fait que des sources similaires émettent le même ensemble de polluants. Dans l'enquête menée par l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) sur la qualité de l'air dans les logements en France (100), les concentrations en BTEX (benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes) avaient des coefficients de corrélation allant de 0,56 à 0,96. Par conséquent, étudier l'effet sur la santé de chaque BTEX indépendamment peut conduire à des conclusions erronées, en soulignant par exemple une association entre un BTEX et une pathologie respiratoire effectivement due à un second BTEX très corrélé avec le premier. Un modèle multi-polluants semble donc nécessaire pour étudier les effets sanitaires des émissions de BTEX. La même observation peut être faite dans l'environnement extérieur : dans une étude menée en Californie (85) le dioxyde d'azote (NO_2) était corrélé aux

particules d'un diamètre inférieur à 2,5 μm ($\text{PM}_{2,5}$) et aux particules d'un diamètre inférieur à 10 μm (PM_{10}) par des coefficients de 0,83 et 0,73 respectivement. La présence de corrélations élevées peut rendre l'introduction simultanée des différents polluants comme variables explicatives dans un modèle de régression inadéquate. Cela a pour effet de dégrader considérablement la variance des estimations des coefficients de régression de certaines ou de l'ensemble des variables corrélées (131) et d'entraîner des résultats difficilement interprétables comme l'effet protecteur de certains polluants, connus par ailleurs pour être nocifs.

Les conséquences de la corrélation entre polluants sur les estimations de leurs effets peuvent être accentuées en cas d'erreurs de mesure, phénomène courant dans la mesure de l'exposition à la pollution. Dans un modèle multivarié, en cas de corrélation, les erreurs de mesures peuvent affecter les coefficients de régression d'une façon imprévisible, soit en faisant apparaître des associations factices, soit en masquant des associations réelles (53).

En cas de très fortes corrélations entre polluants, il sera très difficile de démêler les effets individuels de chacun des polluants. Le modèle uni-polluant dans les études épidémiologiques garde néanmoins un intérêt, même en cas de corrélation entre polluants, si on interprète le polluant considéré comme un indicateur d'un ensemble de polluants ou d'une source spécifique. Par exemple, le NO_2 a été utilisé comme un marqueur du trafic routier.

1.2.2 Les effets additifs et synergiques des polluants

Une pathologie ou un symptôme associé à la pollution est susceptible d'être causé par plusieurs polluants; la causalité unique attribuable à un seul polluant semble être l'exception plutôt que la règle. On peut donner comme exemple l'exacerbation de l'asthme par la pollution de l'air: des associations statistiquement significatives ont été trouvées avec les allergènes, les moisissures, les particules fines, les composés organiques volatils (COV), les NO_x (oxydes d'azote) et l'ozone (O_3). Ces différentes substances sont susceptibles d'avoir un effet combiné sur la pathologie considérée.

Il est possible que les effets de ces polluants soient additifs, à savoir que l'effet combiné associé à l'ensemble de ces polluants corresponde à la somme des effets de chacun des polluants individuellement. Dans le cas où un effet de seuil⁴ existe (c'est-à-dire que l'effet du polluant existe seulement au-delà d'un certain seuil d'exposition), les modèles uni-polluant sont susceptibles de ne pas détecter d'association entre une pathologie et un polluant lors d'une exposition faible à celui-ci,

⁴ Le seuil de toxicité d'un polluant correspond à la concentration au-delà de laquelle on observe des effets néfastes sur la santé. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) propose des valeurs guides, souvent établies pour des substances prises isolément et ne tenant pas compte des effets additifs, synergiques ou antagonistes dus aux autres polluants, ce qui peut limiter leur efficacité en terme de protection des individus.

tandis que, si le polluant était ajouté à d'autres polluants, une association serait observée. Pour certains polluants, les études toxicologiques mettent en évidence des seuils à partir desquels un effet est observé, ces derniers étant parfois plus élevés que les concentrations habituellement retrouvées dans l'environnement. Par exemple, l'effet irritant des COV n'est montré par les études toxicologiques qu'à de fortes doses (3, 45), alors que des effets sont retrouvés par les études épidémiologiques à des concentrations moindres de certains COV (111), retrouvées dans la vie courante. Cela peut s'expliquer par le fait que le COV considéré est l'indicateur d'un cocktail de polluants de la vie courante.

Il est possible aussi que des interactions existent entre polluants, et plus particulièrement des effets synergiques (l'effet combiné des polluants est supérieur à la somme des effets individuels de chacun des polluants). Une solution pour étudier les effets synergiques est d'introduire un terme d'interaction dans le modèle de régression. Cependant, dès que l'ordre du terme d'interaction est supérieur à 2 (c'est-à-dire que plus de 2 polluants sont considérés), le modèle souffre d'une grande perte de puissance. De plus, les effets de seuil de certains polluants peuvent aboutir à mettre en évidence une interaction factice.

Actuellement, très peu d'études ont analysé les effets d'interactions entre polluants. Dans la littérature, une attention particulière a été portée sur les interactions entre les polluants chimiques de l'air extérieur et les allergènes comme les pollens, à la fois par des études toxicologiques et des études épidémiologiques (27). L'interaction peut avoir lieu avant le contact avec l'individu: les polluants chimiques pourraient modifier entre autres l'antigénicité des allergènes et aussi servir de porteurs aux allergènes. Les interactions peuvent également se produire dans l'organisme de l'individu exposé: la pollution chimique de l'air peut affaiblir la clairance mucociliaire et ainsi faciliter la pénétration des allergènes inhalés dans les cellules du système immunitaire. Enfin, les polluants chimiques peuvent avoir un effet immunologique adjuvant sur la synthèse des IgE chez les individus atopiques. Les interactions entre polluants chimiques et allergènes de l'air intérieur n'ont été que très peu étudiées. Rumchev et al. (112) ont trouvé une interaction entre le toluène et les acariens sur l'asthme chez les jeunes enfants. Les interactions entre plusieurs polluants chimiques n'ont quasiment jamais été analysées par des études épidémiologiques. Un effet synergique entre l'O₃ et d'autres polluants a été montré par des études en laboratoire, sur des êtres humains et des animaux (84).

1.3 Objectifs de la thèse

Face au nombre encore très faible d'études prenant en compte l'exposition à de multiples polluants dans l'étude des effets sur la santé, cette thèse a eu deux objectifs principaux : 1) faire le point sur les problèmes méthodologiques liés à l'étude de la multi-pollution et recenser les méthodes statistiques pouvant en partie prendre en compte ce phénomène; 2) déterminer les effets de l'exposition à la multi-pollution de l'air intérieur sur la santé allergique et respiratoire des individus.

La partie 2 est constituée d'une revue sur la méthodologie pour l'estimation des effets de l'exposition à de multiples polluants sur la santé. La partie 3 présente les méthodes utilisées dans ce manuscrit. Les parties 4 et 5 présentent les études épidémiologiques que nous avons menées, d'une part chez les adultes et d'autre part chez certaines populations plus susceptibles (les enfants et les personnes âgées). La partie 6 est consacrée à une discussion générale des résultats obtenus dans le cadre de ce travail.

2 METHODOLOGIE POUR L'ESTIMATION DES EFFETS DE L'EXPOSITION A DE MULTIPLES POLLUANTS SUR LA SANTE

2.1 Estimation des effets de l'exposition à de multiples polluants sur la santé

Cette section présente une revue de la littérature sur les éléments à prendre en compte dans l'étude des effets de la multi-pollution et sur les méthodes statistiques pouvant être utilisées pour répondre à cette problématique. Cette revue a fait l'objet d'un article publié en anglais. Cette section est composée d'une présentation de l'article suivie de la publication et de résultats complémentaires.

2.1.1 Présentation de l'article 1

Plusieurs publications font état des effets délétères de nombreux polluants sur la santé allergique et respiratoire des enfants et des adultes. La majorité de ces publications a considéré que chaque polluant avait un effet propre et isolé. Or, la réalité est bien différente, les individus étant exposés à plusieurs polluants à la fois. Ainsi, on ne peut pas exclure des effets additifs ou synergiques. Dans l'**article 1**, nous avons dans un premier temps dressé un bilan des problèmes méthodologiques

rencontrés dans l'analyse des effets de la pollution sur la santé. Ensuite, nous avons recensés les méthodes statistiques utilisées – ou envisageables - dans la littérature pour prendre en compte le phénomène de multi-pollution dans l'étude des effets sur la santé. Leurs avantages et inconvénients ont été discutés. Les résultats des différentes études épidémiologiques ont été reportés. Parmi les centaines d'études épidémiologiques retrouvées dans la littérature sur l'association entre pollution de l'air et santé, seules 18 se sont attachées à prendre en compte le phénomène de multi-pollution et à calculer les effets combinés des polluants. Quand le phénomène de multi-pollution a été pris en compte, il s'agissait le plus souvent de construire des scores de pollution. Entre autres, l'espace (le nombre) des polluants était réduit en les groupant par sources ou par propriétés chimiques par différentes méthodes statistiques. Les interactions entre polluants n'ont que très rarement été explorées. Nous avons mis en évidence qu'elles pourraient l'être par le biais d'arbres de régression (19) ou de régression logistique (110, 116). Une grande proportion des études portait sur le lien entre la mortalité et les polluants de l'air extérieur sur des séries de données journalières. Seuls quelques articles ont pris en compte la corrélation entre les polluants de l'air intérieur dans l'étude de leurs effets sur la santé respiratoire. Entre autres, l'analyse en composantes principales a été utilisée sur des mesures objectives de COV (7) et sur les caractéristiques du logement (105). Au total, plusieurs méthodes peuvent être appliquées dans la détermination des effets sanitaires de la multi-pollution. Leur utilisation dépend de la question de recherche, par exemple de la nécessité de quantifier la relation.

Estimating the Health Effects of Exposure to Multi-Pollutant Mixture

CÉCILE BILLIONNET, MSc, DUANE SHERRILL, PhD,
AND ISABELLA ANNESI-MAESANO, PhD, MD, ON BEHALF OF THE GERIE STUDY

PURPOSE: Air pollution constitutes a major public health concern because of its ubiquity and of its potential health impact. Because individuals are exposed to many air pollutants at once that are highly correlated with each other, there is a need to consider the multi-pollutant exposure phenomenon. The characteristics of multiple pollutants that make statistical analysis of health-related effects of air pollution complex include the high correlation between pollutants prevents the use of standard statistical methods, the potential existence of interaction between pollutants, the common measurement errors, the importance of the number of pollutants to consider, and the potential nonlinear relationship between exposure and health.

METHODS: We made a review of statistical methods either used in the literature to study the effect of multiple pollutants or identified as potentially applicable to this problem. We reported the results of investigations that applied such methods.

RESULTS: Eighteen publications have investigated the multi-pollutant effects, 5 on indoor pollution, 10 on outdoor pollution, and 3 on statistical methodology with application on outdoor pollution. Some other publications have only addressed statistical methodology.

CONCLUSIONS: The use of Hierarchical Bayesian approach, dimension reduction methods, clustering, recursive partitioning, and logic regression are some potential methods described. Methods that provide figures for risk assessments should be put forward in public health decisions.

Ann Epidemiol 2012;22:126–141. © 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

KEY WORDS: Air Pollution, Collinearity, Combined Effect, Correlated Pollutants, Multiple Pollutants.

INTRODUCTION

Air pollution constitutes a major public health concern because of its ubiquity and of its potential short-term and/or long-term health impact. Since the London smog episode, several publications have put forward the deleterious effects of many indoor and outdoor air pollutants on individual health of children and adults by considering each at one (single-pollutant approach). Most epidemiologic studies on health effects of air pollution have focused on understanding the effects of criteria air pollutants, ozone (O₃), nitrogen dioxide (NO_x), sulfur dioxide (SO₂), lead, carbon monoxide (CO), and particulate matter (PM), with each considered as having an isolated effect.

Indeed, the real world is different: polluted air contains a complex mixture of particle and gas phase pollutants so that individuals are exposed to many air pollutants at once. Most pollutants are highly correlated to each other, so that an additive or synergic effect cannot be excluded. Consequently, single pollutant models may be difficult to interpret (1). In addition, individuals are exposed to differing amounts of air pollutants depending on the type of emissions. This has led to the need to consider exposure to many air pollutants at once and to develop an appropriate methodology adjusting for these correlations (multi-pollutant approach). This premise has been underlying in 2007 by the Scientific Committee “Health and Environmental Risks” of the European Commission (<http://ec.europa.eu/health>) that strongly encourages the evaluation of the combined effects of indoor air pollutants.

The development of methods estimating the adverse health effects of multiple exposures is thus an important topic to explore. Dominici et al. (2), Mauderly et al. (3) and Vedal and Kaufman. (4) published recently very informative papers in which they address the complexities of multi-pollutant health effects and related methods. Various difficulties exist when multiple exposure effects are assessed; in this paper, we concentrate on only statistical difficulties.

From the INSERM, UMR S 707, EPAR, F-75012, Paris, France (C.B., I.A.-M.); UPMC Univ Paris 6, UMR S 707, EPAR, F-75012, Paris, France (C.B., I.A.-M.); and Mel and Enid Zuckerman College of Public Health, University of Arizona, Tucson, AZ (D.S.).

Address correspondence to: Cécile Billionnet, MSc, UMR S 707 (EPAR), INSERM & UPMC, Department of Epidemiology of Allergic and Respiratory Diseases (EPAR), Paris, France. Tel.: +33 144738437. E-mail: billionnet@u707.jussieu.fr.

This work has been supported by Contract n 2006343 of European DGSANCO.

Received March 25, 2011. Accepted November 15, 2011.

Selected Abbreviations and Acronyms

PM = particulate matter
VOC = volatile organic compounds
OR = odds ratio
VIF = variance inflation factor
DSA = deletion/substitution/addition
BMA = Bayesian model averaging
RP = recursive partitioning
PCA = principal component analysis
SPCA = supervised principal component analysis
PLS = partial least-square
GAM = generalized additive model
PMF = positive matrix factorization

In most of the papers authors have analyzed multiple exposure effects either by fitting a regression with all exposures in the model or use a step-by-step algorithm, such as forward regression or stepwise regression, to produce a reduced model. However, these statistical standard methods, which simultaneously include multiple exposures in a single model but consider their impact independently, can lead to interpretation and estimation errors. That is why, over recent years, multiple pollutants are being investigated as a mixture effect with more complex statistical methods (5–7).

In this paper we address major approaches that can be used to investigate the multi-pollutant issue. After having highlighted the complexities of multi-pollutant assessment that prevent use of standard methods, we identify statistical methods that have been applied in the literature so far. Examples of investigations having applied such methods are reported, which allows assessing the associations between multiple pollutants and health outcomes. We also review other methods that could be adapted for such a study. For each statistical method presented, we examine the cons and pros, as well for the quality of the obtain results related to their ease of interpretation. Note that we focus our paper on methods adaptable for cross-sectional study, under the hypothesis that the concentrations of pollutants are measured at time *t* without any follow-up and targeted air pollution effects.

CONTEXT

High correlation may exist between pollutants. Outdoor traffic-related air pollutants such as NO₂ and PM and indoor volatile organic compounds (VOCs) are strongly correlated each other. McConnell et al. (8) found, in a study from California, correlations of 0.83 and 0.73 for NO₂ with PM_{2.5} and PM₁₀ respectively. In a survey conducted by the French Indoor Air Quality Observatory (9) in which we are investigating health effects of indoor air pollutants (10), Spearman's correlations for BTEX (i.e., benzene,

toluene, ethylbenzene, and xylenes) concentrations in dwellings ranged from 0.56 to 0.96.

The concentration of one VOC is often related to the concentration of the others, with each household component emitting a given set of VOCs. In human beings, exposure to VOCs may result in a spectrum of illnesses ranging from mild, such as irritation, to very severe, such as cancer (11, 12). Health effects of outdoors air pollutants are also well established and include both short-term and long-term effects on morbidity and mortality, overall in the case of cardiorespiratory diseases (13). These effects have been seen at very low levels of exposure in many epidemiological studies. However, studies having identified health effects of air pollutants have considered each compound individually or have simply adjusted in the regression models for other pollutants.

Collinearity, where air pollutants are so highly correlated that it is impossible to come up with reliable estimates of their individual regression coefficients, poses a real problem if the purpose of the study is to estimate the contributions of individual predictors. In our Six Cities Study, the odds ratio (OR) between each health indicators and each air pollutants was obtained with the logistic regression model after adjustment for confounders and the highest correlated air pollutant (14). As a consequence of correlation computations, two 2-pollutants models were applied, including NO₂ and ozone (O₃) for one and SO₂ and PM₁₀ for the other. The study of each VOC independently can lead to wrong conclusions, for example, highlighting an association between a specific VOC and a respiratory pathology actually caused by a second VOC very correlated with the first one.

That is why, in studying the health effects of VOCs, one needs a multivariate model. However, multicollinearity prevents one from using standard methods with several VOC concentrations as predictors in a single regression model. This problem exists for other air pollutants found indoors and outdoors. In addition, interaction between pollutants can occur, and more specifically, synergy. Synergy is defined as occurring if the effect of the combined exposure is greater than the sum of the effects of the two or more individual pollutants of the mixture (15). However, this method holds only when pollutant effects are linear. Considering a “sham combination” of two concentrations of the same pollutant: only pollutants with linear concentration–responses curve would be considered non-interactive, based on the sum of the effect (16). Instead of adding effects, we may add concentrations proportional to their effects. If the curve connecting concentrations of equal effect (isoboles) is linear, the mixture is not synergistic; if the curve is concave, the mixture is synergistic. However, there are several authors who remain skeptical about the general validity of this method when the log dose-effect curves of the individual agents are not parallel (17). Interdependence

of the effects of pollutants may occur by a reaction between pollutants that produce other irritant substances. Another suspected mechanism for interaction in the case of VOCs and allergens is a lowering, due to VOC exposure, of the dose of antigens needed to provoke bronchoconstriction. Rumchev et al. (18) found a significant interaction between toluene and allergens.

In addition, pollutants may interact with climatology factors. Several studies examined if pollutants and temperature interact to affect health (19). For example, Qian et al. (20) found synergistic effects of PM₁₀ and high temperatures on daily nonaccidental, cardiovascular, and cardiopulmonary mortality in Wuhan. Only few interactions between pollutants had been reported by epidemiological studies. However, synergisms between O₃ and other pollutants have been demonstrated in laboratory studies involving humans and animals (15). Some air pollutants can also have a different effect according to individual characteristics like sex, age (21), diagnoses of myocardial infarction or diabetes (22), and regular exercise (23).

Reports in the literature generally include product terms of the potentially interacting pollutants that have been included into a regression model to test for the presence of interaction. However, statistical tests for interaction have low statistical power, especially if interactions among three or more pollutants are suspected (3). If all possible interaction terms are included in a regression model, this often leads to a model with a very large number of predictors and therefore with instable coefficient estimates.

Finally, for some pollutants and outcomes there is not a linear association but a threshold response of pollution on health, which prevents detection using standard regression models. Schmid et al. (24) indicated that there are no observable thresholds for effects of radon on lung cancer. Similar conclusions have been made for the association between particulate matters with hospital admission (25) and mortality (1). The effects of allergen exposure, such as grass pollen (26) or *Fel d1* (27) and some VOCs (10) on asthma were shown to have nonlinear effects. Moreover, in an epidemiological study, Nielsen and Wolkoff (28) reported no increased incidence of nasopharyngeal cancer below a level of formaldehyde. The heterogeneity of the type of dose-relationship must be investigated and the linearity implied by the standard regression model tested. As mentioned previously, synergy between pollutants can lower the threshold level of a pollutant for health reaction (e.g., allergens in presence of VOCs).

In the context of the multi-pollutant study, it is important to explore nonlinear effect. First, because exploring the synergy between pollutants without taking into account the potential nonlinear effects of each individual pollutant may lead to wrong conclusions (e.g., highlighting a false synergy, as explained in the paragraph about interactions).

Second, it is difficult to predict the threshold effect of a mixture. Because there are often complex and nonlinear synergistic effects between pollutants, the overall threshold is unlikely to be the sum of the individual threshold. For public health decision it seems useful to know the mixture threshold.

Other characteristics make the study of multiple pollutants difficult: (i) Air pollutants are very numerous, as well in dwellings (e.g., more than 20 VOCs, a lot of allergens, PM, radon, CO, NO_x, and lead) as outside; (ii) distributions of air pollutant concentrations are often skewed. In the French housing campaign to which we contribute (29), the concentration of a majority of VOCs is low in most of the dwellings and very high only in few dwellings; (iii) pollutant concentrations can be of several order of size (29), with some pollutants being found at greater levels than others; (iv) generally the concentrations are not in the same scale in terms of health effects: for example, one pollutant may be strongly associated with health outcomes but have a very low concentration whereas another may be much less associated with health outcomes but have a very high concentration. Consequently, coefficients produced by a standard regression cannot be directly compared; (v) the study of mixture effect may be very sensitive to measurement error, as shown by the difference between measured ambient concentration and personal exposure to pollution. Measurement error on correlated pollutants can affect the regression coefficients in an unpredictable way in a multivariate model (30). Taking into account all these issues is complicated. In this review, we discuss several methods that have been used to take into account the multi-pollutant phenomenon or that can be proposed as potentially applicable to it and give examples of studies using each.

MEASUREMENT ERROR AND COLLINEARITY

As previously indicated, two major issues of multiple pollutants are represented by measurement error and collinearity and each has to be understood to explain why complex statistical methods are required.

Measurement Errors

The study of mixture effects may be very sensitive to measurement errors. For instance, let two pollutants correlate each other. The first one contains measurement error but not the second one. Predictive models may show that the first one is much more strongly associated with the health outcome than the other, whereas only the second one is really a meaningful predictor of this. Errors in assessing pollutant exposure of individuals are inevitable because of the large-scale of epidemiological studies.

Thanks to innovations in the field of computer simulation, it was possible to examine the extent of these errors. Measurement error of exposure variable is generally defined as "classic" or "Berkson type," "differential" or "nondifferential" and "structural" or "functional." The classical error occurs when the differences between the measured ambient levels of pollution and the true exposure are independent of the true exposure. The Berkson error occurs when the surrogate exposure represents a measurable environmental factor shared by a group of participants whose individual exposures might vary because of time-activity patterns (31). Exposure assessment studies have shown that data from monitors at central sites do not adequately represent personal exposure (2). These two types of errors can have very different repercussions. Some exposure errors combine elements of both. The differential error occurs when the error in the exposure depends on the outcome. The structural measurement error is observed when the true exposure is random, whereas the functional error occurs when the true exposure is defined as a fixed. Levels of some pollutants may be below current detection limits, and such data are often addressed by substituting a zero or other fixed value obscuring variation in pollutant concentrations (2) at low levels and creating non normal distributions.

In many situations, measurement error in one pollutant tends to bias the risk coefficient of that pollutant toward the null, in a univariate model. However, among correlated pollutants, it can affect the regression coefficients in a multivariate model in an unpredictable way (30), either by producing false effects or by masking true effects. The direction of the bias depends on the sign of correlation between pollutants (32). The effect of exposure measurement error on effect estimates depends on the type of error. Zeger et al. (33) demonstrated that in the case of two pollutants measured with error, the correlation between the two pollutants and the correlation between the two errors would predict the magnitude of the bias.

Measurement error may generate misclassification (i.e., erroneous classification of one or several categorical variables). In a recent work, Peng and Bell (34) have described various approaches for addressing spatial misalignment between the exposed populations and the monitor sites. This report has introduced statistical approaches for estimating health risks with multivariate adjustment for the spatial variation of the pollutants. In case of a Berkson error, it can be useful to have an additional study on a subgroup to provide more precise measurements of both the personal exposure and a surrogate variable of this personal exposure. For example, in the context of air pollution, some investigators sought to quantify the association between individual exposure measurements by personal dosimeters and concentration of air pollution measured either inside or outside (35). This information can then be incorporated in the estimation

of the dose-effect relationship on the whole group, with the use of an appropriate method. A suitable statistical method to take into account sources of uncertainties is the Bayesian approach (36), as explained below in the "Bayesian Approach" section. Carroll et al. (37) described likelihood methods, Bayesian methods, and semiparametric methods to treat the measurement error. They also discuss methods designed specifically for functional measurement error.

Collinearity

k variables are collinear if one of them is "almost" a linear combination of the others as defined by Vittinghoff et al. (38), i.e., a correlation between predictors high enough to substantially degrade the precision or variance of the regression coefficient estimates for some or all of the correlated predictors. It must be noted that even if each of the collinear predictors has a significant effect when included alone in the model, in the model including all of them, they may become not significant (38). Various procedures have been used to detect collinearity (39, 40). Most important methods include observation of suspicious estimate coefficients, observation of correlation matrix R of the predictors, tolerance value or variance inflation factor (VIF), eigenvalues and eigenvectors of R and condition numbers (the details of these methods are discussed in the Appendix). The REG procedure from the statistical software SAS allows calculating tolerance, VIF, eigenvector and eigenvalues.

STATISTICAL METHODS USED IN DEALING WITH MULTI-POLLUTANT MIXTURE

Eighteen publications have investigated the multi-pollutant effects, 5 on indoor pollution, 10 on outdoor pollution, and 3 on statistical methodology with application on outdoor pollution. Some other publications have only addressed statistical methodology. These publications included cross-sectional studies and time-series studies, in which statistical methodology can be adapted to cross-sectional data. Statistical methods used in such publications include automatic model selection, Hierarchical Bayesian approach, dimension reduction methods, clustering, recursive partitioning, and logic regression. Table 1 lists potential methods along with their major characteristics, and Table 2 references the papers in which investigators have addressed the effects of indoor or outdoor multiple pollutants on health and reported the results.

Deletion/Substitution/Addition Algorithm

Automatic model selection, like stepwise or backward procedures, is widely used in epidemiology to select the best model when several variables compete for being

TABLE 1. Highlights of methods on health-related effects of multiple pollutants and major advantages

Methods	Main advantages
Automatic algorithm	
Deletion/substitution/addition algorithm	Less sensitive to outliers than stepwise algorithm. Allows search among statistical models that are not nested.
Bayesian approach	
Hierarchical Bayesian model	Can deal with both measurement error and collinearity.
Bayesian model averaging (BMA)	Reflects the uncertainty about model shape.
Recursive partitioning	
CART	Detects threshold values and complex interactions.
Random forest	Reflects the uncertainty in the selection of predictors for inclusion in the generated tree.
Logic regression	Allows the combination of several logic expressions into a single model. Useful to test interactions. Applicable to large volumes of data.
Score of exposure and shrinkage methods	
Index (sum)	Allows estimating mixture effect. Provides odds ratio easy to interpret and of utility in management and prevention.
Weighted Index	Allows estimating mixture effect as well as the contribution due to each pollutant. Minimizes contribution of no important predictors.
Principal Component Analysis	Minimizes collinearity and allows determining mixture effect.
Supervised Principal Component Analysis	Excludes pollutants which do not provide information directly related to health outcome.
PLS, Ridge and Lasso	Loadings assigned to each pollutant depend on the outcomes. Can be used for numerous predictors.
Sparse PLS	Allows achieving simultaneously good predictive performance and variable selection by producing sparse linear combinations of the original predictors.
Source-apportionment approach	
Positive Matrix Factorization, Chemical Mass Balance, UNMIX	Minimizes collinearity. Provides positive factors and contributions which are directly interpretable. Takes into account the uncertainty of each measure.
Classification	
Hierarchical ascendant classification	Allows estimating mixture effect. Avoids collinearity issue.
K-means	Applicable to large volumes of data.
Kohonen self-organizing maps	Allows estimating mixture effect. Applicable to large volumes of data. Manages both quantitative and qualitative variables.
Group by pollutant properties	
Hierarchical two-stage regression	Assembles pollutants based on chemical properties, assuming that chemical properties are related to toxicity and their health effects.

predictors. However, when candidate predictors are highly correlated and likely to have similar effects, there are concerns about approaches that select a model based on a given data set, and then estimate health effects in the same data (41). Deletion/substitution/addition algorithm (DSA) attempts to overcome this issue. It is an iterative model-search algorithm that optimizes the mean squared error of residuals (41). This minimizes the residuals between the observed and expected on the basis of cross-validation model estimates. The space of candidate predictors is parameterized with three variables: the number of terms, the order of interactions, and the degree of polynomial in each term. Mortimer et al. (42) used DSA to estimate the association between prenatal and lifetime exposures to air pollutants and pulmonary function in a cohort of children with asthma because they found large correlations among various pollutants. Compared with stepwise model selection procedures, the DSA algorithm is less sensitive to outliers and allows the search to move among statistical models that are not

nested. However, the estimation of health effects by assuming that the best predictive model is correct may be questionable (41).

Bayesian Approach

The problem with the classic regression model is that the standard errors associated with parameters estimates only reflect error attributable to sampling. Bayesian approaches can deal with both measurement error and collinearity. Bayesian models produce confidence intervals for parameters that reflect both sampling error and potential misspecification error. Instead of the true exposure, we often have imperfect information on a surrogate. In a Bayesian approach, an assumption about the link between the true exposure and the surrogate can be made including an a priori distribution to the sensitivity and specificity of the surrogate. By varying sensitivity and specificity, we obtain a range for the estimate coefficient, taking into account the uncertainty.

Hierarchical Bayesian model provides a promising approach for analyzing correlated exposures by adding a higher-level structure or prior model for the exposure effects. This previous model can incorporate additional information on similarities among the correlated exposures (43). In the case of pollutants highly correlated, collinearity leads to unstable coefficient estimates of these pollutants. Hierarchical Bayesian model significantly reduces this problem by distinguishing heterogeneity from noise and by using information from individuals which reflect better discrimination between these pollutants. Hierarchical regression unifies frequentist and Bayesian approaches. External information about the exposures can be introduced into a higher-level model. For example, one could use information on the sources of air pollution components or their chemical structures to dissect which constituents or which sources are responsible (43).

However, standard confidence limits on the regression coefficients from a single model do not reflect the uncertainty in the selection of covariates for the inclusion in the model. Bayesian model averaging (BMA) offers a way to overcome this problem by averaging across all possible models, yielding coefficients and standard errors that reflect the uncertainty about model form (31). Bayesian model averaging gives the relative contributions of the different variables and the coefficients of the variables, allowing for uncertainty about which other variables to adjust for. BMA allows inclusion of all candidate predictors in the model and therefore eliminates the need for variable selection and its attendant difficulties (43) when a large number of predictors are involved.

For example, Bayesian averaging model was used to allow for uncertainty about model form in assessing the association between mortality and ambient air pollution in Toronto by Koop and Tole (44). Thomas et al. (45) highlight some limitations of BMA, including the difficulty of averaging across numerous possible models with different interpretations for individual pollutants and the problem of overfitting in the context of confounders. The interpretation of BMA is more complex than with conventional variable-selection methods as all predictors must be considered. Thomas et al. (43) argue that Bayesian model averaging was useful for developing models with high predictive accuracy, but could not be expected to yield statistical estimates and standard errors in the case of extreme multi-collinearity. See more complete discussion on use of BMA to study health effect of air pollution in Thomas et al. (45).

The drawbacks of Bayesian approach are multifold. First, it relies on subjective information that many researchers simply distrust or do not possess. Second, it may require defining a complete statement of the *a priori* distribution that many find too exact to be realistic. However, frequentist methods implicitly assume some prior. Bayesian moves

the consideration of prior evidence from the introduction and discussion sections to the methods and results sections (N. Pearce, Why we should all be Bayesians, communication at the ISEE Congress 2011).

Recursive Partitioning

Recursive partitioning (RP) (46) was applied by Hu et al. (47), by developing a regression tree model to explore the interaction effects of temperature and air pollution on mortality. These authors showed that maximum temperature and SO₂ on the current day had significant interaction effects on total mortality. RP seems well adapted to the research of mixture effect considering its characteristics. First, RP allows the analysis of a high number of variables, greater than the number of observations, which can be very useful in pollution study in which individuals are exposed to a lot of pollutants.

Second, in the cases in which linear methods fail to detect any linear effect, RP is successful especially when threshold values exist. Third, RP can detect complex and multiple interactions: hierarchical and nonlinear relationships among pollutants. Fourth, RP does not need to transform the data and can easily handle outliers (47). Fifth, RP has the advantage of being visually intuitive. However, in some cases, RP fails to detect mixture effect. Indeed, if two explanatory variables have a very similar effect, one may not appear in the tree, even if it is strongly related to the probabilities. To overcome this issue, the pollutants not selected in the tree can be used as supplementary variables.

The random forest method can also be used (48). Random forest permits one to obtain a summary of a high number of conceivable trees and thus take into account the uncertainty in the selection of predictors for inclusion in the tree. Another issue is that interactions may fail to be discovered by the process of tree growing: pollutants which, by themselves, do not discriminate between classes and therefore do not form splits, may act in synergy with other pollutants but such effects remain unseen (49). Sometimes, the tree is very difficult to interpret: a very high concentration for one pollutant and a very low concentration for another pollutant in the same branch possibly reflect a “factice interaction.” Replication can then appear on the tree (one explanatory variable appears in several branches) (49). All these elements complicate the tree interpretation. In case of low individual pollutant effects, it is necessary to estimate a “combined effect” using new variables which resume the effects of the set of pollutants.

Logic Regression

Logic regression (50) allows the combination of several logic expressions into a single model, and the inclusion of additional covariates as main effects. Any type of response

TABLE 2. Papers reporting health-related effects of multiple pollutants

Pollutant topic	References	Population	Pollution assessment	Statistical methods	Main results
Indoor multiple pollutants and respiratory health	Qian et al., 2004 (54)	Cross-sectional study, China 7058 children	House characteristics, ventilation, household heating and cooking methods, fuel types	Principal component analysis of household factors	Positive association between exposure to heating coal smoke and cough with phlegm, wheeze, and asthma. Cooking coal smoke was not associated with any of the outcomes.
	Sherriff et al., 2005 (60)	Longitudinal study, UK 7019 children	Use of 11 chemical based domestic products by the mother in the prenatal period	Score for the frequency of use of chemical based products	Positive association between the score and persistent wheezing during early childhood. Children of mother's with a high score (> 90th percentile) were more than twice more likely to wheeze than children of mother's with a low score (< 10th percentile). No association between the score and transient early wheeze or late onset wheeze.
	Qian et al., 2007 (53)	Cross-sectional study, China 463 children 2360 children's father	Indoor air pollution sources, house characteristics	Principal component analysis of household factors	Positive association between heating coal smoke and high adult reporting of persistent cough, persistent phlegm and wheeze. Positive association between cooking coal smoke and physician-diagnostic of asthma in adult. Positive association between cooking coal smoke and decreasing forced vital capacity (FVC) in adult and forced volume at 1 second (FEV ₁) in children.
	Arif et al., 2007 (5)	Cross-sectional study, United States 550 adults	Personal exposure to 10 VOCs	Principal component analysis of VOCs	Positive association between physician-diagnosed asthma and aromatic compounds (OR 1.63). Positive association between one to two wheezing attacks and aromatic compounds (OR = 1.68) and chlorinated hydrocarbons (OR 1.50) as compared with no wheezing.
	Billonnet et al., 2011 (10)	Cross-sectional study, France 1012 adults (in 490 dwellings)	20 VOCs measured for 1 week in the bedroom of the reference person of the household	Global score representing the number of VOCs with an elevated concentration and specific scores grouping VOCs by family.	Positive association between the global VOC score and asthma (OR 1.07) and rhinitis (OR = 1.04). Positive association between both specific scores for aromatic hydrocarbons and aliphatic hydrocarbons and asthma (OR 1.12 and OR 1.41, respectively). Positive association between the specific VOC score for halogenated hydrocarbons and rhinitis (OR 1.28).
Outdoor multipollution and respiratory health	Holberg et al., 1987 (52)	Daily data, Tucson, United States 204 adults	Levels of pollen, meteorology and pollution (ozone [O ₃], carbon monoxide [CO], nitrogen dioxide [NO ₂]) in different sites	Principal component analysis of the environmental conditions	Positive associations between pollutant and meteorological variables and respiratory symptoms and peak flow, directly as well as through interactions with pollen types. The largest positive coefficients are seen in association with seasonal pollen types, specifically, rhinitis and dyspnea.
	Qian et al., 2004 (83)	Cross-sectional study, China 7058 children	Ambient level of particulate matter (PM _{2.5} and PM ₁₀), total suspended particles, sulfur dioxide (SO ₂), and nitrogen oxides (NO _x) in eight districts	Hierarchical classification to produce four ordinal categories of exposure	Positive association between exposure to the pollutant mixture and prevalence rates of cough with phlegm and wheeze. No association with other outcomes (cough, phlegm, bronchitis, asthma).

	Mortimer et al., 2008 (42)	longitudinal study, United States 232 children	Prenatal and lifetime exposure to O ₃ , CO, NO ₂ , and PM ₁₀	Deletion/substitution/addition algorithm	Positive association between exposure to PM ₁₀ , NO ₂ , and CO during key neonatal and early life developmental periods and pulmonary functions. Most of the effects were limited to subgroups of the population with characteristics typically associated with a greater prevalence or severity of asthma.
Outdoor multiple pollutants and mortality/emergency department visits	Hong et al., 1999 (51)	Daily time series data, Incheon, South Korea,	Levels of PM ₁₀ , NO ₂ , SO ₂ , and CO in 2 residential sites in Incheon	Combined index (sum) of PM ₁₀ , NO ₂ , SO ₂ , and CO	The combined index seemed to better explain the exposure-response relationship with total mortality than an individual air pollutant.
	Koop and Tole, 2004 (44)	Daily time series data, Toronto, Canada	Levels SO ₂ , CO, NO, NO ₂ , O ₃ , PM10-2.5, PM2.5 from 6 sites	Bayesian model averaging	No reliable statistical evidence for a link between air pollution and mortality in the particular daily time series data set that they considered.
	Roberts and Martin, 2006 (57)	Daily time series data, United States	Levels of PM, NO ₂ , CO, O ₃ , SO ₂ in nine cities	Weighted model	The air pollutant mixture associated with increases in mortality is made up of approximately one part PM to three parts O ₃ , and that NO ₂ , CO and SO ₂ are not associated with mortality.
	Roberts and Martin, 2006 (56)	Daily time series data, United States	Levels of PM, NO ₂ , CO, O ₃ , SO ₂ in nine cities	SPCA	For each city, via SPCA, the authors concluded that one or more of the 5 pollutants were not sufficiently associated with mortality to warrant inclusion. Example with Chicago data: via SPCA, authors concluded that only O ₃ was associated with mortality.
	Suh et al., 2011 (81)	Daily time series data, Atlanta	122 unique pollutants and meteorological variables	Pollutants were categorized by chemical properties + hierarchical two-stage regression	Twenty four-h transition metals and alkaline were associated with increased odds (0.26% and 0.37% respectively) of hospital admissions for cardiovascular disease.
	Laden et al., 2000 (67)	Daily time series data, United States	PM2.5 detailed chemical speciation (from six cities)	Source-apportionment method: SRFA	A 10 µg/m ³ increase in PM2.5 from mobile sources and from coal combustion accounted for 3.4% and 1.1% increases respectively in daily mortality.
	Schreuder et al., 2006 (79)	Daily time series data, Washington	PM detailed chemical speciation	Source-apportionment methods: Unmix, PMF, and table-driven least squares	The rate of respiratory emergency department visits increased 2% for a 3.0 µg/m ³ interquartile range change in a vegetative burning source marker (1.023, 95% CI 1.009-1.038) at a lag of one day. The other source markers were not associated with the health outcomes.
	Ito et al., 2006 (76)	Daily time series data, Washington	PM2.5 Detailed chemical speciation	Source-apportionment methods: APCA, PMF, Unmix, SRFA, and confirmatory factor analysis	The largest excess deaths was for secondary sulfate (variance-weighted mean percent excess mortality = 6.7%) with 3-day lag.
	Mar et al., 2006 (77)	Daily time series data, Phoenix	-Detailed chemical speciation	Source-apportionment methods: APCA, PMF, Unmix, SRFA, and target-transformation factor analysis	The sources with the largest cardiovascular mortality effect size were secondary sulfate (median estimate = 16.0% per 5th-to-95th percentile increment at lag 0 day) and traffic (median estimate = 13.2% per 5th-to-95th percentile increment at lag1 day).
	Sarnat et al., 2008 (75)	Daily time series data, Atlanta	PM2.5 detailed chemical speciation	Source-apportionment methods: PMF, extended chemical mass balance, single-species tracers	Positive association between PM2.5 attributed to mobile sources (RR range, 1.018-1.025) and biomass combustion, primarily prescribed forest burning and residential wood combustion (RR range, 1.024-1.033) and emergency department visits for cardiovascular disease.

APCA = absolute principal components analysis; CI = confidence interval; OR = odds ratio; PMF = positive matrix factorization; SPCA = supervised principal component analysis; SRFA = specific rotation factor analysis; VOC = volatile organic compounds.

(binary, continuous, time-to-event) can be investigated. Logic regression has been applied in numerous single nucleotide polymorphism association studies and in other fields in which a large number of predictors are involved (50). The logic regression estimates a model consisting of a sum of Boolean expressions and taking the classic form of a linear model indicating the intersection, union and complement, respectively. For pollutant data, a binary code could be obtained- by considering the presence/absence of at least one high pollutant exposure. Logic regression could be useful to test for interactions. Logic regression use search algorithms as simulated annealing to reduce the space of predictors. We can see than logic regression shares some similarities with recursive partitioning.

Score of Exposure and Shrinkage Methods

One of the first investigations of a mixture effect (51) produced a combined index of PM₁₀, NO₂, SO₂, and CO. The association between daily mortality and pollutants was investigated for a 20-month period. The index was the sum of 5-day moving average divided by the mean value of each pollutant. This index better explained the relationship between exposure and adverse health outcome than each moving average of individual air pollutant fitted independently. However, the score was selected *a priori* and attributed to the pollutants an equal weight, so that it did not allow for determination of the effect of each type of pollutant.

The use of factorial analysis of pollutant concentrations to produce several factors or combinations of pollutants, which can be included by the use of indicator variables in a regression model, partly adjusting for this issue, has also been suggested. This approach minimizes multicollinearity because the factors are orthogonal to one another. This solution is used in several papers dealing with multiple exposure effects (5, 52–54). Arif et al. (5) studied the association between personal exposure to VOCs and asthma among a U.S. adult population. They produced factors for VOCs by principal component analysis (PCA) and applied varimax rotation to simplify the interpretation. They selected the two first factors and used the pollutants having a loading value greater than 0.4 to label these factors. Finally, one factor represented the “aromatic compounds” and the other the “chlorinated hydrocarbons.” A significant association between aromatic compounds and asthma was observed.

Qian et al. (54) used a factor analysis of household factors to study the association between these factors and respiratory symptoms in children. Indeed, factor analysis can be used directly on pollutant concentrations or on household factors that are surrogates for pollutants. However, the study of sources does not allow one to know which set of pollutants in that source make it harmful. Regression on factorial analysis provides estimation for each factor and for each

individual pollutant. Factorial analysis reduces the dimension of explanatory variables and so allows parameterization of interactions as fewer terms are involved.

The difficulties of factorial analysis methods lie in the choice of the number of factors and of the threshold loading value to interpret the factors; the same analysis leading to different interpretation. Supervised PCA (SPCA) (55), a modification of PCA, avoids the inclusion of pollutants that do not provide information directly related to the outcome by incorporating information on the relationship between the predictor variables and the outcome (56). SPCA allows the exclusion of pollutants not believed to be associated with the adverse health outcome. Roberts and Martin (56) proposed a different version of sensibly modified, adapted to multi-pollutant study, in four steps: (i) compute (univariate) standard regression coefficients for each of the k pollutants predicting the outcome of interest. Order the k pollutants by decreasing absolute value of their Wald's statistic; (ii) use the first 90% of the data to fit $k+1$ standard regressions: the i^{th} regression use the confounders and the first principal component of the first i pollutants to predict the outcome, for $i=0, \dots, k$; (iii) use the remaining 10% of the data to select the “best” model of these $k+1$ models according to the estimated prediction error; finally, (iv) use all the data to refit the selected model. SPCA is an interesting method to analyze multipollutant effects, especially when there are many pollutants. A disadvantage of PCA and SPCA is that the estimated coefficients are not easily interpretable. However, they allow comparisons of health risk of different pollutant mixtures.

In another paper, Roberts and Martin (57) reported the mixture of air pollutants associated with adverse health outcomes by assigning weights to each air pollutant estimated during the fitting process and constrained to sum to one. They concluded that weighted model produces more interpretable and parsimonious results than the standard model because the weighted model assigns weights to each air pollutant and pollutants attracting weight close to 0 can be ignored. Moreover, the weighted method gives an estimation of the coefficient of the mixture effect. In the data they used, the weighted model avoids the implausible assertion that air pollutant can have a protective effect. These weighted methods have advantages over both PCA and SPCA in that the loadings assigned to each pollutant depend on the adverse health outcomes.

Partial least-square (PLS) regression, which also uses information on the outcome to construct latent variables, can also be applied with quantitative outcome. PLS regression allows a compromise between maximizing the explained variance of predictors (as in a PCA analysis) and maximizing the correlation between the predictors and the outcome. PLS regression has the advantage of managing a large number of correlated variables, even if

the number of variables exceeds the number of observations. It is shown that the PLS regression is more predictive than the regression on the principal components. The algorithm consists of a series of simple regression without inversion or diagonalization of matrices. For this reason, it can be used with large volumes of data.

An algorithm for PLS generalized linear regression was developed (58). Note that PLS regression seems more appropriate to predict future outcome value than to study the association between an outcome and a predictor. PLS regression is not adapted for predictor selection and therefore often produces linear combinations of the original predictors that are hard to interpret because of high dimensionality. Chun and Keles (59) propose a sparse PLS formulation that aims to simultaneously achieve good predictive performance and variable selection by producing sparse linear combinations of the original predictors. Shrinkage methods (ridge and lasso) could also be used for highly correlated and numerous predictors. Similar to PLS regression, the loadings assigned to each pollutant are dependent on the outcomes. However, they are not able to successfully select the correct subset of pollutants that are associated with the outcome.

The Case of Nonlinear Relationship

Because relationships between pollutants and health are not always linear, one can implement a threshold dimension in the score construction. For example, in the frame of the Indoor Air Quality Observatory study (<http://www.air-interieur.org>), which included 30 pollutants, of which 20 were VOCs, objectively assessed during a week in 490 dwellings, we derived a global VOC score representing the number of VOCs in the dwelling with an elevated concentration by using the third quartile value of the distribution as a threshold value and found a statistically significant association between this VOC score and rhinitis and asthma (10).

The two advantages of this score over factorial analysis are that no assumption of linear relation between the outcome and the pollutants is necessary and the easy interpretation of the predicted OR value. Indeed, following this score construction the OR represents the increased risk of disease for one additional VOC with a high exposure level, whereas when we use PCA or SPCA, the OR does not have quantitative meaning. A similar approach, based on a global VOC score, was used in a survey relating asthma to VOCs in the United Kingdom (60), where a score for frequency of use of some chemical products was derived: 0 = not at all, 1 = less than once a week, 2 = about once a week, 3 = most days, and 4 = every day. The scores for each product were summed to produce a total Chemical Burden Score. However, this score gives an equal weight to each product. Moreover, replacing a continuous variable by a categorical variable leads to a loss of information and reduced power.

To incorporate the concept of threshold effects directly into the statistical analysis, Ulm (61) developed a threshold model within the framework of Logistic Regression. He modified the usual logistic model as follows:

$$\text{Logit } P(x) = \begin{cases} \beta_0 & \text{for } x \leq \tau \\ \beta_0 + \beta_1(x - \tau) & \text{for } x > \tau \end{cases}$$

where τ is the threshold value of the risk factor x . This model assumes that the risk of an event is constant below the threshold τ and increases according to the aforementioned logistic equation. Ulm proposes a maximum likelihood procedure based upon a grid search to estimate the unknown parameters (τ , β_0 , β_1). He also presents a likelihood ratio test for the hypothesis that the threshold value exists. On the basis of the likelihood ratio statistic, an approximate confidence interval for τ can be constructed. Instead of the logits, other link functions can also be used. An exact algorithm for estimating the threshold value is developed by Kuchenhoff (62). This threshold research seems very useful but difficult to integrate into a score construction. When the effects of the continuous scores are not significant, one can apply the Ulm model directly on the scores, in order to determine a “threshold effect” of the mixtures.

The generalized additive model (GAM), which includes nonparametric regression, can also be used to detect nonlinear effects and could be combined with score construction. The GAM model allows flexibility in the relation form, only a smoothing parameter has to be chosen. This model does not require knowledge of the nature of the association contrary to generalized linear models. In the GAMs, the mean of a response variable is related to a sum of unspecified nonparametric smoothing functions applied to independent variables. The choice between several generalized additive models can be selected by Akaike information criteria, as reported in Kelsall et al. (63), who studied the association between mortality and pollution in Philadelphia (some relations are modeled as linear and others as nonlinear smooth functions).

However, recent research on air pollution focuses on the problems of fitting models with GAM (64, 65). These studies demonstrate the sensitivity of effect estimates to the convergence criterion used in fitting models and to multicollinearity. Another method to detect nonlinear relationships are the spline functions, such as the restricted cubic spline functions, as applied by Billionnet et al. (10) and Bobb et al. (66).

Use of a Surrogate

Another approach is the use of the ambient concentration of one pollutant as an indicator of a combined exposure to several pollutants or of an emission source. For example, selenium PM_{2.5} has been used as an indicator of the overall

coal combustion mixture (67), and ambient NO₂ is likely to be a surrogate for traffic-related pollutants. Moreover, studies have shown CO to be associated with hospital admissions for asthma (68), but ambient levels of CO may act as a surrogate for a set of pollutant rather than being itself directly responsible. NO_x also provides a good example by contributing to secondary particulate matter and ozone formation and affecting health through these pathways (3). A more complete discussion about surrogate measures of pollutant mixtures has been reported elsewhere (69). Statistical models are therefore challenged to distinguish effects resulting from direct and indirect causation.

Source Apportionment Approach

PCA is a first approach to identify factor sources on the basis of agent concentrations, but it does not precisely quantify the contributions of each source because of data standardization. However, it can be adapted to provide such a solution. For example, absolute principal component analysis (70) and the specific rotation factor analysis (71) could be used. Positive matrix factorization (PMF) is a more recent model, developed by Paatero and Tapper (72). PMF is a variant of factor analysis with non-negative factor elements. It is defined as a weighted least-squares fit of a data matrix in which the weights are determined depending on the experimental uncertainty estimates of each individual data value. PMF produces positive factors and contributions that are directly interpretable.

Chemical mass balance and UNMIX are others source-apportionment methods. Source-apportionment methods have been applied many times to identify sources of particulate matters (73) and then were included in health effect models (67, 74–78). For example, Schreuder et al. (79) examined, by using three distinct source apportionment methods (e.g., PMF), the heterogeneity of effects among particles from specific sources and found that the rate of respiratory emergency department visits increased 2% for a 3.0 µg/m³ interquartile range change in a vegetative burning source marker but not for change of other source markers. Because some particles are more related to an individual's health than others, the focus on all particles that contribute PM mass may lead to less-efficient public health decisions. The PMF model takes into account the uncertainty of each measure and thus allows one to address missing data or below the limit of detection (80). This approach is advantageous if the responsible pollutants are largely from one source (81). However, it may group elements with high and low toxicity. Complete descriptions of the different specific source-apportionment methods have been published by Kim and Hopke (82) and Hopke et al. (73).

Cluster Analysis

Another potential solution to estimate combined effect of pollutants is to use cluster analysis, as done by Qian et al. (83). They studied multiple exposure effects on the respiratory health of children from eight districts in China. They focus their analyses on PM_{2.5}, PM₁₀, TSP, SO₂, and NO_x, measured in each district for 4 years. First, they made a hierarchical classification of district by using Euclidean distance and single linkage (the distance between two clusters is defined as the distance between the two closest elements in each of the clusters) on the basis of mean concentrations of each pollutant. At each step, closest clusters were merged. They determined the number of clusters to select by checking the minimum distance between clusters at each step. They choose the largest number of clusters such that the minimum distance between clusters exceeded 0.12. They finally obtained four ordinal categories of exposure. These clusters were used as a new environmental variable and included in a logistic model to obtain ORs related to increases in exposure (i.e., changes in cluster categories) and health outcomes.

They observed a statistically significant concentration-symptom relationship between ambient air pollutant mixture and respiratory health. The hierarchical classification is not suitable for a large database because of this nonlinear algorithm, which is very time-consuming. Moreover, at each step, the criterion of partitioning is not global but depends on the classes already obtained. Two individuals placed in different classes are never compared. Such a classification is not necessarily the best possible. The strategy of doing a hierarchical classification after a factorial analysis allows one to eliminate random fluctuations and to obtain classes more stable, the factorial axes being very stable with respect to sampling.

K-means methods can also be used for classification. The first benefit of k-means methods is their linear complexity making its execution time proportional to the number of individuals and so applicable to large volumes of data. However, the choices of the initial centers and the number of classes are arbitrary and impact the results. Hierarchical classification can be performed on the cluster centers obtained by k-means methods.

Cluster analysis can also be operated by an unsupervised neural network. Duboudin (84) provided a dwelling typology on the OQAI housing data relative to VOCs by using Kohonen self-organizing maps followed by a hierarchical classification. He finally classified dwellings into four classes: (i) dwellings with high exposure level for several VOCs; (ii) dwellings with high exposure level for one VOC principally; (iii) dwellings with medium exposure level for several VOCs; and (iv) dwellings with low exposure level for all VOCs. As a consequence a variable “dwelling type” (equal to 1, 2, 3, or 4) was used in a regression model

with health as outcome and “dwelling type” as a predictor. The strengths of Kohonen networks are their ability to model nonlinear relationships between the data and to manage both quantitative and qualitative variables. They are especially useful in preclassification before an ascending hierarchical classification and require a large sample for a good classification.

The difficulty of cluster analysis methods lies in the choice of clusters, as well in the way to group them as in their number. Similar to factor analysis, there is an important subjective judgment to label the clusters. Indeed, clusters analysis can group perceptibly different entity, so that it is difficult to summarize them using one label. The interpretation can be challenging since the resulting ORs represent the risk to adverse health outcome of one group over another, knowing that each group is not completely homogeneous.

Group by Pollutant Properties

Methods to group pollutants, like factor analysis, are generally based on how pollutants co-vary and may group pollutants having high toxicity with those having low toxicity. Another solution is to group pollutant based on chemical properties, assuming that chemical properties are related to toxicity and their health effects. Suh et al. (81) categorized pollutants by chemical properties and examined their impact on the odds of daily hospital admission. They applied a hierarchical two-stage regression, which has been used to estimated associations between a phenotype and a large number of single nucleotide polymorphisms (85, 86). In the first stage, applying a multiple pollutant model, Suh et al. performed a case-crossover analysis to obtain regression coefficients. The second-stage consisted in a meta-regression approach that regressed the first-stage coefficients against pollutant properties. They used bootstrap procedure to obtain valid confidence intervals and did a sensitivity analysis with single pollutant models in the first stage. They found, among other results, an association between transition metals and hospital admissions.

This promising approach raises issues, such as the number of pollutant needed by chemical properties and the choice of the pollutants to be included. Moreover, the effect of some pollutant properties cannot be estimated separately in case of collinearity between properties. Finally, in case of extreme collinearity between the pollutants, one may question about the validity of the first stage.

HEALTH EFFECTS OF EXPOSURE TO MULTIPOLLUTANT MIXTURE

Indoor Multiple Pollutants and Respiratory Health

In only five studies have researchers investigated the effects of multipollution indoors. First, Qian et al. (54), by using

a factor analysis, found a relationship between a greater exposure to heating coal smoke and a greater reporting of cough with phlegm, wheeze, and asthma. Sherriff et al. (60) found a positive association between a score for the frequency of use of chemical-based products in the prenatal period and persistent wheezing during early childhood but not with transient early wheeze or late onset wheeze. Still, Qian et al. (53), with a factor analysis, found an association between heating coal smoke and high incidents of adults reporting of persistent cough, persistent phlegm, and wheeze and between cooking coal smoke and physician-diagnosed of asthma in adults and decreasing pulmonary function in children. In these three studies, no direct assessment of the air pollutants, more particularly of VOCs concentrations, was used to compute their scores.

Conversely, Arif et al. (5) studied the association between personal exposure to 10 VOCs and asthma among American adults, producing factors for VOCs by principal component analysis, and found an association between physician-diagnosed asthma and aromatic compounds and between wheezing attacks and aromatic compounds and chlorinated hydrocarbons. Recently we (10), by using objectively assessments of 20 VOCs in dwellings found an association between a global score, representing the number of VOCs with an elevated concentration, and a significant risk of asthma and rhinitis (OR, 1.07; 95% confidence interval, 1.00–1.13 and OR, 1.04; 95% confidence interval, 1.00–1.08, respectively). Specific scores for aromatic hydrocarbons and aliphatic hydrocarbons were associated with a significantly risk of asthma and the specific score for halogenated hydrocarbons was associated with a significant risk of rhinitis.

Outdoor Multiple Pollutants and Respiratory Health

Even fewer studies have addressed outdoor multipollution and respiratory health so far. First, in 1987 Holberg et al. (52) used component principal analysis and found a positive association between pollutants (O_3 , CO, NO_2) and meteorological variables with respiratory symptoms and peak flow, directly as well as through interactions with pollen types. Qian et al. (83), by using cluster analysis on data from China, observed statistically significant concentration-symptom relationships between ambient air pollutant mixture and cough with phlegm and wheeze in children. Finally, by implementing the DSA algorithm, Mortimer et al. (42) found negative effects on pulmonary function of exposure to PM_{10} , NO_2 , and CO during key neonatal and early life developmental periods. Most of the effects were limited to subgroups of the population with characteristics typically associated with a greater prevalence or severity of asthma.

Outdoor Multiple Pollutants and Mortality/Emergency Department Visits

Most investigations considered multipollutant exposure and mortality. Hong et al. (51) investigated the association between daily mortality and air pollution in South Korea by implementing a combined index of PM₁₀, NO₂, SO₂, and CO that seemed to better explain the exposure-response relationship with total mortality than any air pollutant separately. By using a Bayesian averaging model, Koop et al. (44) investigated whether interactions between air pollutants or between air pollutants and meteorological variables may determine air pollution–mortality effects through data from Toronto. They did not find statistical evidence for a link between air pollution and mortality.

Roberts and Martin (57) investigated, in a time-series study, the association between mortality and pollutants in United States by using a weighted model and predicted that the air pollutant mixture associated with increases in mortality was made up of approximately one part of PM to three parts of O₃, and that NO₂, CO, and SO₂ were not associated with mortality. In another paper (56), they applied SPCA and concluded that one or more of the five pollutants was not sufficiently associated with mortality to warrant inclusion. For example, in Chicago data, only O₃ was associated with mortality.

Several investigators examined the heterogeneity of effects among particles from specific sources on mortality by using source-apportionment methods. Schreuder et al. (79) found that the rate of respiratory emergency department visits was positively associated with vegetative burning source marker but not with other source markers. Laden et al. (67) highlighted that a 10 µg/m³ increase in PM_{2.5} from mobile sources and from coal combustion accounted for 3.4% and 1.1% increases, respectively, in daily rates of mortality. A workshop sponsored by the Environmental Protection Agency investigated source apportionment and health effects analyses in Washington (76) and Phoenix (77). In Washington, the largest excess deaths were for secondary sulfate. In Phoenix, the secondary sulfate, traffic, and copper smelter-derived particles were most consistently associated with cardiovascular mortality. Sarnat et al. (75) found a positive association between PM_{2.5} attributed to mobile sources and biomass combustion, primarily prescribed forest burning and residential wood combustion and emergency department visits for cardiovascular disease. Several authors examined interaction between pollution and temperature (19, 20, 47, 87–89); others used a single pollutant as a surrogate for a whole (69): we did not report these studies in the Table 2.

CONCLUSION

To date, few studies have investigated multi-pollutant effects on health outcomes. Overall, diversified statistical

approaches have been used to study the effect of multi-pollutant mixture on health. From the statistical point of view, the issue of most concern in the literature has been that of multicollinearity, which is extremely common among pollutants. Some strategies replace pollutants by a calculated linear combinations for example, using principal components analysis (5, 52–54), but the interpretation of the results becomes more difficult because single variables of interest are lost in favor of these combinations. Most of the scores (or combinations) used in the papers have included all the available pollutants, even those without demonstrated effect on the studied outcome. In many studies, the proposed models assumed a linear effect of pollutants or combinations of pollutants and the outcome, which may not correspond to the reality, which can constitute an error in public health decisions. Attention must be paid to methods that do not quantify the risk associated with each pollutant or group of pollutants that have to be considered as of utility in an exploratory phase than in final analysis.

A multivariate model that includes a set of pollutants is adapted when the pollutants have a strong enough individual effect and when the correlation between them is not too strong. When no individual effects are shown and when pollutants are numerous and heterogeneous, a construction of a typology of pollution is well adapted. They can also be combined into a single model. In practice, the analysis of multiple exposure data should not be restricted to only one of these methods. The issue of the effects of multiple pollutants on health is not challenged only by the statistical methodology. It also faces other epidemiologic difficulties such as data collection, especially in the measure of the true exposure, and risk assessment. It is both difficult to know the exposure of an individual given his/her frequent trips to a range of locations because of his/her activities (hence the importance of individual captor) and to be comprehensive in the collection and the analysis of pollutants and confounding factors. In the presence of measurement error, exposure-disease association may be strongly biased in any direction. Moreover, the existence of long-term effects of multiple exposures is more than likely, but they are difficult to identify with the available instruments because of resources limitations in collecting and analyzing data.

In summary, a descriptive study of the different variables and their connections should guide the choice of the method to be applied to study multi-pollutant effects. Methods that provide figures for risk assessments should be put forward in public health decisions.

The authors think that an important way to explore is the use of statistical models grouping pollutant by biological reactivity. To do that, a better knowledge about mechanism and modes of action of pollutants on health is required. A

major challenge in the health effect of multi-pollutant exposure is to distinguish pollutant acting by a direct effect on health from those acting as a surrogate of other(s) pollutants, without a causal direct effect. Transdisciplinary collaborations will be required by the need to expand the number of measured agents, their assessment and individual exposure and health outcomes, to better understand the biological interactions between pollutants and the biological pathways and to develop statistical models adapted to concentrations of a high number of correlated pollutants allowing an adequate selection among the measured pollutants.

We thank Matteo Bottai (Department of Epidemiology and Biostatistics, University of South Carolina, Columbia, SC) for his comments regarding the manuscript. The Geriatric study in Europe on health effects of air quality in nursing homes is being carried out by 10 research teams in Europe (Isabella Annesi-Maesano, France, Principal Investigator; Alfred Bernard, Belgium; Christina Gratiou, Greece; Franck Kelly, United Kingdom; Dan Norback, Sweden; Piersante Sestini, Italy; Torben Sigsgaard, Denmark; Gunilla Wieslander, Sweden; Giovanni Viegi, Italy; and Jan Zielinski, Poland).

REFERENCES

- Vedal S, Brauer M, White R, Petkau J. Air pollution and daily mortality in a city with low levels of pollution. *Environ Health Perspect*. 2003;111:45–52.
- Dominici F, Peng RD, Barr CD, Bell ML. Protecting human health from air pollution: Shifting from a single-pollutant to a multipollutant approach. *Epidemiology*. 2010;21:187–194.
- Mauderly JL, Burnett RT, Castillejos M, Ozkaynak H, Samet JM, Stieb DM, et al. Is the air pollution health research community prepared to support a multipollutant air quality management framework? *Inhal Toxicol*. 2010;22(Suppl 1):1–19.
- Vedal S, Kaufman JD. What does multi-pollutant air pollution research mean? *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:4–6.
- Arif AA, Shah SM. Association between personal exposure to volatile organic compounds and asthma among US adult population. *Int Arch Occup Environ Health*. 2007;80:711–719.
- Roberts S. A new model for investigating the mortality effects of multiple air pollutants in air pollution mortality time-series studies. *J Toxicol Environ Health A*. 2006;69:417–435.
- Sherrif A, Farrow A, Golding J, Henderson J. Frequent use of chemical household products is associated with persistent wheezing in pre-school age children. *Thorax*. 2005;60:45–49.
- McConnell R, Berhane K, Gilliland F, London SJ, Vora H, Avol E, et al. Air pollution and bronchitic symptoms in Southern California children with asthma. *Environ Health Perspect*. 1999;107:757–760.
- Duboudin C. Pollution inside the home: Descriptive analyses Part I: Analysis of the statistical correlations between pollutants inside homes. *Environnement Risque et Santé*. 2009;8:485–496.
- Billionnet C, Gay E, Kirchner S, Leynaert B, Annesi-Maesano I. Quantitative assessments of indoor air pollution and respiratory health in a population-based sample of French dwellings. *Environ Res*. 2011;111:425–434.
- Rumchev K, Brown H, Spickett J. Volatile organic compounds: do they present a risk to our health? *Rev Environ Health*. 2007;22:39–55.
- Viegi G, Simoni M, Scognamiglio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L, et al. Indoor air pollution and airway disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8:1401–1415.
- Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. 2002;287:1132–1141.
- Pénard-Morand C, Charpin D, Raheison C, Kopferschmitt C, Caillaud D, Lavaud F, et al. Long-term exposure to background air pollution related to respiratory and allergic health in schoolchildren. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:1279–1287.
- Mauderly JL, Samet JM. Is there evidence for synergy among air pollutants in causing health effects? *Environ Health Perspect*. 2009;117:1–6.
- Berenbaum MC. What is synergy? *Pharmacol Rev*. 1989;41:93–141.
- Lorenzo JJ, Sanchez-Marin P. Comments on “Isobolographic analysis for combinations of a full and partial agonist: Curved isoboles”. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;316:476–478; author reply 479.
- Rumchev K, Spickett J, Bulsara M, Phillips M, Stick S. Association of domestic exposure to volatile organic compounds with asthma in young children. *Thorax*. 2004;59:746–751.
- Ren C, Tong S. Health effects of ambient air pollution—recent research development and contemporary methodological challenges. *Environ Health*. 2008;7:56.
- Qian Z, He Q, Lin HM, Kong L, Bentley CM, Liu W, et al. High temperatures enhanced acute mortality effects of ambient particle pollution in the “oven” city of Wuhan, China. *Environ Health Perspect*. 2008;116:1172–1178.
- Kan H, London SJ, Chen G, Zhang Y, Song G, Zhao N, et al. Season, sex, age, and education as modifiers of the effects of outdoor air pollution on daily mortality in Shanghai, China: The Public Health and Air Pollution in Asia (PAPA) Study. *Environ Health Perspect*. 2008;116:1183–1188.
- Bateson TF, Schwartz J. Who is sensitive to the effects of particulate air pollution on mortality? A case-crossover analysis of effect modifiers. *Epidemiology*. 2004;15:143–149.
- Wong CM, Ou CQ, Thach TQ, Chau YK, Chan KP, Ho SY, et al. Does regular exercise protect against air pollution-associated mortality? *Prev Med*. 2007;44:386–392.
- Schmid K, Kuwert T, Drexler H. Radon in indoor spaces: An underestimated risk factor for lung cancer in environmental medicine. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107:181–186.
- Linares C, Diaz J. Short-term effect of PM(2.5) on daily hospital admissions in Madrid (2003–2005). *Int J Environ Health Res*. 2010;20:129–140.
- Erbas B, Chang JH, Dharmage S, Ong EK, Hyndman R, Newbigin E, et al. Do levels of airborne grass pollen influence asthma hospital admissions? *Clin Exp Allergy*. 2007;37:1641–1647.
- Torrent M, Sunyer J, Garcia R, Harris J, Iturriaga MV, Puig C, et al. Early-life allergen exposure and atopy, asthma, and wheeze up to 6 years of age. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:446–453.
- Nielsen GD, Wolkoff P. Cancer effects of formaldehyde: a proposal for an indoor air guideline value. *Arch Toxicol*. 2010;84:423–446.
- Kirchner S, Derbez M, Duboudin C, et al. Indoor air quality in French dwellings, Proceeding at the 11th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Indoor Air 2008, 17–22 August 2008, Copenhagen, Denmark.
- Greenland S. The effect of misclassification in the presence of covariates. *Am J Epidemiol*. 1980;112:564–569.
- Bateson TF, Coull BA, Hubbell B, Ito K, Jerrett M, Lumley T, et al. Panel discussion review: Session three—issues involved in interpretation of epidemiologic analyses—statistical modeling. *J Expo Sci. Environ Epidemiol*. 2007;17(Suppl 2):S90–S96.
- Zeka A, Schwartz J. Estimating the independent effects of multiple pollutants in the presence of measurement error: an application of a measurement-error-resistant technique. *Environ Health Perspect*. 2004;112:1686–1690.
- Zeger SL, Thomas D, Dominici F, Samet JM, Schwartz J, Dockery D, et al. Exposure measurement error in time-series studies of air pollution: Concepts and consequences. *Environ Health Perspect*. 2000;108:419–426.
- Peng RD, Bell ML. Spatial misalignment in time series studies of air pollution and health data. *Biostatistics*. 2010;11:720–740.
- Janssen NA, Hoek G, Brunekreef B, Harssema H, Mensink I, Zuidhof A. Personal sampling of particles in adults: relation among personal, indoor, and outdoor air concentrations. *Am J Epidemiol*. 1998;147:537–547.

36. Richardson S. Methodological problems in health-environment ecological studies [in French]. *C R Acad Sci III*. 2000;323:611–616.
37. Carroll R, Ruppert D, Stefanski L. *Measurement Error in Nonlinear Models*. London: Chapman and Hall; 1995.
38. Vittinghoff E, Glidden DV, Shiboski SC, et al. *Regression Methods in Biostatistics*. New York: Springer; 2008.
39. Belsley DA. *Conditioning Diagnostics: Collinearity and Weak Data in Regression*. New York: Wiley-Interscience; 1991.
40. Belsley DA, Kuh E, Welsch RE. *Regression Diagnostics. Identifying Influential Data and Sources Of Collinearity*. New York: John Wiley; 1980.
41. Dominici F, Wang C, Crainiceanu C, Parmigiani G. Model selection and health effect estimation in environmental epidemiology. *Epidemiology*. 2008;19:558–560.
42. Mortimer K, Neugebauer R, Lurmann F, Alcorn S, Balmes J, Tager I. Air pollution and pulmonary function in asthmatic children: Effects of prenatal and lifetime exposures. *Epidemiology*. 2008;19:550–557; discussion 61–62.
43. Thomas DC, Witte JS, Greenland S. Dissecting effects of complex mixtures: Who's afraid of informative priors? *Epidemiology*. 2007;18:186–190.
44. Koop L, Tole L. Measuring the health effects of air pollution: To what extent can we really say that people are dying from bad air? *J Environ Econ Manage*. 2004;47:30–54.
45. Thomas DC, Jerrett M, Kuenzli N, Louis TA, Dominici F, Zeger S, et al. Bayesian model averaging in time-series studies of air pollution and mortality. *J Toxicol Environ Health A*. 2007;70:311–315.
46. Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. *Classification and Regression Trees*. New York: Chapman & Hall (Wardworth); 1984.
47. Hu W, Mengersen K, McMichael A, Tong S. Temperature, air pollution and total mortality during summers in Sydney, 1994–2004. *Int J Biometeorol*. 2008;52:689–696.
48. Breiman L. Random forests. *Machine Learning*. 2001;45:5–32.
49. Marshall RJ. The use of classification and regression trees in clinical epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:603–609.
50. Schwender H, Ruczinski I. Logic regression and its extensions. *Adv Genet*. 2010;72:25–45.
51. Hong YC, Leem JH, Ha EH, Christiani DC. PM(10) exposure, gaseous pollutants, and daily mortality in Inchon, South Korea. *Environ Health Perspect*. 1999;107:873–878.
52. Holberg CJ, O'Rourke MK, Lebowitz MD. Multivariate analysis of ambient environmental factors and respiratory effects. *Int J Epidemiol*. 1987;16:399–410.
53. Qian Z, He Q, Kong L, Xu F, Wei F, Chapman RS, et al. Respiratory responses to diverse indoor combustion air pollution sources. *Indoor Air*. 2007;17:135–142.
54. Qian Z, Zhang J, Korn LR, Wei F, Chapman RS. Factor analysis of household factors: Are they associated with respiratory conditions in Chinese children? *Int J Epidemiol*. 2004;33:582–588.
55. Bair E, Hastie T, Paul D, Tibshirani R. Prediction by supervised principal components. *J Am Stat Assoc*. 2006;101:119–137.
56. Roberts S, Martin MA. Using supervised principal components analysis to assess multiple pollutant effects. *Environ Health Perspect*. 2006;114:1877–1882.
57. Roberts S, Martin M. Investigating the mixture of air pollutants associated with adverse health outcomes. *Atmospheric Environment*. 2006;40:984–991.
58. Bastien P, Esposito Vinzi V, Tenenhaus M. PLS generalised linear regression. *Computational Stat Data Anal*. 2005;48:17–46.
59. Chun H, Keles S. Sparse partial least squares regression for simultaneous dimension reduction and variable selection. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol*. 2010;72:3–25.
60. Sherriff A, Farrow A, Golding J, Henderson J. Frequent use of chemical household products is associated with persistent wheezing in pre-school age children. *Thorax*. 2005;60:45–49.
61. Ulm K. A statistical method for assessing a threshold in epidemiological studies. *Stat Med*. 1991;10:341–349.
62. Kuchenhoff H. An exact algorithm for estimating breakpoint in segmented generalized linear models. *Computational Stat*. 1997;12:235–247.
63. Kelsall JE, Samet JM, Zeger SL, Xu J. Air pollution and mortality in Philadelphia, 1974–1988. *Am J Epidemiol*. 1997;146:750–762.
64. Dominici F, Sheppard L, Clyde M. Health Effect of air pollution. A statistical Review. *Int Stat Rev*. 2003;71:243–276.
65. Ramsay TO, Burnett RT, Krewski D. The effect of concurvity in generalized additive models linking mortality to ambient particulate matter. *Epidemiology*. 2003;14:18–23.
66. Bobb JF, Peng RD, Dominici C. Reduced Bayesian hierarchical models: Estimating health effects of simultaneous exposure to multiple pollutants. *Johns Hopkins University, Dept of Biostatistics Working Papers* 2011; Working Paper 230.
67. Laden F, Neas LM, Dockery DW, Schwartz J. Association of fine particulate matter from different sources with daily mortality in six U.S. cities. *Environ Health Perspect*. 2000;108:941–947.
68. Peel JL, Tolbert PE, Klein M, Metzger KB, Flanders WD, Todd K, et al. Ambient air pollution and respiratory emergency department visits. *Epidemiology*. 2005;16:164–174.
69. Kim JY, Burnett RT, Neas L, Thurston GD, Schwartz J, Tolbert PE, et al. Panel discussion review: Session two—interpretation of observed associations between multiple ambient air pollutants and health effects in epidemiologic analyses. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2007;17(Suppl 2):S83–S89.
70. Thurston G, Spengler J. A quantitative assessment of source contributions to inhalable particulate matter pollution in metropolitan Boston. *Atmos Environ*. 1985;19:9–26.
71. Koutrakis P, Spengler JD. Source apportionment of ambient particles in steubenville, oh using specific rotation factor analysis. *Atmospheric Environment*. 1987;21:1511–1519.
72. Paatero P, Tapper U. Positive matrix factorization: A non-negative factor model with optimal utilization of error estimates of data values. *Environmetrics*. 1994;5:111–126.
73. Hopke PK, Ito K, Mar T, Christensen WF, Eatough DJ, Henry RC, et al. PM source apportionment and health effects: 1. Intercomparison of source apportionment results. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2006;16:275–286.
74. Ozkaynak H, Thurston GD. Associations between 1980 U.S. mortality rates and alternative measures of airborne particle concentration. *Risk Anal*. 1987;7:449–461.
75. Sarnat JA, Marmur A, Klein M, Kim E, Russell AG, Sarnat SE, et al. Fine particle sources and cardiorespiratory morbidity: an application of chemical mass balance and factor analytical source-apportionment methods. *Environ Health Perspect*. 2008;116:459–466.
76. Ito K, Christensen WF, Eatough DJ, Henry RC, Kim E, Laden F, et al. PM source apportionment and health effects: 2. An investigation of intermethod variability in associations between source-apportioned fine particle mass and daily mortality in Washington, DC. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2006;16:300–310.
77. Mar TF, Ito K, Koenig JQ, Larson TV, Eatough DJ, Henry RC, et al. PM source apportionment and health effects: 3. Investigation of inter-method variations in associations between estimated source contributions of PM2.5 and daily mortality in Phoenix, AZ. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2006;16:311–320.
78. Thurston GD, Ito K, Mar T, Christensen WF, Eatough DJ, Henry RC, et al. Workgroup report: Workshop on source apportionment of particulate matter health effects—intercomparison of results and implications. *Environ Health Perspect*. 2005;113:1768–1774.
79. Schreuder AB, Larson TV, Sheppard L, Claiborn CS. Ambient woodsmoke and associated respiratory emergency department visits in Spokane, Washington. *Int J Occup Environ Health*. 2006;12:147–153.
80. Song XH, Polissar AV, Hopke PK. Sources of fine particle composition in the northeastern US. *Atmospheric Environment*. 2001;35:5277–5286.

81. Suh HH, Zanobetti A, Schwartz J, Coull BA. Chemical Properties of Air Pollutants and Cause-Specific Hospital Admissions among the Elderly in Atlanta, GA. *Environ Health Perspect.* 2011;119:1421–1428.
82. Kim E, Hopke PK. Source apportionment of fine particles in Washington, DC, utilizing temperature-resolved carbon fractions. *J Air Waste Manag Assoc.* 2004;54:773–785.
83. Qian Z, Chapman RS, Hu W, Wei F, Korn LR, Zhang JJ. Using air pollution based community clusters to explore air pollution health effects in children. *Environ Int.* 2004;30:611–620.
84. Duboudin C. Pollution inside the home: Descriptive analyses—Part II: Identification of groups of homogenous homes in terms of pollution. *Environnement Risques et Santé.* 2010;9:27–38.
85. Greenland S. Methods for epidemiologic analyses of multiple exposures: A review and comparative study of maximum-likelihood, preliminary-testing, and empirical-Bayes regression. *Stat Med.* 1993;12:717–736.
86. Conti DV, Gauderman WJ. SNPs, haplotypes, and model selection in a candidate gene region: the SIMPL analysis for multilocus data. *Genet Epidemiol.* 2004;27:429–441.
87. Katsouyanni K, Pantazopoulou A, Touloumi G, Tselepidaki I, Moustris K, Asimakopoulos D, et al. Evidence for interaction between air pollution and high temperature in the causation of excess mortality. *Arch Environ Health.* 1993;48:235–242.
88. Roberts S. Interactions between particulate air pollution and temperature in air pollution mortality time series studies. *Environ Res.* 2004;96:328–337.
89. Samet J, Zeger S, Kelsall J, Xu J, Kalkstein L. Does weather confound or modify the association of particulate air pollution with mortality? An analysis of the Philadelphia data, 1973–1980. *Environ Res.* 1998;77:9–19.
90. O'Brien RM. A Caution regarding rules of thumb for variance inflation factors. *Quality and Quantity.* 2007;41:673–690.
91. Hulin M, Caillaud D, Annesi-Maesano I. Indoor air pollution and childhood asthma: Variations between urban and rural areas. *Indoor Air.* 2010;20:502–514.
92. Chatterjee S, Price B. *Regression Analysis by Example.* 4 ed. New York: Wiley; 1977.
93. Freund RJ, Littell RC. *SAS System for Regression.* 3rd ed. Cary, NC: SAS Institute; 2000.

APPENDIX. METHODS TO DETECT COLLINEARITY

Observational Method

You can be alerted by suspicious signs for some regression coefficient estimates by the absence of significant effects for some predictors known to have an important role or by results very different after the deletion of a predictor or an individual. However, none of these conditions is either necessary or sufficient for prove the existence of collinearity (39).

Correlation Matrix of the Predictors

A high correlation coefficient between two predictors can point to a possible collinearity problem; however, it must be noted that the absence of high correlations cannot be viewed as evidence of the absence of collinearity problems (39).

Tolerance Value or VIF

Tolerance and VIF are both measures of the degree of multi-collinearity of a predictor with the other predictors in a regression model. They are based on the correlation matrix of the predictors. The i^{th} tolerance value is defined as $1 - R_i^2$, where R_i^2 is the coefficient of determination for the regression of the i^{th} predictor on all the other. VIF_i is the inverse of the tolerance value for the i^{th} predictor. VIFs are frequently used because they are easier to interpret than tolerance. They show how much the standard error of the estimation is inflated by the collinearity. However, VIF are not able to diagnose the number of dependencies that are present among the set of predictors.

There are no formal criteria for deciding whether a VIF is large enough to affect the precision of the estimated coefficients. Some maintain that a VIF greater than 10 indicates significant collinearity. However, O'Brien (90) argues against such a limit. He suggests evaluating the threshold values of the VIF in the context of several other factors able to influence the variance of regression coefficients. According to him, values of the VIF greater than 10 do not, by themselves, discount the results of regression analyses, call for the elimination of one or more independent variables from the analysis, or require specific methods to reduce collinearity. For example, in the study in which we compared air pollution in rural and urban dwellings, we assumed on the basis of the VIF that our results were showing proper effects of the all assessed indoor pollutants except in the case of xylenes and ethylbenzene (91). The VIF ranged from 1.73 to 3.34 for all pollutants except xylenes and ethylbenzene for which elevated VIF values were found (415.1 and 398.3 respectively).

Eigenvalues and Eigenvectors of Correlation Matrix R of the Predictors and Condition Numbers

If an eigenvalue is equal to zero, there is an exact collinearity among the predictors. The presence of small eigenvalues of R signals the presence of collinearity. However, it is complicated to define what "small" means. Chatterjee and Price (92) indicated that collinearity may exist if one eigenvalue is small in relation to the others. A set of eigenvalues of relatively equal magnitudes indicates that there is little multi-collinearity (93). The eigenvalues can be used to form a set of condition numbers that allow us to determine the strength and number of dependencies. Condition numbers are square roots of the ratios of the largest eigenvalues to individual i^{th} eigenvalues. Conventionally, a condition number greater than 50 indicates significant multi-collinearity.

2.1.3 Méthodes complémentaires

La technique d'appariement, proposée par Leal et al. (78) en épidémiologie sociale, n'a pas été citée dans l'article 1, car elle a été publiée en 2012, après notre travail de revue. Elle n'a jamais été utilisée dans la littérature pour pallier le problème de corrélation entre polluants. Soient deux polluants A et B très corrélés, le principe de cette méthode d'appariement repose sur l'estimation de l'effet du polluant A au sein de paires d'individus ayant des expositions semblables pour le polluant B. Leal et al. ont utilisé cette méthode pour étudier l'effet des caractéristiques du quartier d'habitation (comme le nombre de magasins de fruits et légumes) sur l'indice de masse corporelle, conditionnellement aux autres caractéristiques du quartier. Cependant, dans leur article, Leal et al. n'ont pas pu séparer les effets des uns des autres.

3 POPULATIONS ET METHODES

3.1 Présentation des études

Afin d'étudier l'effet de la multi-pollution sur la santé allergique et respiratoire, les données issues de trois études épidémiologiques ont été utilisées. Elles sont décrites dans la suite de cette section.

3.1.1 La campagne nationale logements de OQAI

Les objectifs de la campagne nationale logements de l'Observatoire de la Qualité de l'air intérieur (OQAI) étaient, entre autres, de faire un état de la qualité de l'air à l'intérieur des logements français et de donner les éléments utiles pour la hiérarchisation des risques sanitaires associés à la pollution de l'air des logements. Cette campagne a été menée du 1er octobre 2003 au 21 décembre 2005 sur un échantillon de logements visant à être représentatif des 24 672 135 résidences de la France continentale métropolitaine (71, 99). Une trentaine de polluants atmosphériques ont été mesurés pendant une semaine dans les logements, dont 20 COV et les allergènes d'animaux et d'acariens. Les concentrations des polluants atmosphériques ont été mesurées de façon objective à l'aide de capteurs passifs (gaz) et de pompes à poussière (allergènes). Les individus de plus de 15 ans ont rempli un questionnaire sur les caractéristiques du logement et les activités des habitants au sein du logement et un questionnaire sur la santé allergique et respiratoire. (La sélection des logements

enquêtés et le recueil des données sont décrits en détail dans l'article 2 de la partie 4). Les libellés des variables de santé respiratoires sont disponibles dans l'annexe 1.

3.1.2 L'étude HESE

Les objectifs de l'étude HESE étaient, entre autres, de fournir des données sur la qualité de l'air à l'intérieur des classes d'école et d'estimer les relations entre les paramètres environnementaux scolaires et la santé des enfants avec une attention particulière pour la santé allergique et respiratoire. L'étude HESE s'est déroulée dans six villes de 5 pays européens (Sienne et Udine en Italie, Reims en France, Oslo en Norvège, Uppsala en Suède et Arhus au Danemark). 21 écoles (46 classes) ont été sélectionnées. L'étude, réalisée en 2004-2005 pendant les périodes de chauffage, a duré une semaine complète à chaque emplacement. Un questionnaire standardisé sur les caractéristiques de l'école a été complété par les enseignants. Deux questionnaires standardisés (issus de l'«International Study of Asthma and Allergies in Childhood» (ISAAC)) sur les caractéristiques des enfants, notamment leurs conditions de santé respiratoire et leurs caractéristiques socio-démographiques, ont été complétés, l'un par les élèves et l'autre par les parents.

Les symptômes respiratoires

Les questionnaires standardisés ont été remplis par 547 élèves et 552 parents (taux de réponse de 84% pour les deux). Lorsque les questionnaires ont été remplis à la fois par l'enfant et par les parents (68%), les symptômes respiratoires ont été considérés comme présents si ils étaient rapportés par l'enfant ou les parents et considérés comme absent si ils n'étaient rapportés ni par l'enfant ni par les parents. Afin de conserver le plus grand nombre d'enfants dans les analyses, les données sur les enfants ayant seulement l'auto-évaluation (16,4%) ou seulement le rapport des parents (15,6%) étaient également incluses dans l'analyse. L'état de santé a été établi pour 654 enfants. Les symptômes retenus dans cette analyse ont été la toux sèche la nuit en dehors d'une infection respiratoire, et la rhinite (éternuements, nez qui coule ou nez bouché) en dehors d'un rhume ou de la grippe, dans les 12 mois précédent l'enquête. Le questionnaire (enfants) sur la santé respiratoire est disponible en annexe 2.

Les mesures environnementales

Les mesures environnementales ont été effectuées au cours d'activités normales (classe complète). Les paramètres mesurés pendant une semaine ont été la ventilation, la température, l'humidité relative, l'éclairage, les particules fines, le dioxyde d'azote, le dioxyde de carbone, l'ozone, le

formaldéhyde, les allergènes, les moisissures et les bactéries. Ils ont été mesurés dans les salles de classe et à l'extérieur de l'école. Les instruments ont été calibrés à Uppsala. Les données ont été analysées en Suède, à l'institut de recherche environnemental de Göteborg et au département de médecine du travail et de l'environnement d'Orebro. Pour plus de détails sur les mesures de pollution, voir les articles (118) et (120).

3.1.3 L'étude SAUD'AR

Le projet "Saud'Ar" est une étude prospective menée à Viseu (Portugal) ayant pour objectif d'évaluer l'effet de l'exposition à la pollution sur les voies respiratoires des enfants « siffleurs ». Le questionnaire ISAAC a été distribué à 806 enfants répartis dans quatre écoles primaires afin d'identifier ceux ayant souffert de sifflements dans les 12 derniers mois. Parmi les 806 questionnaires, 645 (80%) ont été remplis par les parents. Parmi les enfants dont les parents ont répondu, 77 (11.7%) avaient eu des sifflements dans les 12 derniers mois. Parmi eux, 51 enfants ont finalement participé à l'étude jusqu'à la fin. L'étude s'est déroulée en 4 visites (janvier 2006, juin 2006, janvier 2007, juin 2007). Les données ont été recueillies la même semaine du mois pour tous les participants, à l'hôpital principal de Viseu. A chaque visite, les enfants ont subi des tests cliniques : la mesure du pH du condensat de l'air exhalé (pH de l'EBC), la mesure de la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) et la spirométrie. Des détails additionnels sont présentés dans l'article de Martins et al (83), en particulier dans la partie supplément.

Mesure de la qualité de l'air

L'évaluation de la qualité de l'air à Viseu a eu lieu aux 4 périodes mentionnées. Les paramètres extérieurs mesurés incluaient les concentrations en O₃, NO₂, CO, BTEX (benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes), PM₁₀ et PM_{2.5}, mesurés par 3 laboratoires mobiles : dans le centre de la ville, dans la cour d'école de la zone-urbaine et dans une des trois écoles de la zone péri-urbaine. L'O₃ et le NO₂ ont aussi été mesurés par capteurs passifs en 20 points répartis dans Viseu, dans une zone d'approximativement 40 km². Le formaldéhyde, les BTEX, l'O₃ et le NO₂ ont été mesurés dans les quatre écoles (dans la cour et les salles de classe) et dans les logements des enfants (dans la chambre à coucher) au moyen de capteurs passifs. Les concentrations intérieures en PM₁₀ et PM_{2.5} ont été mesurées dans l'école du milieu urbain par des méthodes gravimétriques mais dans l'école de la zone péri-urbaine, seules les PM₁₀ ont été mesurées. Plus de détails concernant les mesures de polluants sont données par Martins et al (83).

3.2 Méthodes retenues dans nos analyses pour l'étude de la multi-pollution

Les méthodes statistiques choisies dans nos différentes études seront décrites au fil des analyses. Les choix ont été guidés par les caractéristiques de la pollution étudiée (la corrélation entre les polluants, le nombre de polluants, le type de variables) et l'objectif de l'analyse. Nous avons construit des scores et créé des typologies d'exposition. Quand le nombre de polluants était important ($n=20$) et que ces derniers étaient très corrélés, les scores de pollution ont été construits de façon empirique ou par analyse en composantes principales (articles 2 et 3) et la typologie d'exposition a été effectuée à l'aide des réseaux de neurones (carte de Kohonen). Lorsque le nombre de polluants était plus restreint, nous avons utilisé la technique d'appariement proposée par Leal et al. (78) afin d'évaluer les effets individuels de chacun des polluants, l'indice pondéré et l'analyse en composantes supervisée de Roberts et al (107-108) afin de déterminer le poids de chaque polluant dans l'effet combiné et la classification ascendante hiérarchique (partie 5.1). Enfin, quand l'objectif était d'étudier l'effets de combinaisons de variables binaires représentant la présence ou l'absence de sources de pollution relativement nombreuses ($n=20$), la régression logique (110, 116) a été utilisée (article 4). Une discussion plus détaillée sur les choix des méthodes statistiques utilisées est présentée à la fin du manuscrit dans la discussion générale, section 6.1. Les choix des méthodes utilisées dans chacune des études y sont justifiés.

3.3 Des données hiérarchiques ou longitudinales

Les données sur lesquelles nous avons travaillé présentaient une structure hiérarchique : chaque individu appartenait à un logement dans les données de la campagne logements de l'**OQAI** ou à une école dans le cas des données de l'étude **HESE**. Les considérations suivantes sur les données groupées en « logements » sont transposables pour les données groupées en « écoles ». Tous les individus d'un même logement ont des valeurs communes pour les concentrations en polluants atmosphériques mesurées dans le logement et pour les caractéristiques du logement, ce qu'on appelle un dessein épidémiologique de type semi-individuel. Le modèle de régression classique ne permet pas de séparer l'effet des facteurs de pollution étudiés des variations résiduelles liées aux caractéristiques du logement non prises en compte, aux habitudes de vie des habitants du logement et au fait que les individus d'un même logement peuvent avoir des liens génétiques. Cela peut conduire à une mauvaise estimation des paramètres du modèle et de leurs écarts-types (24). De plus, le modèle de régression classique ne tenant pas compte du fait que les observations ne sont pas indépendantes, et négligeant le fait qu'un même nombre d'observations fournit de ce fait moins

d'information, conduirait à sous-estimer les écart-types des paramètres de niveau « logement », à savoir les paramètres de pollution de l'air dans le logement (24).

Le modèle mixte pourra être utilisé afin de prendre en compte cette corrélation des données : il modélise une réponse individuelle (mesure sur un individu dans un logement donné) conditionnellement aux covariables et aux réponses des autres individus de ce logement. La prise en compte de la corrélation se fait généralement par l'introduction dans la fonction de risque, d'une variable aléatoire censée représenter l'« effet logement ». Par la suite, les données des individus d'un même logement sont supposées être indépendantes conditionnellement à cette variable aléatoire. Cependant, si l'effet aléatoire n'est pas significatif, il n'est pas nécessaire d'utiliser un modèle mixte et il est préférable d'utiliser un modèle de régression classique, moins complexe.

Si l'objectif de l'étude est d'investiguer les effets fixes et non d'estimer la variabilité inter-groupe, une autre option est l'utilisation des modèles marginaux basés sur les équations d'estimation généralisées (GEE). L'effet du groupe n'apparaît pas explicitement dans le modèle mais on en tient compte en supposant les écarts résiduels corrélés et en posant un modèle de corrélation sur les résidus. L'approche marginale consiste à se placer au niveau non pas des individus mais de la population. On regarde comment le risque d'avoir une pathologie varie en fonction des différents facteurs de risque, quand on fait la moyenne de tous les individus.

Le choix entre l'utilisation du modèle GEE et du modèle mixte doit en premier lieu reposer sur la question de recherche à laquelle on cherche à répondre. L'Odds ratio (OR) obtenu par un modèle logistique GEE compare la probabilité d'avoir la pathologie d'intérêt entre des individus qui vivent dans des logements qui diffèrent selon le polluant considéré. L'OR obtenu par un modèle logistique mixte représente le risque associé à une augmentation du polluant, pour un logement fixé.

Les chercheurs ne sont pas unanimes quant au choix qui doit être fait entre modèle mixte et modèle marginal. Bien que, Hubbard et al. (60) mettent en avant la différence d'interprétation entre ces deux modèles, ils conseillent de privilégier le modèle GEE qui fournit des estimateurs robustes, asymptotiquement valables quelle que soit la structure imposée à la covariance. Ils mettent en avant que le modèle mixte requiert des hypothèses plus contraignantes : le modèle doit être correctement spécifié, aussi bien dans sa partie fixe que dans sa partie aléatoire. Subramanian et al. (125) ont eux affirmé que comparer la robustesse de deux modèles qui répondent à des questions différentes n'a pas de sens.

Pour les données de la campagne logements de l'OQAI, nous ne cherchions pas à étudier l'effet aléatoire du « logement », mais plutôt l'effet moyen de la pollution sur la population. Les analyses ont donc été effectuées avec le modèle GEE. Cependant, les résultats ont été vérifiés par l'utilisation du modèle mixte. Les estimations obtenues étaient très proches entre les deux modèles. Pour les

données de l'étude HESE, nous avons utilisé des modèles mixtes car le nombre d'observations dans une même école était élevé et le modèle GEE est particulièrement déconseillé dans ce cas de figure (55).

Pour les données de l'étude Saud'ar, nous disposons de données longitudinales (plusieurs mesures de pollution et de santé au cours du temps) pour les écoliers. Les observations réalisées sur un même individu sont, en général, fortement corrélées. Comme pour l'analyse de données groupées, le modèle mixte et le modèle GEE permettent de prendre en compte cette corrélation. L'avantage de disposer de données longitudinales est de pouvoir observer l'évolution des réponses individuelles au cours du temps. Il est intéressant de connaître l'effet de la pollution conditionnellement au sujet et donc à ses antécédents. Nous avons donc choisi d'utiliser ici le modèle mixte. Ce choix a aussi été guidé par l'analyse statistique effectuée sur ces données, qui nécessitait d'écrire explicitement la vraisemblance du modèle.

4 POLLUTION DE L'AIR INTERIEUR ET SANTE ALLERGIQUE ET RESPIRATOIRE

Les analyses épidémiologiques présentées dans cette section ont été menées sur les données de la campagne logements de l'OQAI. Les résultats obtenus à partir de ces données sont présentés sous la forme d'articles scientifiques (en anglais) rédigés dans le cadre de la thèse. Chaque partie est composée d'une présentation des articles suivis des publications et d'éventuels résultats complémentaires.

4.1 Composés Organiques Volatils et santé allergique et respiratoire

4.1.1 Présentation des articles 2 et 3

Il existe une spécificité de la qualité de l'air à l'intérieur des logements par rapport à l'extérieur qui s'exprime en particulier par la présence de certaines substances non observées à l'extérieur ou par des concentrations nettement plus importantes à l'intérieur. En particulier, les composés organiques volatils (COV), nombreux dans les logements, sont émis par des sources spécifiquement intérieures : les produits de construction, de décoration, d'ameublement, d'entretien et de bricolage et les activités humaines liées aux besoins essentiels (cuisine, hygiène) ou autres (tabagisme, utilisation de bougies, encens). Les effets des COV sur la santé respiratoire n'ont été que très peu étudiés dans la littérature. En particulier, l'étude de leurs effets combinés et de leurs interactions avec d'autres

substances de l'air intérieur est quasi inexistante. Les objectifs de l'article 1 et 2 ont été d'étudier les effets des COV dans les logements sur certains symptômes respiratoires des habitants. En particulier, leurs corrélations ont été prises en compte et les interactions avec d'autres substances (les allergènes) ont été explorées.

La base de données de l'OQAI a été utilisée pour ce travail, à savoir les concentrations de 20 COV dans 490 logements habités par 1012 sujets âgés de plus de 15 ans pour lesquels des indicateurs de santé respiratoire étaient disponibles. Les corrélations observées les plus élevées entre les concentrations en COV étaient entre l'acroléine et l'acétaldéhyde (0,72), le benzène et l'éthylbenzène (0,65) et le benzène et le m/p-xylène (0,63). De plus, en incluant les 20 COV simultanément comme variables explicatives dans un modèle de régression, nous avons observé de la multicollinéarité. Les distributions des différentes pathologies respiratoires considérées dans les articles 2 et 3 sont présentées dans le

Tableau 2.

Tableau 2. Distributions des symptômes allergiques et respiratoires

Effectif (% en ligne)	Rhinite ⁽¹⁾ dans les 12 derniers mois	Asthme ⁽²⁾ dans les 12 derniers mois	Sifflements dans les 12 derniers mois	Toux au réveil en hiver	Crachats au réveil en hiver
Rhinite (38.3%)	384	62 (16,5%)	53 (13,8%)	72 (18,8%)	65 (17,2%)
Asthme (8.6%)	85 (8,6%)	62	38 (45,8%)	31 (37,4%)	24 (29,6%)
Sifflements (7.3%)	53 (72,6%)	38 (52,1%)	73	29 (39,7%)	24 (33,3%)
Toux (12.0%)	72 (60,5%)	31 (25,8%)	29 (24,0%)	121	45 (55,5%)
Crachats (10.1%)	65 (65,7%)	24 (24,0%)	24 (24,0%)	55 (55,0%)	100

⁽¹⁾Problèmes d'éternuements, nez qui coule ou nez bouché, en dehors des périodes de rhume et de grippe.

⁽²⁾Avoir été réveillé par une crise d'essoufflement, avoir eu une crise d'asthme ou prendre actuellement des médicaments pour l'asthme.

Dans l'article 2, l'effet combiné des COV a d'abord été pris en compte par un score global correspondant au nombre de COV ayant une forte concentration dans le logement (en utilisant le 3^{ème} quartile comme seuil). Des scores spécifiques de même nature ont aussi été construits pour chaque famille de COV. Le score global de COV était associé à un risque significatif augmenté d'asthme et de rhinite (Odds Ratio de 1,40 et 1,22 respectivement pour 5 COV supplémentaires ayant une concentration élevée). Les scores des hydrocarbures aromatiques et des hydrocarbures aliphatiques étaient associés à un risque d'asthme et le score d'hydrocarbures halogénés à un risque de rhinite. Le choix de la construction des scores a été guidé par une volonté d'obtenir des résultats facilement interprétables et permettant de quantifier le risque. L'utilisation arbitraire du 3^{ème} quartile de la distribution comme seuil pour déterminer si un COV était fortement concentré dans le logement peut être discutable. Afin de valider nos résultats, nous avons effectué la même analyse en

utilisant comme seuils la médiane d'une part et le 85^{ème} percentile d'autre part. Le score global de COV construit avec la médiane n'était pas significativement associé à l'asthme et la rhinite, mais les Odds ratios étaient supérieurs à 1. Le score global de COV construit avec le 85^{ème} percentile était significativement associé à l'asthme et à la rhinite, avec des Odds ratios supérieurs à ceux obtenus en utilisant le 3^{ème} quartile. Ces résultats nous ont confortés dans nos conclusions. Nous avons d'abord voulu déterminer des seuils de façon moins arbitraire, pour chacun des COV, par l'utilisation d'arbres de régression (19). Cependant, chaque COV pris individuellement était trop peu discriminant vis-à-vis des variables de santé et les arbres de régression ne nous ont pas permis de déterminer de seuils.

L'article 3 avait plusieurs objectifs. D'une part, un objectif méthodologique : nous souhaitions approfondir les résultats de l'article précédent concernant l'effet de l'exposition aux COV en utilisant d'autres approches statistiques permettant de prendre en compte différemment la multi-pollution. D'autre part, nous souhaitions apporter des résultats additionnels, en analysant les effets des COV sur trois symptômes respiratoires supplémentaires (à savoir les sifflements, la toux et les crachats). Enfin, nous souhaitions explorer les interactions potentielles entre les COV et les allergènes. En effet, bien que certaines études expérimentales et un petit nombre d'études épidémiologiques aient montré une interaction entre les polluants émis par le trafic routier et les pollens, l'interaction entre les COV et les allergènes de l'air l'intérieur n'a été que rarement étudiée.

La création d'une typologie de logements à l'aide des réseaux de neurones (carte de Kohonen) suivis d'une classification hiérarchique a permis de classer les logements en six groupes, selon leurs concentrations en COV. En utilisant cette typologie comme variable explicative dans un modèle de régression, nous avons observé que les personnes qui vivaient dans un logement fortement pollué par de nombreux COV avaient un risque augmenté de rhinite, d'asthme et de toux.

De plus, une analyse en composantes principales avec rotation varimax a généré quatre facteurs qui ont pu être interprétés comme les 4 familles de COV. Les interactions entre ces facteurs et les allergènes de l'air intérieur ont été explorées. Certaines familles de COV et les allergènes de chien avaient un effet synergique significatif sur les sifflements, la rhinite, la toux et les crachats. Les hydrocarbures aliphatiques et les allergènes de chat avaient un effet synergique sur les crachats et un effet antagoniste sur les sifflements. Aucune interaction n'a été observée entre les COV et les allergènes d'acariens. A noter cependant que dans notre étude ces allergènes étaient affectés d'un grand nombre de données manquantes.

En conclusion, les différentes analyses effectuées dans les articles 2 et 3 ont montré des associations statistiquement significatives entre les COV et plusieurs symptômes respiratoires (rhinite, asthme,

toux, crachats et sifflements). Deux mécanismes principaux ont été proposés pour expliquer l'effet de la pollution chimique sur la santé allergique et respiratoire: (i) une potentialisation par les polluants chimiques de la réponse allergique suite à l'exposition à un allergène, (ii) une induction de l'inflammation des voies aériennes résultant d'un stress oxydant généré par les polluants. Les interactions entre COV et allergènes retrouvées dans l'article 3 vont bien dans le sens d'un effet adjuvant des polluants sur la réponse allergique.



Contents lists available at ScienceDirect

Environmental Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envres



Quantitative assessments of indoor air pollution and respiratory health in a population-based sample of French dwellings[☆]

Cécile Billionnet^{a,b,*}, Emilie Gay^{a,b,c}, Séverine Kirchner^d, Bénédicte Leynaert^{e,f},
Isabella Annesi-Maesano^{a,b}

^a INSERM, UMR S 707, EPAR, F-75012 Paris, France

^b UPMC Univ Paris 6, UMR S 707, EPAR, F-75012 Paris, France

^c INRA, UR 346, Epidémiologie Animale, Saint Genès Champanelle, F-63122, France

^d CSTB, OQAI, Champs sur Marne, F-77420, France

^e INSERM, UMR S 700, Epidémiologie, F-75018 Paris, France

^f Université Paris Diderot, Paris 7, UMR S 700: Epidémiologie, F-75018 Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 June 2010

Received in revised form

10 February 2011

Accepted 12 February 2011

Keywords:

Indoor air pollution

Asthma

Rhinitis

VOC

Multipollution

ABSTRACT

Background: Various volatile organic compounds (VOCs) have been related to respiratory health effects, but have generally been assessed individually without taking into account the fact that such pollutants are highly correlated to one other.

Aims: We investigated the effects of exposure to various VOC, and considered their combined effect on adult asthma and rhinitis.

Method: A national cross-sectional representative survey conducted by the Indoor Air Quality Observatory objectively assessed 20 VOCs in 490 main dwellings in France. A standardized questionnaire determined the prevalence of asthma and rhinitis among 1012 inhabitants of the dwellings (≥ 15 years). Marginal models for binary outcome were used to relate VOCs exposure to asthma and rhinitis, controlling for potential confounders. A global score representing the number of VOCs in each dwelling with an elevated concentration (using the 3rd quartile value of the distribution as a threshold value) was then derived as a measure of the combined effect of VOCs. Specific scores were built using a similar approach, grouping VOCs by family.

Results: Asthma (8.6%) was significantly associated with N-undecane and 1,2,4-trimethylbenzene and rhinitis (38.3%) with ethylbenzene, trichloroethylene, m/p- and o-xylene. The global VOC score was associated with a significant risk of asthma and rhinitis (odds ratio (OR) of 1.40 and 1.22, respectively, for 5 additional VOCs with high exposure level). Both specific scores for aromatic hydrocarbons and aliphatic hydrocarbons were associated with a significantly risk of asthma (OR=1.12; 95% confidence interval (CI): 1.01–1.24 and OR=1.41; 95% CI=1.03–1.93, respectively). The specific VOC score for halogenated hydrocarbons was associated with a significant risk of rhinitis (OR=1.28; 95% CI: 1.07–1.54).

Conclusion: We have shown that high concentrations of VOCs in homes were associated with an increasing prevalence of asthma and rhinitis in adults.

© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.

[☆] **Funding:** Ministries in charge of Construction, Environment and Health, the Scientific and Technical Building Centre (CSTB), the Agency for the Environment and Energy Control (ADEME), the Ministry of Health, the Ministry of Research, the National Agency for Housing Improvement (ANAH), and the Health Monitoring Institute (InVS).

The individuals were informed about the study and signed a consent form. According to the rules and regulations of France regarding observational studies that make use of questionnaires, a duly constituted ethics committee reviewed the protocol of the study and ruled out that the project did not require undergoing a deep inspection of the protocol and gave its approval to the conduction of the study.

* Corresponding author at: UPMC Univ Paris 6, UMR S 707, EPAR, F-75012 Paris, France. Fax: +33 1 44 73 84 54.

E-mail address: billionnet@u707.jussieu.fr (C. Billionnet).

0013-9351/\$ - see front matter © 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.

doi:10.1016/j.envres.2011.02.008

1. Introduction

The prevalence of asthma and allergies has increased worldwide over the past 40 years (Anthracopoulos et al., 2009; Ciprandi et al., 1996; Eder et al., 2006; Russell, 2006), although a *plateau* has been reported in countries, where an elevated percentage of individuals already suffer from these conditions (Lotvall et al., 2009; Riedi et al., 2005; Zollner et al., 2005). The increase is assumed to be multifactorial and to result from complex interactions between genetic predisposition and environmental factors, including outdoor and indoor air pollution. Indoor air has been the focus of scientists during the last decade, specifically due to the fact that people spend most of their time indoors (Woodcock and Custovic, 1998), especially at home (Simoni et al., 1998).

Potential indoor sources of air pollution are numerous, including building material and equipment, cleaning products, tobacco smoke, bio-contaminants, outdoor air and soil, and combustion processes like cooking and heating (Viegi et al., 2004). The health effects attributed to indoor pollutants concern mainly airways and the lungs that constitute preferential target organs for gas and aerosols.

Early studies reported associations between respiratory symptoms and sources of an indoor air pollution (Diez et al., 2000; Emenius et al., 2004; Qian et al., 2007; Qian et al., 2004; Sherriff et al., 2005; Wang et al., 1999). Then, thanks to the development of specific instruments to better quantify indoor air quality, researchers were able to analyze the association between respiratory symptoms and direct measurements of pollutants (Blanc et al., 2005; Norback et al., 1995; Smedje et al., 1997). The first indoor pollutants associated with respiratory effects were dust allergens (Blanc et al., 2005), nitrogen dioxide (NO₂) and fine particles. More recently, volatile organic compounds (VOC), emitted by various sources and suspected to be irritant, have been associated independently with respiratory symptoms (Arif and Shah, 2007; Bernstein et al., 2008; Rumchev et al., 2004).

Studies of indoor respiratory effects with direct quantitative measurements have analyzed mainly single pollutants, including single VOCs (McGwin et al., 2010; Rumchev et al., 2002; Zhao et al., 2008). Some studies have measured several pollutants, but considered each air pollutant as having an isolated effect (Rumchev et al., 2004). However, in “real life” polluted air contains a complex mixture of particles and gas phase pollutants so that individuals are exposed to many air pollutants at once. Pollutants may be correlated to each other and an additive or synergic effect cannot be excluded. For instance, the concentration of one VOC is often related to the concentration of other VOCs. Consequently, single pollutant models and the proper role of each pollutant may be difficult to interpret (Richardson, 2000; Vedal et al., 2003). This situation leads to the need to consider joint exposure to many air pollutants at once and to develop appropriate methodologies to take the correlations among pollutants into account in statistical models. In 2007, the Scientific Committee “Health and Environmental Risks” of the European Commission strongly encouraged the evaluation of the combined effects of indoor air pollutants (<http://ec.europa.eu/health>). Over the past 12 years, multi-pollution has begun to be investigated as a mixed effect by authors such as Arif et al. (Arif and Shah, 2007). These authors studied the effects of VOCs on asthma and wheezing in adults using principal component analysis to obtain independent factors, combinations of VOCs, and then used them as new explanatory variables.

The purpose of this study was to determine the effects of exposures to 20 VOCs and their combined effects, as objectively measured using passive samplers, on adult asthma and rhinitis on a national scale level, using data from a population-based representative sample of French dwellings.

2. Materials and methods

2.1. Study sample

The data used was collected from a survey carried out by the Indoor Air Quality Observatory within the framework of a national dwellings campaign (Kirchner et al., 2007, www.air-interieur.org) between October 2003 and December 2005, with the primary objective of assessing indoor air quality in French dwellings. The study consisted of a cross-sectional survey in a population-based sample of main residences drawn from the entire sample of all principal residences in mainland France (24 million). A three-stage random selection procedure was used to obtain a representative sample of dwellings. First, municipalities were randomly selected proportionally to their number of main residences; municipalities with more than 100,000 main residences being selected

with certainty. Second, the land registry sections within municipalities were selected proportionally to the number of main residences. Third, main residences were randomly selected by land registry section. More than 6000 addresses were randomly selected using this procedure. Of the 4165 households contacted, 811 gave their agreement to participate representing an acceptance ratio of 19.5%, and 567 actually participated representing a participation ratio of 13.6%. The final sample is composed of 567 dwellings, including 1612 individuals more than 15 years of age distributed among 74 municipalities of 55 departments and 19 regions. The surveys administered within these homes included standardized questionnaires and air quality measurements taken over a one week period.

2.2. Data collection

The pollutants to be measured were selected on the basis of their potential impact on air quality or comfort, and their toxicity and ubiquitous nature, according to a hierarchical classification designed by a panel of experts (www.air-interieur.org). As a consequence, 30 physical, chemical and biological pollutants were measured with a specific sampling strategy for each pollutant (e.g. equipment, protocols for fitting, sample collection and analysis, room used) (Ramalho et al., 2006). These pollutants included 20 VOCs, including 4 aldehydes, 12 hydrocarbons and 4 glycol ethers, 4 common allergens (dust mite allergens (Derp1 and Derf1), dog and cat (Canf1 and Feld1)), carbon monoxide (CO), temperature, relative humidity and carbon dioxide (CO₂), particulate matter (PM) and radon. The companies CSTB-POLLEM Laboratory (Marne La Vallée, France) and Fondazione Maugeri (Padua, Italy) assessed VOCs, the Pneumology Department, Allergy Laboratory of Strasbourg University Hospitals (Strasbourg, France) assessed the allergens, the Lognes DOSIRAD Laboratory (Paris, France) assessed the radon and LHVP (Paris, France) weighted PM_{2.5} and PM₁₀ filters (www.air-interieur.org).

VOCs were measured for one week in the bedroom of the reference person of the household. The concentrations measured for these pollutants are therefore the mean values for the week of observation. Aldehydes were collected by radial diffusive sampling onto 2,4-DNPH coated Florisil and other VOCs onto carbograph four adsorbents (Radiello, Fondazione Salvatore Maugeri (FSM)). Adsorbed VOCs were extracted through thermodesorption and analyzed by gas phase chromatography equipped with flame ionization detector and/or mass spectrometry. Aldehyde-hydrazones formed in the cartridge were eluted by acetonitrile solvent and analyzed by liquid chromatography associated with a UV detector. Dog and cat allergens were measured in air of the living room by vacuum pumps connected to cassette-filters operating for 1 h at 20 l/min, collecting suspended particulate matter on 37 mm diameter glass microfibre filters (millipore). Dust mite allergens were measured in mattress dust in the bedroom of the reference person by vacuum cleaning for 5–10 min with a regular domestic vacuum cleaner having the following characteristics: negative pressure of 31 kPa and minimum power of 1500 W. ELISA analysis was used to obtain allergen concentrations. The procedure was the one followed by the supplier of antibody (“Indoor biotechnologies”) and the AFNOR standard NF X43-404 (September 1993). PM of aerodiameter < 10 and 2.5 µm were also measured. However, as 48% of data for PM₁₀ and PM_{2.5} were invalid due to technical problems or participants’ behavior [e.g. flow air not being comprised in accepted set values (1.5–2.1), exposure times lower than 92 h, participants refusing the pump as they considered the noise not tolerable], these pollutants were not included in further analyses. Radon (Bq/m³) was measured in the bedroom from the accumulation of alpha radiation traces originating from radon and its by-products on a 12 µm cellulose nitrate film for 2 months. A correction factor was applied to take account of seasonal variations. CO was measured continuously for a week in the living room using Dräger PAC III recorders provided with electrochemical sensors. The maximum values of moving averages over 8 h were used for analysis. Temperature, relative humidity and CO₂ were also measured in the bedroom. CO₂ was monitored for 7 days (10 min averages) by non-dispersive infra-red probe (Q-track, TSI Inc.). Relative humidity and temperature were monitored in parallel with the use of Hygrolog sensors (Rotronic).

Data collection locations were chosen by making a compromise between scientific objectives (data collection in the most frequently used locations or as a function of pollutant emission sources), feasibility constraints (particularly acoustic nuisance and size of instruments) and cost constraints (for example, limitation of VOC data collections to a single indoor point). Most samples that did not introduce any acoustic problems (VOCs, CO₂, temperature, relative humidity and dust mite allergens) were taken from the parents’ bedroom, which represents the longest exposure time in dwellings. The parents’ bedroom was chosen instead of a child’s bedroom for safety reasons. The living room was used for the noisiest samples (cat and dog allergens). Carbon monoxide was systematically measured in the living room and in all rooms, in which there was combustion equipment (www.air-interieur.org, Indoor Air quality in French dwellings, Final Report).

Information on technical features of dwellings and on households was collected using detailed questionnaires. A weekly diary about activities and time spent at home was completed by the inhabitants. The feasibility of the field survey and of the assessment of the indoor air quality had been previously tested with

a pilot study in 2001 involving 90 dwellings (<http://www.air-interieur.org/>) not included in the present analysis.

2.3. Respiratory health outcomes

The survey focused on asthma and rhinitis, two common pathologies that are suspected to be influenced by air pollution. A standardized self-administered questionnaire was completed by individuals aged 15 years or older living in the dwelling. The questionnaire was derived from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) (<http://www.ecrhs.org/>) and the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) questionnaires and included items about rhinitis, asthma, breathlessness, cough and phlegm, smoking status and sociodemographic variables. We assessed increases in the prevalence of current diseases, asthma and rhinitis in the year preceding the survey, as well as rhinitis in the past month in relation to concentrations of pollutants measured during the survey. Asthma in the past year was defined as suggested in the ECRHS (Ellison-Loeschmann et al., 2007), on the basis of one of the following criteria: (i) having an asthma attack in the last 12 months; (ii) having been woken by an attack of shortness of breath in the last 12 months; and (iii) currently using asthma medicine. Rhinitis was defined in agreement with the ISAAC study as sneezing, runny or blocked nose without cold or respiratory infection in the last 12 months and was also considered in the past month in agreement with the French ISAAC study (Charpin et al., 1997). Diagnoses of rhinitis and asthma were not confirmed by a physician.

2.4. Statistical analysis

Comparisons between responding and non-responding groups for the population and dwelling characteristics were tested with the median test for continuous variables and Pearson χ^2 test for categorical variables. Correlations between pollutants were checked with Spearman's rank correlation coefficient. The relationships between air pollutants and health outcomes were analyzed using the generalized estimating equation approach (GEE) with exchangeable covariance matrix to adjust for correlations within people belonging to the same dwelling, through the GENMOD SAS procedure. Individuals within a dwelling tend to be more alike in terms of attitudes and behaviors, environmental and, for some of them, genetic factors than individuals from different dwellings. The GEE model characterizes the marginal expectation (average response for observations sharing the same covariates) as a function of covariates.

For VOC concentrations, values below the detection limit were replaced by 0 and values between the detection limit and the quantification limit were replaced by half of the quantification limit. For each VOC, a test for linear trend was performed by examining the model when the VOC was entered as a continuous variable instead of as quintiles. Non-linear responses on health were found for several VOCs. Consequently, exposure to each VOC was categorized in a binary variable by classifying low vs. high exposure level, using the 3rd quartile value of the distribution as a threshold value. The choice of categorizing the VOCs was also justified by the high number of values below the detection limit or below the limit of quantification for some VOCs.

In addition, for VOCs with enough values above the limit of quantification, restricted cubic spline (RCS) functions (Harrell, 2001) were applied to confirm the results obtained by regression on binary variables, using the %RCS SAS macro developed by Desquilbet and Mariotti (2010). The optimal number of segments was selected putting an increasing number of knots (between 3 and 5) and the best-fitting model was defined as the one minimizing the quasi-likelihood criterion (QIC). The 5th, 25th, 50th, 75th and 95th percentiles were used as knots for the 5-knot RCS functions, the 5th, 25th, 75th and 95th percentiles for the 4-knot RCS functions and the 5th, 50th and 95th for the 3-knot RCS function, as proposed by Durrleman and Simon (1989).

To take into account multi-exposure to pollutants and correlations between VOCs, a global VOC score variable was created as follows: in each dwelling, each individual VOC concentration was categorized as 0 if less than the 3rd quartile value and 1 if greater. The global VOC score was then defined as the sum of the categorized VOCs. As a result, the global VOC score is the number of air pollutants in the dwellings for which elevated (> 3rd quartile value) concentrations were found. In the models, the global VOC score, which ranged 0–20, was fitted as a continuous variable. Five specific VOC scores were built using a similar approach, summing VOCs by type: aromatic hydrocarbons (benzene, toluene, m/p-xylene, o-xylene, 1,2,4-trimethylbenzene, ethylbenzene and styrene), aliphatic hydrocarbons (n-decane, n-undecane), halogenated hydrocarbons (trichloroethylene, tetrachloroethylene, 1,4-dichlorobenzene), glycol ethers (1-methoxy-2-propanol, 2-butoxyethanol, 1-methoxy-2-propylacetate and 2-butoxyethylacetate) and aldehydes (formaldehyde, acrolein, acetaldehyde and hexaldehyde).

Using GEE, we analyzed adjusted associations between health indices and each VOC and each VOC score. For consistency, all models were adjusted for the same confounders. This decision was also justified by the fact that health outcomes (asthma and rhinitis) share many risk factors. Bivariate marginal analysis between potential confounders and both outcomes were performed. All variables associated with asthma or rhinitis with a $p < 0.30$ were retained in a first

step. In a second step, we selected the confounders affecting at least 20% of the coefficient estimates regarding at least one of the VOCs or VOC scores for asthma or rhinitis. We carried out this second step for each VOC and VOC score, and we omitted selected covariates that were collinear with others. Age, sex and smoking status were included in all models, regardless of whether they changed the effect estimates significantly as they had been included as potential confounders in comparable studies (Arif and Shah, 2007; Rumchev et al., 2004).

Sensitivity analyses were performed for the global VOC score. Since VOCs were measured in the bedroom of the reference person, a sensitivity analysis restricted to individuals who slept in the room, where VOCs were measured, was conducted.

We used GEE models to account for correlation between participants from the same dwelling. However, participants from the same dwelling were not always close relatives and, as there is a difference between genetic and environmental effects, we performed a sensitivity analysis among those subjects who were not related to each other. Mixed models were used including the dwellings as a random effect with the GLIMMIX procedure in an SAS, to confirm results obtained by GEE models.

3. Results

3.1. Responding population

Measurements of pollution were conducted in 567 dwellings and 1012 eligible individuals living in 490 of these dwellings completed the health questionnaire. 47.9% of respondents were male and 52.1% female. The age ranged 15–89 years (median = 44 years). The employed population represented 47.9%, retired people 21.2%, students 12.2%, unemployed people 5.2% and the housewives/househusbands 4.9%. Of about 8.6% and 38.3% of individuals reported asthma and rhinitis, respectively. The non-responding population (i.e. inhabitants of the 77 dwellings with pollutant measurements, who did not complete the health questionnaire) did not differ from the responding population in sex distribution, occupation and educational level, but was significantly younger (median age of 36 vs. 44 years).

3.2. VOC distributions

Table 1 shows the proportions of dwellings with VOC concentrations below the limit of detection and below the limit of quantification. The six VOCs with more than 45% of values below the limit of quantification were not analyzed as continuous variables by RCS functions.

VOC concentrations were differently distributed in the 490 dwellings (Table 2). The highest median and 3rd quartile concentrations were found for formaldehyde (19.4 and 28.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectively). The global VOC score ranged 0–17 (median: 3 and 3rd quartile: 7). Correlation coefficients between VOCs ranged 0.15–0.96 (results not shown). The highest correlations were observed for acrolein and acetaldehyde (0.72), benzene and ethylbenzene (0.65) and benzene and m/p-xylene (0.63). The 77 dwellings not included in the present analysis differed from the 490 dwellings included in that they had 9 VOCs of significantly higher concentrations than in the 490 dwellings.

3.3. Indoor air pollution and asthma

The selected confounders were gender, age, smoking habit, relative humidity, time of survey, presence of pets, presence of mould, the highest educational level among individuals of the dwelling and the outdoor sources of pollution (highways, rail, airports, industrial plant and sewage treatment plants) within a 500 m radius. Other confounders were also tested in the analyses, but, following the criteria selection detailed in the method section, did not remain in the final models. We devoted a particular attention to the proportion of time spent at home (median = 69%) that beyond not being associated ($p > 30\%$) with the outcomes did not affect the statistical significance of VOCs

Table 1

Proportions of dwellings with VOC concentrations below the limit of detection or between the limit of detection and the limit of quantification.

VOCs ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Limit of detection (LD)	Limit of quantification (LQ)	Proportion of dwellings < LD (%)	Proportion of dwellings [LD, LQ] (%)
Acetaldehyde	0.3	0.4	0	0
Acrolein	0.1	0.3	0.8	3.5
Formaldehyde	0.6	1.1	0	0
Hexaldehyde	0.1	0.2	0	0
Benzene	0.4	1.1	1.5	16.5
1,4-Dichlorobenzene	0.07	0.2	1.7	4.3
Ethylbenzene	0.3	0.9	0.2	7.9
n-Decane	0.07	0.2	0.6	0
n-Undecane	0.5	1.4	1.07	2.6
Styrene	0.1	0.3	1.7	3.0
Tetrachloroethylene	0.4	1.2	16.2	29.2
Toluene	0.4	1.3	0	0
Trichloroethylene	0.4	1.0	19.6	31.3
1,2,4-Trimethylbenzene	0.03	0.1	0.4	0.2
m/p-Xylene	0.5	1.5	0	3.6
o-Xylene	0.2	0.6	0.2	3.6
2-Butoxyethanol	0.4	1.5	19.0	32.0
2-Butoxyethylacetate	0.3	1.0	96.8	2.6
1-Methoxy-2-propanol	0.5	1.8	14.9	35.8
1-Methoxy-2-propylacetate	0.7	2.2	79.1	16.4

VOCs: volatile organic compounds.

Table 2Distribution of VOCs measured in the studied dwellings ($n=490$).

Parameter		Minimum	Median	3rd Quartile	Maximum
VOCs ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Acetaldehyde	1.8	11.0	16.41	94.6
	Acrolein	< LD	1.0	1.51	12.9
	Formaldehyde	1.3	19.4	28.03	86.3
	Hexaldehyde	1.6	13.0	21.86	368.5
	Benzene	< LD	2.0	3.09	22.8
	1,4-Dichlorobenzene	< LD	4.1	12.46	4809.8
	Ethylbenzene	< LD	2.2	3.72	85.3
	n-Decane	< LD	5.3	11.71	1774.1
	n-Undecane	< LD	6.0	12.15	471.6
	Styrene	< LD	0.92	1.34	35.1
	Tetrachloroethylene	< LD	1.3	2.51	72.1
	Toluene	1.5	11.9	21.29	414.2
	Trichloroethylene	< LD	0.50	1.55	4087.2
	1,2,4-Trimethylbenzene	< LD	4.0	6.61	111.7
	m/p-Xylene	0.8	5.4	10.09	232.8
	o-Xylene	< LD	2.2	4.05	112.3
	2-Butoxyethanol	< LD	0.75	2.82	60.6
2-Butoxyethylacetate	< LD	< LD	0.00	12.2	
1-Methoxy-2-propanol	< LD	0.90	4.62	170.14	
1-Methoxy-2-propylacetate	< LD	< LD	0.00	9.36	
Global VOCs score		0	3	7	17

LD: limit of detection.

when introduced in the models. Table 3 shows the confounder distributions.

Including each binary VOC independently in a marginal model adjusted for confounders showed that n-undecane and 1,2,4-trimethylbenzene were significantly associated with asthma with odds ratios (OR) of 2.02 (95% confidence interval: 1.18–3.46) and 2.10 (95% CI: 1.21–3.65), respectively. No other significant relationships were found (Fig. 1). Marginal models did not converge for 1-methoxy-2-propylacetate and 2-butoxyethylacetate, which had concentrations below the limit of detection in most dwellings. RCS functions showed non-linear significant associations only for n-undecane ($p=0.01$) and 1,2,4-trimethylbenzene ($p=0.03$), confirming the results obtained with the binary variables (Table 4).

The adjusted marginal model highlighted a significant positive association between asthma and the global VOC score, with an OR of 1.07 (95% CI: 1.00–1.13), i.e. a risk of disease 1.07 times higher for 1 additional VOC with a high exposure level (Table 5). Asthma risk was increased by 40% for five additional VOCs with a high exposure level. The marginal model stratified on sex showed no significant difference in the global VOC score effect between male and female. Two specific VOC scores were significantly associated with an increasing risk of asthma: aromatic hydrocarbons (OR=1.12; 95% CI: 1.01–1.24) and aliphatic hydrocarbons (OR=1.41; 95% CI=1.03–1.93) (Fig. 2).

Individuals not included in the model due to missing values did not differ from the included ones in their socio-demographic characteristics. Dwellings not included in the model, due to

Table 3
Distribution of the confounders selected for multivariate analysis.

		n (%)
Population characteristics (N=1012)		
Gender	Male	485 (48%)
	Female	527 (52%)
Age (years)	[15–30]	251 (25%)
	[30–45]	287 (28%)
	[45–60]	291 (29%)
	> 60	183 (18%)
Smoking habits	Current smokers	268 (27%)
	Former smokers	301 (30%)
	No smokers	442 (44%)
Origin	French	967 (96%)
	Other	41 (4%)
Higher educational level in the dwelling	< =High school	255 (25.25%)
	> High school	233 (48%)
Home characteristics (N=490)		
Time of survey	Summer (April–August)	707 (70%)
	Winter	305 (30%)
Presence of pets	Yes	264 (54%)
	No	226 (46%)
Presence of gas cooker	Yes	170 (35%)
	No	320 (65%)
Relative humidity		Median=48.7
Presence of mold	Yes	191 (39%)
	No	299 (61%)
Outdoor pollution	Yes	284 (59%)
	No	199 (41%)

missing values did not differ from the included ones in pollutant and comfort parameter concentrations.

3.4. Indoor air pollution and rhinitis

When considering each VOC independently, ethylbenzene, trichloroethylene, m/p- and o-xylene were significantly related to rhinitis after adjusting for confounding variables with ORs of 1.48 (95% CI: 1.09–2.02), 1.54 (95% CI: 1.07–2.21), 1.46 (95% CI: 1.07–2.00) and 1.43 (95% CI: 1.03–1.99), respectively (Fig. 3). Marginal models did not converge for 1-methoxy-2-propylacetate and 2-butoxyethylacetate. RCS functions showed non-linear associations for ethylbenzene ($p=0.03$) and o-xylene ($p=0.09$), confirming in part the results obtained with the binary variables (Table 4). Rhinitis was significantly related to global VOC score, with an odds ratio of 1.04 (95% CI: 1.00–1.08) after adjusting for confounders (Table 5). The odds ratio was 1.22 for five additional VOCs with high exposure level. No difference was seen between women and men. Only one specific VOC score (halogenated hydrocarbons) was significantly associated with an increasing risk of rhinitis (OR=1.28; 95% CI: 1.07–1.54) (Fig. 4). Individuals and dwellings not included in the model, due to missing values did not differ from those included. Similar to rhinitis in the last 12 months, rhinitis in the last four weeks was related to the global VOC score (OR=1.05, 95% CI: 1.00–1.09; $p=0.037$).

Restricting the analysis to individuals who slept ($n=810$) in the room, where VOCs were measured, the global VOC score was significantly associated with rhinitis (OR=1.05; 95% CI: 1.01–1.09) and almost significantly with asthma (OR=1.05; 95% CI: 0.98–1.13),

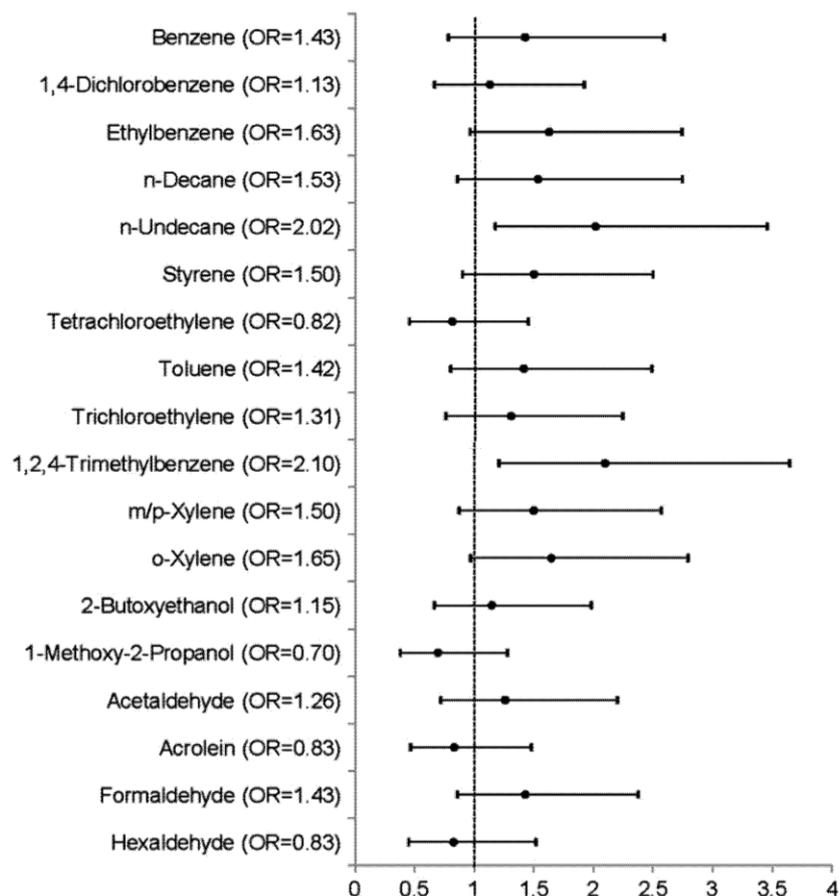


Fig. 1. Title: odds ratios of the relationships between asthma and exposure to indoor volatile organic compounds (low/high). Description: odds ratios are adjusted for gender, age, smoking habit, relative humidity, time of survey, presence of pets, presence of mold, and the highest educational level among individuals of the dwelling and outdoor pollution.

Table 4Test for overall and non-linear associations between VOCs, asthma and rhinitis, through GEE model with cubic spline functions (only associations with $p < 10\%$ are shown).

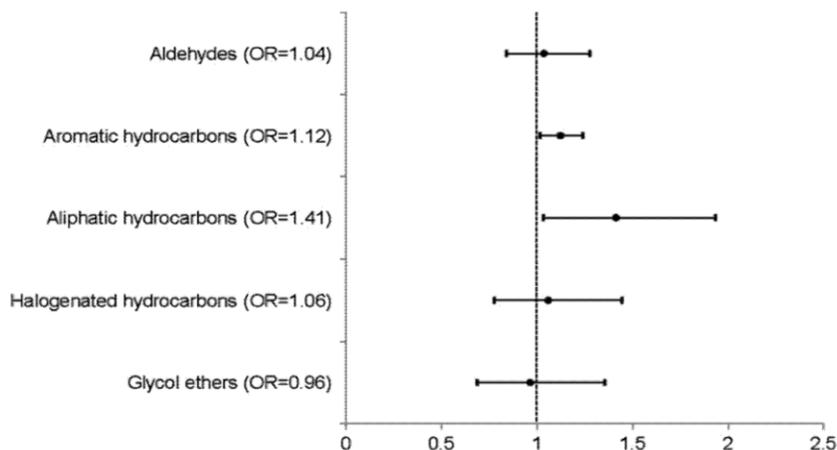
	Overall association <i>p</i>	Non-linear association <i>p</i>	OR _{25th/75th}	OR _{95th/75th}
Asthma				
N-undecane	0.02	0.01	0.65 (0.47–0.88)	1.94 (1.16–3.26)
1,2,4-Trimethylbenzene	0.01	0.03	1.24 (0.65–2.35)	3.13 (1.60–6.12)
Rhinitis				
Ethylbenzene	0.01	0.03	1.14 (0.77–1.70)	1.98 (1.33–2.93)
O-Xylene	0.08	0.09	1.12 (0.75–1.68)	1.76 (1.17–2.64)

OR_{25th/75th}: odds ratio for presenting asthma or rhinitis when comparing individuals with VOC concentration equal to the 25th percentile of the distribution with individuals with VOC concentration equal to the 75th percentile.OR_{95th/75th}: odds ratio for presenting asthma or rhinitis when comparing individuals with the VOC concentration equal to the 95th percentile of the distribution with individuals with VOC concentration equal to the 75th percentile.**Table 5**

Adjusted and unadjusted odds ratios of the global VOC score and the confounders for the risks of asthma and rhinitis.

Variable	Asthma in the past year (<i>n</i> =905)				Rhinitis in the past year (<i>n</i> =916)			
	OR	95% CI	aOR	95% CI	OR	95% CI	aOR	95% CI
Global VOCs score	1.05	0.99–1.11	1.07	1.00–1.13	1.03	1.00–1.07	1.04	1.00–1.08
Female sex	1.97	1.22–3.20	2.20	1.30–3.73	1.37	1.07–1.77	1.41	1.07–1.85
Age (years)	1.00	0.99–1.02	1.02	1.00–1.03	1.00	0.99–1.01	1.00	1.00–1.01
Current smoker	1.41	0.82–2.43	1.69	0.93–3.08	1.53	1.12–2.10	1.58	1.11–2.26
Former smoker	1.14	0.68–1.91	1.23	0.71–2.13	1.25	0.93–1.68	1.34	0.97–1.84
Humidity	0.99	0.96–1.02	0.98	0.95–1.01	0.98	0.97–1.00	0.98	0.97–1.00
Presence of gas cooker	1.74	1.10–2.76	1.62	1.02–2.56	1.17	0.88–1.56	1.15	0.83–1.59
Origin (French)	0.42	0.19–0.96	0.46	0.18–1.17	0.93	0.44–1.96	0.84	0.37–1.93
Time of year (summer)	1.55	0.87–2.77	1.85	0.99–3.46	1.17	0.88–1.57	1.22	0.88–1.67
Presence of pets	1.19	0.74–1.91	1.33	0.80–2.23	1.16	0.88–1.52	1.20	0.89–1.63
Presence of mold	1.74	1.09–2.77	1.94	1.20–3.13	1.13	0.05–1.49	1.11	0.82–1.50
Outdoor pollution	1.83	1.09–3.08	1.34	0.79–2.28	1.19	0.90–1.57	0.98	0.72–1.34
Higher educational Level (> high school)	0.92	0.58–1.47	1.13	0.68–1.89	0.86	0.65–1.13	0.88	0.65–1.20

OR: unadjusted odds ratio, aOR: odds ratio adjusted for all covariates presented in the table, 95% CI: 95% confidence interval, VOCs: volatile organic compounds.

**Fig. 2.** Title: odds ratios of the relationships between asthma and specific VOC scores. Description: odds ratios are adjusted for gender, age, smoking habit, relative humidity, time of survey, presence of pets, presence of mold, and the highest educational level among individuals of the dwelling and outdoor pollution.

thus confirming the initial trends. Restricting the analysis to individuals who share only environmental factors ($n=651$), the global VOC score was significantly associated with rhinitis (OR=1.05; 95% CI: 1.00–1.09), but not with asthma although a trend was observed (OR=1.02; 95% CI: 0.94–1.11).

Results obtained by the mixed model were very similar to those obtained by the GEE model (data not shown).

4. Discussion

Using population-based data on air quality of French dwellings, we found an increasing risk of asthma and rhinitis in dwellings with high concentrations of the selected VOCs. n-Undecane and 1,2,4-trimethylbenzene were individually significantly associated with increases in reported asthma and ethylbenzene, trichloroethylene,

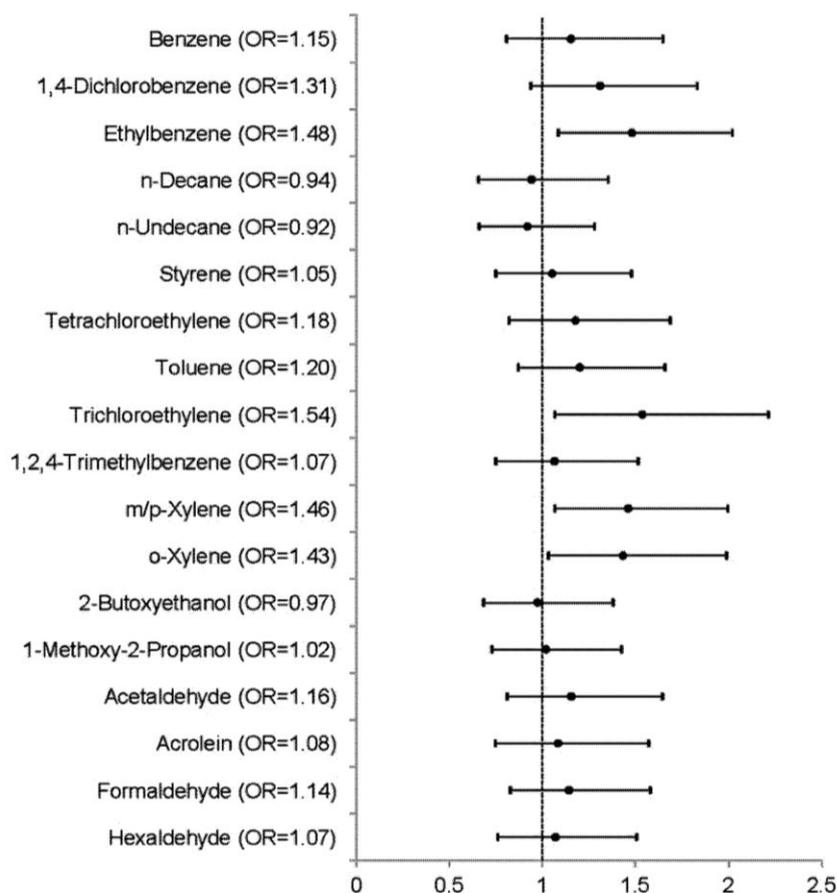


Fig. 3. Title: odds ratios of the relationships between rhinitis and exposure to indoor volatile organic compounds (low/high). Description: odds ratios are adjusted for gender, age, smoking habit, relative humidity, time of survey, presence of pets, presence of mold and the highest educational level among individuals of the dwelling and outdoor pollution.

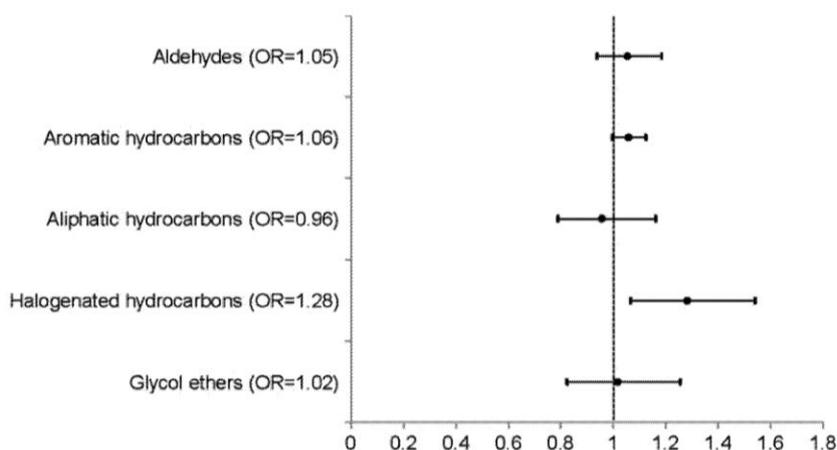


Fig. 4. Title: odds ratios of the relationships between rhinitis and specific VOC scores. Description: odds ratios are adjusted for gender, age, smoking habit, relative humidity, time of survey, presence of pets, presence of mold and the highest educational level among individuals of the dwelling and outdoor pollution.

m/p- and o-xylene with increases in rhinitis. The risks of asthma and rhinitis increased significantly for any additional VOC with a concentration higher than the 3rd quartile in the dwelling, ORs of 1.07 and 1.04, respectively, were observed. Aromatic hydrocarbons and aliphatic hydrocarbons were associated with a significant risk of asthma and halogenated hydrocarbons with a significant risk of rhinitis.

Our health outcomes collected with a standardized questionnaire are consistent with previous findings. The prevalence of asthma was comparable with that of a previous study, the ECRHS, having used

the same definition (Sunyer et al., 2004). The prevalence of rhinitis symptoms was slightly higher than that of the ECRHS (European Community Respiratory Health Survey, 1996). This discrepancy could be explained by the older age of participants in our study. In addition, we defined rhinitis according to the ISAAC questionnaire that was considered most appropriate, since it is based on nasal symptoms.

The effects of sex and smoking status on asthma and rhinitis were also similar with previous published findings (Hellgren et al., 2002; Janson et al., 2001), reporting a higher risk for women and current smokers for the two studied diseases.

The median concentrations of the single VOCs other than aldehydes measured in this study were below $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$, except for toluene. This is consistent with the reported concentrations of VOCs in homes in North America between 1990 and 2003 (Hodgson and Levin, 2003). For example, aldehyde concentrations were comparable with those from other studies (Hodgson and Levin, 2003), with formaldehyde concentrations around $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Similarly, our median concentration of benzene of $2.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ was comparable to the median concentration of $2.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ reported in North America. However, our concentration of benzene based on passive samplers was lower than the concentrations of 16 and $21 \mu\text{g}/\text{m}^3$ found, respectively, in American (Wallace, 1989) and Australian (Rumchev et al., 2004) dwellings, using active sampling. The sorbent materials used may account for some of these differences.

The relationships between VOCs and asthma have been highlighted in previous studies (Becher et al., 1996; Rumchev et al., 2004), although there are contradictory results (Ezratty et al., 2007). VOCs have also been related to rhinitis and upper airway disorders (Viegi et al., 2004). In general, VOCs have been reported in connection with airway inflammation (Viegi et al., 2004). In our study, no effect of formaldehyde was identified, although this pollutant has previously been incriminated in asthma (Casset et al., 2006; Norback et al., 1995; Rumchev et al., 2002; Smedje and Norback, 2001). However, a recent study by Ezratty et al. (2007) also questions the effect of formaldehyde on asthma.

A potential mechanism of action could be the irritation properties of VOCs. VOCs could facilitate the penetration of allergens in the target organs by the bias of irritation of the respiratory mucosa and impaired mucociliary clearance (D'Amato et al., 2005). Experimental studies have shown that even moderate concentrations of VOCs may cause inflammation and obstructive reactions in the airways (Koren et al., 1992) or a decline of forced expiratory volume in 1 s (FEV1) among asthmatics (Harving et al., 1991) as well as inflammatory response in the nose (Koren et al., 1992). One of the molecular mechanisms that may explain the effects of pollutants on inflammation is oxidative stress (Baeza and Marano, 2007; Bonay and Aubier, 2007), in which VOCs may play a key role (Baulig et al., 2003). Another potential mechanism is a synergistic effect of sensitization and exposure to such pollutants on airway reactivity, lowering the dose of antigen exposition needed to provoke bronchial or nasal constriction (Leikauf, 2002; Roux et al., 1999). Upper and lower airways seemed to be influenced differently by VOCs: aromatic and aliphatic hydrocarbons were associated with asthma, whereas halogenated hydrocarbons were associated with rhinitis according the specific VOC scores. This could mean that VOCs influence lower or upper airways according to their molecular weight with less penetration of the heaviest VOCs into the airways.

The strengths of this survey are the use of a large population-based sample of dwellings selected by a random process and the inclusion of a broad range of VOCs quantitatively assessed. The direct measurement of air pollutants in dwellings allowed a better appraisal of individual exposure compared to indirect methods such as indoor source recording or questionnaires (Viegi et al., 2004).

Our study presents certain limitations. Because of the cross-sectional design of the study, temporal relationships between VOCs exposure and either asthma or rhinitis cannot be established with certainty. The measurement was conducted for a single week and may be a poor surrogate for past year exposure. However, at least 97% of the reference persons had already lived in their current home the year preceding the survey (this information was not available for the rest of the sample). Moreover people were asked not to modify their lifestyle during the survey. No unexpected events capable of changing air quality were recorded

during the sampling period. Even though the homes were not all surveyed at the same time, adjusting or stratifying the analysis on the season of survey did not modify the results. Moreover the study fails to represent the individual's total exposure in the past year, since the concentrations in the dwellings did not take into account the exposure to outdoor air. Also, we cannot rule out the possibility that the symptoms were due to past indoor or outdoor exposures. The sampling of our study was initially designed to represent dwellings and not individuals, which may have affected the prevalence of rhinitis, but not the estimation of associations between exposure and health outcomes.

The acceptance ratio to participate was low (19.5%), which constitutes a limit of the study. This ratio was due to eligibility criteria and logistic considerations as well as to refusal. As the refusal of having a survey in a household may be associated with a particular lifestyle, which may affect the concentrations of indoor pollutants, the results might have been different with the whole sample. However, for respiratory conditions and pollutant concentrations we found in the sample of participants figures that are comparable to previous data. Atopy was not considered among the risk factors, because this information was not available in the database. This could lead to an overestimation of the effects of VOCs. However, as the sample was randomly selected, an equal distribution of atopic individuals between homes with high VOC concentrations and those with low concentrations can be expected. The diagnoses of rhinitis and asthma were not confirmed by a physician, which can lead to misclassifications for some individuals. However based on the literature, in France, 75% of asthma determined by a questionnaire is confirmed by a physician (Moreau et al., 2000).

The arbitrary use of the 3rd quartile value in categorizing dwellings can be arguable. In order to address this issue, we performed the same analysis using the median value first and the 85th percentile value secondly as the cut-point instead of the 3rd quartile value to define the global VOC score. Results obtained with the 3rd quartile were confirmed although not statistically significant in the case of the median. The marginal model adjusted on confounders showed no significant associations with the global VOC score built with the median value, but the odds ratio were still greater than 1:1.03 (95% CI: 0.98–1.09, $p=0.22$) for asthma and 1.02 (95% CI: 0.99–1.05, $p=0.20$) for rhinitis. Conversely, associations with the global VOC score built with the 85th percentile value were significant, with an OR of 1.10 (95% CI: 1.02–1.19, $p=0.01$) for asthma and an odds ratio of 1.06 (95% CI: 1.01–1.12, $p=0.01$) for rhinitis. Asthma and rhinitis risks were thus increased, respectively, by 61% and 40% for 5 additional VOCs with an exposure level above the 85th percentile. As expected, the obtained ORs were higher than those obtained using the 3rd quartile value. These results confirmed our results and highlighted a dose–response relationship between VOC concentrations and respiratory health.

Our study presents a new contribution as a multi-pollutant analysis was conducted. Potential sources of VOCs are numerous in dwellings, from building materials, equipment and furniture to human activities like cleaning, cooking, do-it-yourself activities and smoking (Viegi et al., 2004; Zhang and Smith, 2003), which produce many different VOCs. Moreover each household component emits a given set of VOCs leading to potential correlation between them. Studying the joint effect of VOCs consequently seems most realistic. The difficulty is in selecting the variable representing the combined concentrations. We created the variable global VOC score instead of using the indoor concentration of total volatile organic compounds (TVOC) often used. Actually the concentrations of the different VOCs were unevenly distributed, and simply adding those up would have given too much weight to the ones with higher values, regardless of the effective toxicity of

these compounds. Our choice based on the categorization of each component gave an a priori equal importance to every pollutant.

Our results on VOC score confirms those of previous studies showing that the level of TVOC was associated with an increasing risk of shortness of breath in adults (Norback et al., 1995) and with asthma in children (Rumchev et al., 2004). However, odds ratios of the present global VOC score and of the TVOC cannot be compared, since these two variables are built differently. An approach based on a global score was used in a survey relating asthma to VOCs in the UK (Sherriff et al., 2005), where a score for the frequency of use of some chemical products was derived. An association between a frequent use of chemical based products in the prenatal period and persistent wheezing in young children was shown. However, no direct assessment of VOCs concentrations was used to compute their score. Conversely, Arif et al. (Arif and Shah, 2007) studied the association between quantitatively assessed exposure to VOCs and asthma among American adults. They produced factors for VOCs by principal component analysis and obtained two factors: one representing “Aromatic Compounds” and the other “Chlorinated Hydrocarbons”. A significant association between aromatic compounds and asthma was observed as in the present study. A paper, dealing with outdoor multi-pollution, reported the mixture of air pollutants associated with adverse health outcomes by assigning weights to each air pollutant estimated during the fitting process and constrained to sum to one (Roberts and Martin, 2006). These weighted methods have advantages over our score in that the loadings assigned to each pollutant depend on the adverse health outcomes. Still, a major disadvantage is that they do not avoid the problem of unstable parameter estimates that can arise due to the positive correlation among pollutants and do not produce Ors, which are easy to interpret.

In conclusion, our findings drawn from a population-based sample suggest that indoor VOCs are linked with both asthma and rhinitis as shown by a higher prevalence of these clinical conditions in dwellings with elevated concentrations of various VOCs. This cross-sectional study lays the foundation of further cohort or toxicological studies in order to confirm these associations and test for causality.

Conflict of interest

none.

Acknowledgments

The authors would like to thank David Moreau (EPAR) and Duane Sherrill (University of Arizona) for useful discussions, and Jean-Paul Lucas, Anthony Gregoire and Michael Derbez (CSTB) for their help with the data. Funding: Ministries in charge of Construction, Environment, Health and Research, CSTB, Agency for the Environment and Energy Control (ADEME), National Agency for Housing Improvement (ANAH) and Health Monitoring Institute (InVS).

References

Anthracopoulos, M.B., Antonogeorgos, G., Liolios, E., Triga, M., Panagiotopoulou, E., Piftis, K.N., 2009. Increase in chronic or recurrent rhinitis, rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren in Greece: three surveys during 1991–2003. *Pediatr. Allergy Immunol.* 20, 180–186.

Arif, A.A., Shah, S.M., 2007. Association between personal exposure to volatile organic compounds and asthma among US adult population. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 80, 711–719.

Baeza, A., Marano, F., 2007. [Air pollution and respiratory diseases: a central role for oxidative stress]. *Med. Sci. (Paris)* 23, 497–501.

Baulig, A., Garlatti, M., Bonvallot, V., Marchand, A., Barouki, R., Marano, F., Baeza-Squiban, A., 2003. Involvement of reactive oxygen species in the metabolic pathways triggered by diesel exhaust particles in human airway epithelial cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 285, L671–L679.

Becher, R., Hongslo, J.K., Jantunen, M.J., Dybing, E., 1996. Environmental chemicals relevant for respiratory hypersensitivity: the indoor environment. *Toxicol. Lett.* 86, 155–162.

Bernstein, J.A., Alexis, N., Bacchus, H., Bernstein, I.L., Fritz, P., Horner, E., Li, N., Mason, S., Nel, A., Oullette, J., Reijula, K., Reponen, T., Seltzer, J., Smith, A., Tarlo, S.M., 2008. The health effects of non-industrial indoor air pollution. *J. Allergy Clin. Immunol.* 121, 585–591.

Blanc, P.D., Eisner, M.D., Katz, P.P., Yen, I.H., Arceha, C., Earnest, G., Janson, S., Masharani, U.B., Quinlan, P.J., Hammond, S.K., Thorne, P.S., Balmes, J.R., Trupin, L., Yelin, E.H., 2005. Impact of the home indoor environment on adult asthma and rhinitis. *J. Occup. Environ. Med.* 47, 362–372.

Bonay, M., Aubier, M., 2007. Air pollution and allergic airway diseases. *Med. Sci. (Paris)* 23, 187–192.

Casset, A., Marchand, C., Purohit, A., le Calve, S., Uring-Lambert, B., Donnay, C., Meyer, P., de Blay, F., 2006. Inhaled formaldehyde exposure: effect on bronchial response to mite allergen in sensitized asthma patients. *Allergy* 61, 1344–1350.

Charpin, D., Annesi-Maesano, I., Godard, P., Kopferschmitt-Kluber, M., Oryszczyn, M., Peray, P., Quoix, E., Rahérison, C., Teytaud, A., Vervloet, D., 1997. Présentation générale de l'étude ISAAC. *Rev. Mal Respir.* 14, 7–14.

Ciprandi, G., Vizzaccaro, A., Cirillo, I., Crimi, P., Canonica, G.W., 1996. Increase of asthma and allergic rhinitis prevalence in young Italian men. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 111, 278–283.

D'Amato, G., Liccardi, G., D'Amato, M., Holgate, S., 2005. Environmental risk factors and allergic bronchial asthma. *Clin. Exp. Allergy* 35, 1113–1124.

Desquilbet, L., Mariotti, F., 2010. Dose–response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat. Med.* 29, 1037–1057.

Diez, U., Kroessner, T., Rehwagen, M., Richter, M., Wetzig, H., Schulz, R., Borte, M., Metzner, G., Krumbiegel, P., Herbarth, O., 2000. Effects of indoor painting and smoking on airway symptoms in atopy risk children in the first year of life results of the LARS-study. Leipzig allergy high-risk children study. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 203, 23–28.

Durrleman, S., Simon, R., 1989. Flexible regression models with cubic splines. *Stat. Med.* 8, 551–561.

Eder, W., Ege, M.J., von Mutius, E., 2006. The asthma epidemic. *N. Engl. J. Med.* 355, 2226–2235.

Ellison-Loschmann, L., Sunyer, J., Plana, E., Pearce, N., Zock, J.P., Jarvis, D., Janson, C., Anto, J.M., Kogevinas, M., 2007. Socioeconomic status, asthma and chronic bronchitis in a large community-based study. *Eur. Respir. J.* 29, 897–905.

Emenius, G., Svartengren, M., Korsgaard, J., Nordvall, L., Pershagen, G., Wickman, M., 2004. Building characteristics, indoor air quality and recurrent wheezing in very young children (BAMSE). *Indoor Air* 14, 34–42.

European Community Respiratory Health Survey, 1996. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur. Respir. J.* 9, 687–695.

Ezratty, V., Bonay, M., Neukirch, C., Orset-Guillossou, G., Dehoux, M., Koscielny, S., Cabanes, P.A., Lambrozo, J., Aubier, M., 2007. Effect of formaldehyde on asthmatic response to inhaled allergen challenge. *Environ. Health Perspect.* 115, 210–214.

Harrell, F., 2001. *Regression Modeling Strategies*. Springer-Verlag Inc., New York.

Harving, H., Dahl, R., Molhave, L., 1991. Lung function and bronchial reactivity in asthmatics during exposure to volatile organic compounds. *Am. Rev. Respir. Dis.* 143, 751–754.

Hellgren, J., Lillienberg, L., Jarlstedt, J., Karlsson, G., Toren, K., 2002. Population-based study of non-infectious rhinitis in relation to occupational exposure, age, sex, and smoking. *Am. J. Ind. Med.* 42, 23–28.

Hodgson, A., Levin, H., 2003. Volatile organic compounds in indoor air: A review of concentrations measured in North America since 1990. LBNL-51715. Lawrence Berkeley National Laboratory, Berkeley, CA.

Janson, C., Anto, J., Burney, P., Chinn, S., de Marco, R., Heinrich, J., Jarvis, D., Kuenzli, N., Leynaert, B., Luczynska, C., Neukirch, F., Svanes, C., Sunyer, J., Wjst, M., 2001. The European community respiratory health survey: what are the main results so far? European community respiratory health survey II. *Eur. Respir. J.* 18, 598–611.

Kirchner, S., Arenes, J., Cochet, C., Derbez, D., Duboudin, C., 2007. Air quality in French homes. *Environnement, Risques et Santé* 6, 259–269.

Koren, H.S., Graham, D.E., Devlin, R.B., 1992. Exposure of humans to a volatile organic mixture. III. Inflammatory response. *Arch. Environ. Health* 47, 39–44.

Leikauf, G.D., 2002. Hazardous air pollutants and asthma. *Environ. Health Perspect.* 110 (Suppl 4), 505–526.

Lotvall, J., Ekerljung, L., Ronmark, E.P., Wennergren, G., Lindén, A., Ronmark, E., Toren, K., Lundback, B., 2009. West Sweden asthma study: prevalence trends over the last 18 years argue no recent increase in asthma. *Respir. Res.* 10, 94.

McGwin, G., Lienert, J., Kennedy, J. I., 2010. Formaldehyde exposure and asthma in children: a systematic review. *Environ. Health Perspect.* (118), 313–317.

Moreau, D., Ledoux, S., Choquet, M., Annesi-Maesano, I., 2000. Prevalence and severity of asthma in adolescents in France. Cross-sectional and retrospective analyses of a large population-based sample. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 4, 639–648.

- Norback, D., Bjornsson, E., Janson, C., Widstrom, J., Boman, G., 1995. Asthmatic symptoms and volatile organic compounds, formaldehyde, and carbon dioxide in dwellings. *Occup. Environ. Med.* 52, 388–395.
- Qian, Z., He, Q., Kong, L., Xu, F., Wei, F., Chapman, R.S., Chen, W., Edwards, R.D., Bascom, R., 2007. Respiratory responses to diverse indoor combustion air pollution sources. *Indoor Air* 17, 135–142.
- Qian, Z., Zhang, J., Korn, L.R., Wei, F., Chapman, R.S., 2004. Factor analysis of household factors: are they associated with respiratory conditions in Chinese children? *Int. J. Epidemiol.* 33, 582–588.
- Ramalho, et al., 2006. Proceedings of Healthy Buildings Conference, 2006.
- Richardson, S., 2000. [Methodological problems in health-environment ecological studies]. *C. R. Acad. Sci. III.* 323, 611–616.
- Riedi, C.A., Rosario, N.A., Ribas, L.F., Backes, A.S., Kleiniibing, G.F., Popija, M., Reisdorfer, S., 2005. Increase in prevalence of rhinoconjunctivitis but not asthma and atopic eczema in teenagers. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 15, 183–188.
- Roberts, S., Martin, M., 2006. Investigating the mixture of air pollutants associated with adverse health outcomes. *Atmos. Environ.* 40, 984–991.
- Roux, E., Hyvelin, J.M., Savineau, J.P., Marthan, R., 1999. Human isolated airway contraction: interaction between air pollutants and passive sensitization. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 160, 439–445.
- Rumchev, K., Spickett, J., Bulsara, M., Phillips, M., Stick, S., 2004. Association of domestic exposure to volatile organic compounds with asthma in young children. *Thorax* 59, 746–751.
- Rumchev, K.B., Spickett, J.T., Bulsara, M.K., Phillips, M.R., Stick, S.M., 2002. Domestic exposure to formaldehyde significantly increases the risk of asthma in young children. *Eur. Respir. J.* 20, 403–408.
- Russell, G., 2006. The childhood asthma epidemic. *Thorax* 61, 276–278.
- Sherriff, A., Farrow, A., Golding, J., Henderson, J., 2005. Frequent use of chemical household products is associated with persistent wheezing in pre-school age children. *Thorax* 60, 45–49.
- Simoni, M., Biavati, P., Carrozzi, L., Viegi, G., Paoletti, P., Matteucci, G., Ziliani, G.L., Ioannilli, E., Sapigni, T., 1998. The Po River delta (North Italy) indoor epidemiological study: home characteristics, indoor pollutants, and subjects' daily activity pattern. *Indoor Air* 8, 70–79.
- Smedje, G., Norback, D., 2001. Incidence of asthma diagnosis and self-reported allergy in relation to the school environment—a four-year follow-up study in schoolchildren. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 5, 1059–1066.
- Smedje, G., Norback, D., Edling, C., 1997. Asthma among secondary schoolchildren in relation to the school environment. *Clin. Exp. Allergy* 27, 1270–1278.
- Sunyer, J., Jarvis, D., Pekkanen, J., Chinn, S., Janson, C., Leynaert, B., Luczynska, C., Garcia-Esteban, R., Burney, P., Anto, J.M., 2004. Geographic variations in the effect of atopy on asthma in the European community respiratory health study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 114, 1033–1039.
- Vedal, S., Brauer, M., White, R., Petkau, J., 2003. Air pollution and daily mortality in a city with low levels of pollution. *Environ. Health Perspect.* 111, 45–52.
- Viegi, G., Simoni, M., Scognamiglio, A., Baldacci, S., Pistelli, F., Carrozzi, L., Annesi-Maesano, I., 2004. Indoor air pollution and airway disease. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 8, 1401–1415.
- Wallace, L.A., 1989. The exposure of the general population to benzene. *Cell Biol. Toxicol.* 5, 297–314.
- Wang, T.N., Ko, Y.C., Chao, Y.Y., Huang, C.C., Lin, R.S., 1999. Association between indoor and outdoor air pollution and adolescent asthma from 1995 to 1996 in Taiwan. *Environ. Res.* 81, 239–247.
- Woodcock, A., Custovic, A., 1998. ABC of allergies. Avoiding exposure to indoor allergens. *Br. Med. J.* 316, 1075–1078.
- Zhang, J., Smith, K.R., 2003. Indoor air pollution: a global health concern. *Br. Med. Bull.* 68, 209–225.
- Zhao, Z., Zhang, Z., Wang, Z., Ferm, M., Liang, Y., Norback, D., 2008. Asthmatic symptoms among pupils in relation to winter indoor and outdoor air pollution in schools in Taiyuan, China. *Environ. Health Perspect.* 116, 90–97.
- Zollner, I.K., Weiland, S.K., Piechotowski, I., Gabrio, T., von Mutius, E., Link, B., Pfaff, G., Kouros, B., Wuthe, J., 2005. No increase in the prevalence of asthma, allergies, and atopic sensitisation among children in Germany: 1992–2001. *Thorax* 60, 545–548.

4.1.3 Article 3. Respiratory effects of home exposure to multi-VOCs mixture modulated by aeroallergens

Respiratory effects of home exposure to multi-VOCs mixture modulated by aeroallergens

Cécile Billionnet^{a,b}, Séverine Kirchner^c, Frédéric de Blay^d, Isabella Annesi-Maesano^{a,b}

Authors' affiliations:

^aINSERM, UMR S 707, EPAR, F-75012, Paris, France.

^bUPMC Univ Paris 6, UMR S 707, EPAR, F-75012, Paris, France.

^cCSTB, OQAI, Champs sur Marne, F-77420 France.

^dUnité de pneumologie, d'allergologie et de pathologie respiratoire de l'environnement des Hôpitaux universitaires de Strasbourg

Corresponding author: Cécile Billionnet, Department of Epidemiology of Allergic and Respiratory diseases (EPAR), UMR-S 707 INSERM &UPMC Paris 6, Medical School Saint Antoine, 27 rue Chaligny, 75571 Paris Cedex 12, France. Tel: + 33 (0)1 44 73 84 37 / Fax: + 33 (0)1 44 73 84 54 / billionnet@u707.jussieu.fr

Abstract

Background: VOCs are generally correlated with each other in indoor settings and may have an additive or synergistic effect on health. One suspected mechanism involved in the respiratory health effect of VOCs is synergy with other air pollutants including allergens.

Aims: Determine the effects of exposure to VOC mixture on respiratory health and their potential interactions with allergens.

Method: A national cross-sectional survey measured 20 VOCs in 490 main dwellings in France. A standardized questionnaire monitored respiratory conditions in 1012 inhabitants of the dwellings (≥15 years). A cluster analysis suggested classifying the dwellings into six clusters, according to VOCs levels and family. Moreover, a principal component analysis allowed generating four factor scores according to the VOCs family. Marginal models were used to model the relationships between the VOCs exposure and respiratory conditions. Stratified models were implemented to assess the role of allergens in the relationship between VOCs and respiratory health.

Results: Individuals who lived in a dwelling highly polluted by many VOCs had an increased risk of rhinitis, asthma and cough. The aromatic hydrocarbon score was associated with rhinitis and wheezing, the aliphatic hydrocarbon score with asthma and cough, the halogenated hydrocarbons with asthma, wheezing and rhinitis, and the aldehydes with phlegm. Aldehydes and Can f1 had a significant synergistic effect on wheezing, rhinitis, cough and phlegm. Aromatic hydrocarbons and Can f1 had a significant synergistic effect on cough and phlegm. Aliphatic hydrocarbons had a synergistic effect with Fel d1 on phlegm and an antagonist effect with can f1 on wheezing.

Conclusion: Our data support evidence of adverse effects of exposure to VOC mixture on respiratory health, stronger in the presence of pet allergens.

Introduction

Over the past decades concern has increased about respiratory health effects from exposure to indoor air pollution (16, 88, 130). Several recent studies have involved volatile organic compounds (VOCs) in various respiratory disorders including asthma symptoms (7, 111). VOCs are ubiquitous at home where they emitted by various sources from building characteristics and human activities, such as building material and equipment, combustion processes, cleaning products, do-it-yourself and tobacco smoke. Most studies about indoor respiratory effects consider each VOC as having an isolated effect (87, 111-112, 140). However, individuals are exposed to many VOCs at once, correlated each other, and with potential additive or synergistic effects. Consequently, findings from single pollutant models and the proper role of each pollutant may be difficult to interpret. That led to the need to consider exposure to multi VOCs mixture and to use appropriate methodology taking into account the correlations among VOCs. In 2007, the Scientific Committee "Health and Environmental Risks" of the European Commission strongly encouraged the evaluation of the combined effects of indoor air pollutants (<http://ec.europa.eu/health>). Over recent years, exposure to multi-pollutants mixture has begun to be investigated as such. Arif et al. (7) investigated the effects of VOCs on asthma and wheezing

in adults using a principal component analysis to obtain independent factors, linear combinations of VOCs, then used as new explanatory variables and found an association between asthma and aromatic compounds. More simply, we implemented a score able to establish the relationships between respiratory outcomes and simultaneous exposure to various VOCs as determined by scores representing the number of VOCs in the dwelling with an elevated concentration (17).

Not only VOCs interact each other but they can interact with other air pollutants. Of interest in the case of asthma and allergy, the mechanism according to which there is synergy between VOCs and allergens (136). Although experimental studies (33, 68, 92) and a small number of epidemiological studies (27, 114) have demonstrated an interaction between traffic-related pollutants (e.g. ozone) and pollens, the interaction between VOCs and indoor allergens have been explored rarely. Rumchev et al. (111) found a significant interaction between levels of house dust mite on asthma in young children toluene and, but not for other analyzed VOCs. Interdependence of the effects of VOCs and allergens may occur by a lowering, due to VOC exposure, of the dose of antigens needed to provoke bronchoconstriction.

The aim of the present paper was to explore the relationships of exposure to multi VOCs mixture to respiratory health taking possible

interactions between VOCs and allergens into account.

Materials and Methods

Population and variables

Study sample

Data come from a national cross-sectional representative survey conducted by the Indoor Air Quality Observatory (OQAI), between October 2003 and December 2005. The final sample included 567 main residences and 1 612 individuals aged > 15 years distributed in 74 municipalities of 19 regions. The surveys within these homes included standardized questionnaires and air quality measurements over a week. See Billionnet et al. (17) for more details about the sample selection.

Air pollution assessments

The pollutants to be measured were selected on the basis of their potential impact on air quality or comfort, and their toxicity and ubiquitous nature, according to a hierarchical classification designed by a panel of experts (<http://www.air-interieur.org/>). As a consequence, 30 physical, chemical and biological pollutants were measured with a specific sampling strategy for each pollutant (e.g. equipment, protocols for fitting, sample collection and analysis, room used) (Ramalho O et al., Proceedings of Healthy Buildings conference, 2006). For the purpose of the

present work are of interest the 20 VOCs, including 4 aldehydes, 12 hydrocarbons and 4 glycol ethers and 4 common allergens (dust mite allergens (Der p1 and Der f1), dog and cat (Can f1 and Fel d1)). CSTB-POLLEM Laboratory (Marne La Vallée, France) and Fondazione Maugeri (Padua, Italy) assessed VOCs, the Pneumology Department, Allergology Laboratory of Strasbourg University Hospitals (Strasbourg, France) assessed the allergens. Additional details can be found at www.air-interieur.org. VOCs were measured for one week in the bedroom of the reference person of the household. The concentrations measured for these pollutants are therefore the mean values for the week of observation. Aldehydes were collected by radial diffusive sampling onto 2,4-DNPH coated Florisil and other VOCs onto carbograph 4 adsorbents (Radiello, Fondazione Salvatore Maugeri (FSM)). Adsorbed VOCs were extracted through thermodesorption and analyzed by gas phase chromatography equipped with flame ionization detector and/or mass spectrometry. Aldehyde-hydrazones formed in the cartridge were eluted by acetonitrile solvent and analyzed by liquid chromatography associated with a UV detector. Dog and cat allergens were measured in air of the living room by vacuum pumps connected to cassette-filters operating for 1h at 20 L/min, collecting suspended particulate matter on 37 mm diameter glass microfibre filters (Millipore). Dust mite allergens were measured in

mattress dust in the bedroom of the reference person by vacuum cleaning for 5 to 10 min with a regular domestic vacuum cleaner having the following characteristics: negative pressure of 31 kPa and minimum power of 1500 Watts. ELISA analysis was used to obtain allergen concentrations. The procedure was the one followed by the supplier of antibody ("Indoor biotechnologies") and the AFNOR standard NF X43-404 (sept 1993). PM of aerodiameter less than 10 and 2.5 μm were also measured. A correction factor was applied to take account of seasonal variations. The maximum values of moving averages over 8 h were used for analysis. Temperature, relative humidity and CO₂ were also measured in the bedroom. CO₂ was monitored for 7 days (10 min averages) by non-dispersive infra-red probe (Q-track. TSI Inc.). Relative humidity and temperature were monitored in parallel with the use of Hygrolog sensors (Rotronic). Information on technical features of dwellings and on households was collected using detailed questionnaires. A weekly diary about activities and time spent at home was completed by the inhabitants. The feasibility of the field survey and of the assessment of the indoor air quality had been previously tested with a pilot study in 2001 involving 90 dwellings (<http://www.air-interieur.org/>) not included in the present analysis. Details on the field survey are described in www.air-interieur.org, Indoor Air quality in French dwellings, Final Report.

Respiratory Health Outcomes

The survey focused on asthma, rhinitis, wheezing, cough and phlegm. A standardized self-administered questionnaire was filled by individuals aged 15 years or more living in the dwelling. It was derived from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) (<http://www.ecrhs.org/>) and the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). In order to relate air pollution concentrations assessed during the survey with current diseases, symptoms in the year preceding the survey were considered. Individual symptoms considered were sneezing, runny or blocked nose without cold in the last 12 months (rhinitis) and wheezing without cold in the past 12 months (wheezing). Asthma in the past year was defined as indicated in the ECRHS (39), on the basis of one of the following criteria: i) Having an asthma attack in the last 12 months, ii) Being woken by an attack of shortness of breath in the last 12 months, iii) Currently using asthma medicine. Two chronic symptoms were also considered: frequent cough on getting up in winter (cough) and frequent phlegm on getting up in winter (phlegm).

Statistical analysis

Comparisons between responding and non responding groups for the population and dwelling characteristics were tested with the median test for continuous variables and Pearson χ^2 test for categorical variables.

Correlations between pollutants were checked with Spearman's rank correlation coefficient. For VOC concentrations, values below the detection limit were replaced by 0 and values between the detection limit and the quantification limit were replaced by half of the quantification limit. To minimize the influence of extreme values, the concentration values were limited to twice the 95th percentile of the sample for each VOC. The actual concentration values were then standardized to a value from 0 to 1 for each VOC to ensure that each had the same weight in the analysis, independently of the order of magnitude of the concentrations for each.

Exposure to multi VOC mixture was assessed through 1) the dwelling typology as defined by VOC levels using clustering and 2) VOC factor scores, namely linear combinations of VOCs, identified through principal component analysis. Both approaches were used to study the relationships of exposure to multi-VOC mixture to respiratory health because they are complementary. The former allows quantifying the risk associated with a type of dwelling in terms of VOC pollution. The latter allows to reduce the number of VOC variables and to explore interactions with allergens. Restricted cubic spline (RCS) functions (56) were applied to check the linearity of the association between VOC factors and respiratory outcomes, using the %rcs SAS macro developed by Desquilbet and Mariotti (32) The optimal number of segments was selected putting an increasing number of

knots (between 3 and 5) and the best-fitting model was defined as the one minimizing the quasi-likelihood criterion (QIC). The 5th, 25th, 50th, 75th and 95th percentiles were used as knots for the 5-knot RCS functions, the 5th, 25th, 75th and 95th percentiles for the 4-knot RCS functions and the 5th, 50th and 95th for the 3-knot RCS function, as proposed by Durrleman and Simon (37).

Clustering

The dwelling typology based on VOC concentrations implemented by Duboudin (36) in order to characterize the French dwellings was applied in our study. This was conducted in three successive stages. Briefly, the first stage divided the sample relatively finely into homogeneous groups of homes in terms of VOC pollution, by applying Kohonen's self-organising maps method, based on the principle of unsupervised neural networks. This method is therefore suitable for cases where the distributions of values are skewed and encompass several orders of magnitude. In the second stage, some subgroups were clustered to reduce the number of groups and to increase the number of homes in each by a hierarchical ascending contiguity constraint classification method. The third stage consisted of characterizing the groups of homes in respect to their VOC concentrations, based on the test-value determining if the median concentration of a VOC for a given group of homes was equivalent to the median

concentration for the entire set of homes in the analysis.

Principal component analysis

Principal component analysis was used to generate VOC factor scores, which are linear combinations of VOCs. To this extent, we used the SAS factor procedure, employing principal components analysis with varimax (orthogonal) rotations. Eighteen original variables were entered into principal component analysis. We chose variables with loadings greater than or equal to 0.5 for interpreting and naming individual factors (69).

Association between exposure to multi VOC mixture and respiratory health outcomes

The relationships between the dwelling typology on the basis of VOC levels and VOC scores respectively to respiratory outcomes were analyzed using the generalized estimating equation approach (GEE) with exchangeable covariance pattern to adjust for correlations within people belonging to the same dwelling, through the GENMOD SAS procedure. Individuals within a dwelling tend to be more alike in terms of attitudes and behaviors, environmental and, for some of them, genetic factors than individuals from different dwellings. Failure to take into account the correlation between people of the same dwelling can lead to incorrect inferences. Several GEE models were performed by introducing either the dwelling typology or VOC scores in the model. In order

to explore interactions, a model for each VOC factor - allergen pair was performed by introducing, in addition to the VOC scores, an interaction term. In order to take into account the large number of dwellings having low allergen concentrations (table 2) and the generally non-linear effect of allergens (41, 127), exposure to allergens was categorized in a binary variable by classifying low vs. high exposure level, using the limit of quantification as a threshold value for pet allergens and the 3rd quartile value of the distribution for dust mite allergens. For VOC score and outcome with non-linear association, the VOC score was analyzed as a binary variable (with the 3rd quartile value as a cut-off) for the interaction study. The correlation between the VOC score and the allergen concentrations were checked to ensure that observed interactions were not factice. Indeed, assume both a non-linear response of a VOC score on health and a high correlation between this VOC score and a given allergen. A stronger effect of the VOC score when the allergen concentration is high (synergistic effect) could simply reflect that VOC effect is non-linear (for example, stronger after a threshold).

The selected confounders were gender, age, smoking habit, relative humidity, time of survey, presence of pets, presence of mould, the highest educational level among individuals of the dwelling and the outdoor sources of pollution (highways, rail, airports, industrial plant, and sewage treatment plants

within a 500 meter radius. We devoted a particular attention to the proportion of time spent at home (median=69%) that beyond not being associated ($p>30\%$) with the outcomes did not affect the statistical significance of VOCs when introduced in the models. [Table 1](#) shows the confounder distributions. The confounder “presence of pets” was excluded from the model when tests for interaction between VOC and pet allergens were performed.

Successively, for consistency, all models were adjusted for the same confounders. This decision was also justified by the fact that respiratory health outcomes (asthma, wheezing, rhinitis, cough and phlegm) share many risk factors. Bivariate marginal analysis between potential confounders and the five outcomes were performed. All variables associated with an outcome with a $p<0.30$ were retained in a first step. In a second step, we selected the confounders affecting at least 20% of the coefficient estimates regarding at least one of the VOC score or the VOC typology for at least one outcome. We carried out this second step for each VOC score and the VOC typology, and we omitted selected covariates that were collinear with others. Age, sex and smoking status were included in all models, regardless of whether they changed the effect estimates significantly as they had been included as potential confounders in comparable studies (7, 111). Since VOCs were measured in the bedroom of the reference person, a sensitivity analysis

restricted to individuals who slept in the room where VOCs were measured was conducted. Statistical tests have been conducted with a type I risk of 5%. Statistical analysis has been conducted using SAS version 9.2.

Results

Measurements of pollution were conducted in 567 dwellings and 1,012 eligible individuals living in 490 of these dwellings completed the health questionnaire. 47.9% of respondents were male and 52.1% female. Age ranged from 15 to 89 years (median = 44 years). 47.9% of individuals were employed, 21.2% retired, 12.2% students, 5.2% unemployed people, and 4.9% housewives/househusbands. [Table 1](#) presents the percentages of individuals reporting the respiratory outcomes. Rhinitis was the most reported condition followed by chronic symptoms. The non responding population (i.e. inhabitants of the 77 dwellings with pollutant measurements who did not complete the health questionnaire) did not differ from the responding population in sex distribution, occupation and educational level but was significantly younger (median age of 36 vs. 44 years).

VOC and allergen distributions

The proportions of dwellings with VOC concentrations below the limit of detection and below the limit of quantification and the distribution of VOC concentrations within the 490 dwellings are shown in Billionnet et al

(17). The highest median and 3rd quartile concentrations were found for formaldehyde (19.4 µg/m³ and 28.3 µg/m³ respectively). Correlation coefficients between VOCs ranged from 0.15 to 0.96. The highest correlations were observed for acrolein and acetaldehyde (0.72), benzene and ethylbenzene (0.65), benzene and m/p-xylene (0.63). The 77 dwellings not included in the present analysis differed from the 490 dwellings included in that they had significantly higher concentrations of 9 VOCs compared to those of the 490 dwellings.

Table 2 presents the proportions of dwellings with allergen concentrations below the limit of quantification and the distribution of allergen concentrations within the 490 dwellings. 75% and 80% of dwellings have a concentration value below the limit of quantification for Can f1 and Fel d1 respectively.

Exposure to multi VOC mixture and respiratory health

Dwelling VOC typology

Four main types and 6 clusters of dwellings respectively were identified on the basis of air pollution by volatile organic compounds (VOCs) to various degrees. The dwellings that were the polluted by several VOCs simultaneously were characterised by median concentration levels from 2 to 20 times greater than those of the entire sample for at least 7 VOCs. This group is divided into two clusters, the former polluted predominantly

by aromatic hydrocarbons and to a lesser extent by hydrocarbon aliphatic (cluster 1, 6% of dwellings) and the latter polluted predominantly by aliphatic hydrocarbons and to a lesser extent by aromatic hydrocarbons (cluster 2, 2.4%). The dwellings moderately polluted by several VOCs simultaneously. They are characterized by median concentration twice as high as those of the complete sample for 4 to 7 VOCs. They are divided into two clusters, one with predominantly aromatic hydrocarbons (cluster 3, 10.2%) and the other with mainly aldehydes (cluster 4, 14.7%). Dwellings heavily polluted by one principal VOC (cluster 5, 22.9%) with concentrations from 5 to 400 times greater than those of the overall sample were detected. Lastly, the least polluted housing, with the lowest levels of VOCs (cluster 6, 43.8%).

The marginal model adjusted on confounders highlighted a significant positive association between respiratory conditions and dwellings typology (Table 3). High exposures to multi aromatic hydrocarbons mixture and to a lesser extent to multi aliphatic hydrocarbons mixture (cluster 1 vs. 6) were associated with rhinitis (OR=1.97; 95% CI: 1.09-3.58) and asthma (OR=2.37; 95%CI: 1.02-5.51) significantly. High multiple exposure to aliphatic hydrocarbons and to a lesser extent to hydrocarbon aromatic (cluster 2 vs. 6) was associated with cough (OR=3.85; 95%CI: 1.27-11.86). No significant association was observed between VOC dwelling typology and phlegm and wheezing.

Article 3 - Table 1: Characteristics of the population and of the dwellings

Population (N=1012)		n (%)
Gender	Male	485 (48%)
	Female	527 (52%)
Age (years)	[15-30]	251 (25%)
]30-45]	287 (28%)
]45-60]	291 (29%)
	>60	183 (18%)
smoking habits	Current smokers	268 (27%)
	Former smokers	301 (30%)
	No smokers	442 (44%)
Origin	French	967 (96%)
	Other	41 (4%)
Higher educational level in the dwelling	<= High school	255 (52 %)
	> High school	233 (48%)
Respiratory Health	Asthma	85 (9%)
	Wheezing	73 (7%)
	Rhinitis	384 (38%)
	Cough	121 (12%)
	Phlegm	100 (10%)
Dwellings (N=490)		
Time of survey	Summer (April to august)	707 (70%)
	winter	305 (30%)
Presence of pets	Yes	264 (54%)
	No	226 (46%)
Relative Humidity		Median=48.7
Presence of Mould	Yes	191 (39%)
	No	299 (61%)
Outdoor pollution	Yes	284 (59%)
	No	199 (41%)

Article 3 - Table 2: Proportions of dwellings with allergen concentrations below the limit of quantification and distribution of allergens measured in the studied dwellings.

	<i>Fel d1 (ng/m3)</i>	<i>Can f1 (ng/m3)</i>	<i>Der p1 (µg/g)</i>	<i>Der f1 (µg/g)</i>
Number of dwellings with a valid measure	472	472	377	377
Limit of Quantification (LQ)	0.18	1.02	0.02	0.01
Proportion of dwellings < LQ	75%	89%	9%	3%
Concentration				
3rd quartile	LQ	<LQ	8.1	10.5
Maximum	27.4	12.0	128.1	608.0

Article 3 - Table 3: Adjusted associations between dwelling typology according to air pollution and respiratory health.

		Adjusted OR (IC 95%) ⁽¹⁾				
	n	Highly multi-polluted by aromatic hydrocarbons	Highly multi-polluted by aliphatic hydrocarbons	moderately multi-polluted by aldehydes	moderately multi-polluted by aromatic hydrocarbons	heavily polluted by one principal VOC
Rhinitis	916	1.97 (1.09-3.58)*	1.28 (0.61-2.70)	1.60 (0.98-2.61)	0.88 (0.55-1.42)	1.00 (0.68-1.48)
Asthma	905	2.37 (1.02-5.51)*	1.96 (0.64-5.99)	1.32 (0.60-2.91)	0.71 (0.29-1.72)	0.84 (0.40-1.82)
Cough	920	0.98 (0.38-2.55)	3.85 (1.27-11.63)*	1.44 (0.69-2.99)	0.85 (0.40-1.77)	0.80 (0.42-1.50)
Phlegm	910	1.30 (0.50-3.38)	1.76 (0.34-9.12)	1.08 (0.52-2.28)	1.15 (0.59-2.26)	0.74 (0.39-1.39)
Wheezing	921	1.97 (0.64-6.07)	1.33 (0.43-4.14)	1.23 (0.52-2.90)	0.47 (0.17-1.29)	0.55 (0.27-1.13)

⁽¹⁾ Reference: **slightly** polluted,
*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Odds ratios are adjusted for gender, age, smoking habit, relative humidity, time of survey, presence of pets, presence of mould, the highest educational level among individuals of the dwelling and outdoor pollution.

The sensitivity analysis on individuals who slept in the room where the VOCs were measured (n=810) showed similar results for cough, phlegm and wheezing (results not shown). No significant association was observed between the dwelling VOC typology and asthma (cluster 1 vs 6: OR=1.68; 95%CI: 0.64-4.30). Rhinitis was still associated with high exposures to aliphatic hydrocarbons mixture, but also with moderate exposure to aldehydes mixture (cluster 3 vs 6: OR=1.78; 95%CI: 1.02-3.11).

VOC factor scores

Four VOC factor scores accounted for 62% of the total variance in the dataset according to the principal component analysis (Table 3). They corresponded to VOC families, namely factor 1 to “Aromatic hydrocarbons”, factor 2 to “Aliphatic hydrocarbons”, factor 3 to

“Aldehydes” and factor 4 to “Halogenated hydrocarbons”. The marginal model adjusted on confounders highlighted significant linear positive associations between respiratory conditions and VOC scores (table 4). Aromatic hydrocarbons was significantly associated with rhinitis (OR = 1.16; 95%CI: 1.00-1.35), aliphatic hydrocarbons with asthma (OR = 1.25; 95%CI: 1.02-1.53) and cough (OR = 1.30; 95% CI: 1.08-1.56). Significant nonlinear associations were highlighted between halogenated hydrocarbons and asthma, wheezing and rhinitis: the odds ratios decreased before a certain value and increased after (Figure 1). Significant nonlinear associations were also highlighted between aromatic hydrocarbons and wheezing and between aldehydes and phlegm: the odds ratios grew to a certain value and then were constant.

The sensitivity analysis on individuals who slept in the room where the VOCs were measured (n=810) showed similar results for asthma, rhinitis, cough and wheezing (results not shown). Aliphatic hydrocarbons were significantly associated with phlegm (OR=1.29; 95%CI: 1.02-1.63).

Interaction between VOC score and allergens

The results of the models exploring interactions between VOC scores and pet allergens are presented in [Figure 2](#) (for continuous factors) and [Figure 3](#) (for binary factors). Aldehydes and Can f1 had a significant synergistic effect on wheezing, rhinitis, cough and phlegm, which persisted when restricting the population to individual who slept in the room where the VOCs were measured. Aromatic hydrocarbons had a significant synergistic effect with can f1 on cough and phlegm, which persists for the restricted population, and with Fel d1 on wheezing in the restricted population uniquely. Aliphatic hydrocarbons had a synergistic effect with Fel d1 on phlegm and an antagonist effect with can f1 on wheezing only in the restricted population. Aromatic hydrocarbons and Fel d1 had a significant antagonist effect on asthma, which disappeared in the restricted population. Just

two interactions involving dust mite allergens were highlighted: a synergistic effect of aldehydes and der p1 on wheezing and an antagonist effect of aromatic hydrocarbons and der p1 on rhinitis (results not shown), which persisted on the restricted population. The VOC scores and allergen concentrations were not very correlated (Spearman correlations ranged from -0.07 to 0.04 between Can f1 and the VOC scores, and from -0.10 to 0.04 between Fel d1 and the VOC scores).

Article 3 - Table 4: Classification of the VOC scores

	Rotated factor loadings ⁽¹⁾
Factor 1 (Aromatic hydrocarbons)	
m/p - Xylene	0.93
Ethylbenzene	0.93
Toluene	0.89
O-Xylene	0.87
Benzene	0.80
Factor 2 (Aldehydes)	
Acrolein	0.84
Acetaldehyde	0.79
Hexaldehyde	0.64
Formaldehyde	0.57
Factor 3 (Aliphatic hydrocarbons)	
n-Undecane	0.90
n-Decane	0.89
Factor 4 (Halogenated hydrocarbons)	
Tetrachloroethylene	0.66
Trichloroethylene	0.56
1,4-Dichlorobenzene	0.53

⁽¹⁾: Principal Component analysis, high loading variables

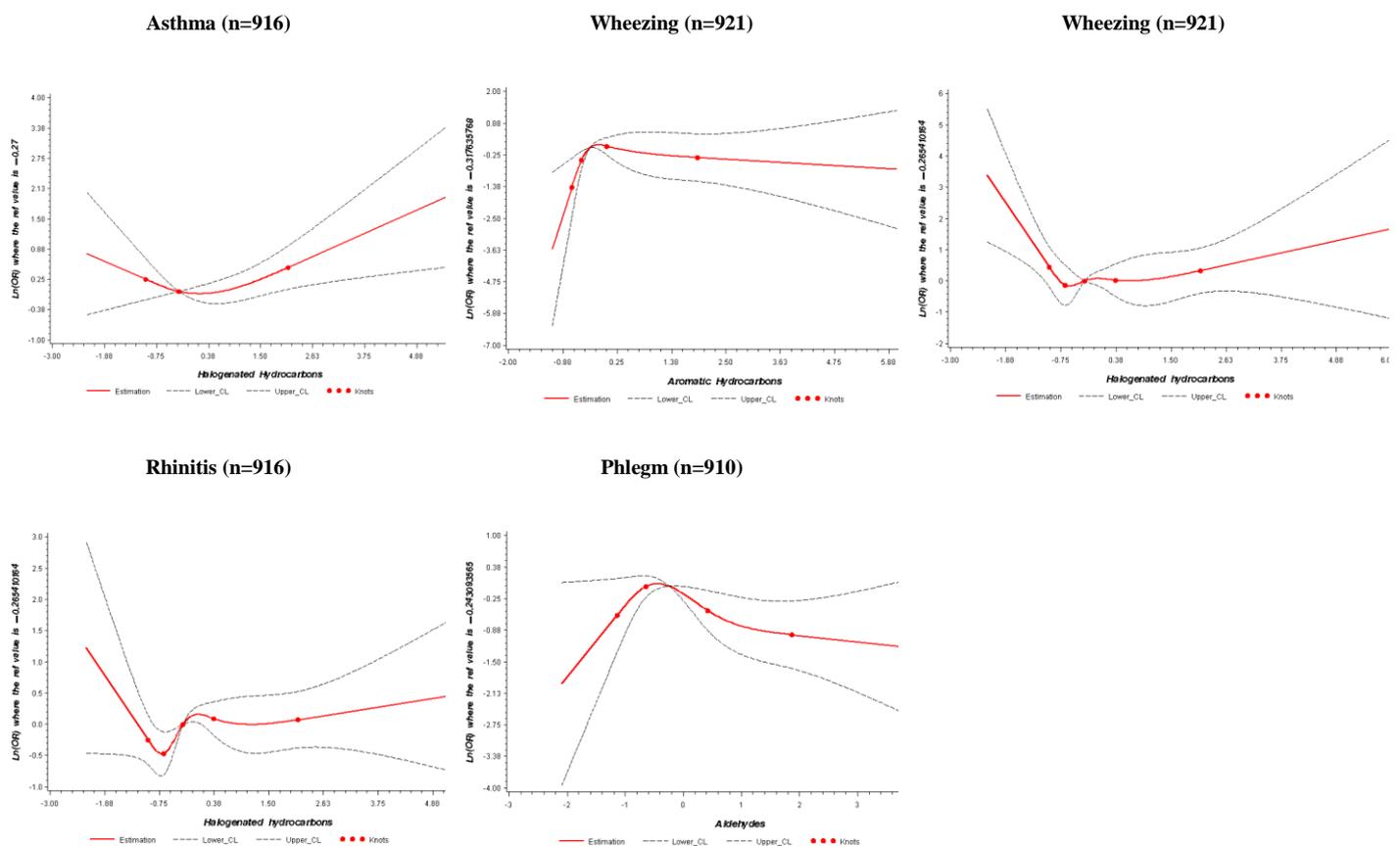
Article 3 - Table 5: Adjusted associations between VOCs factors and respiratory health outcomes

	n	Adjusted OR (IC 95%)			
		Aromatic hydrocarbons	Aliphatic hydrocarbons	Aldehydes	Halogenated hydrocarbons
Rhinitis	916	1.16 (1.00-1.35)*	1.08 (0.95-1.23)	1.00 (0.87-1.16)	1.12 (0.97-1.30)
Asthma	905	1.21 (0.99-1.47)	1.25 (1.02-1.53)*	0.98 (0.74-1.29)	1.16 (0.93-1.46)
Cough	920	1.04 (0.84-1.30)	1.30 (1.08-1.56)**	1.07 (0.84-1.36)	1.04 (0.81-1.33)
Wheezing	921	1.10 (0.90-1.36)	1.00 (0.75-1.33)	1.10 (0.83-1.43)	1.00 (0.75-1.34)
Phlegm	910	1.13 (0.92-1.38)	1.19 (0.94-1.50)	0.93 (0.71-1.21)	0.95(0.74-1.23)

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Odds ratios (OR) are adjusted for gender, age, smoking habit, relative humidity, time of survey, presence of pets, presence of mould, the highest educational level among individuals of the dwelling and outdoor pollution.

Article 3 - Figure 1: Graph for non-linear associations between VOC factor and respiratory outcomes, through GEE model with cubic splines (Only non linear associations with p<5% are shown)



Discussion

In our representative sample of dwellings, we found a significant synergistic effect between VOC families and pet allergens, dog allergens in particular, on respiratory health. The associations between VOCs and the respiratory outcomes were stronger in the presence of allergens. Aldehydes and Can f1 had a significant synergistic effect on wheezing, rhinitis, cough and phlegm. Aromatic hydrocarbons with can f1 had a significant synergistic effect on cough and phlegm. Similarly, aliphatic hydrocarbons with Fel d1 had a synergistic effect on phlegm.

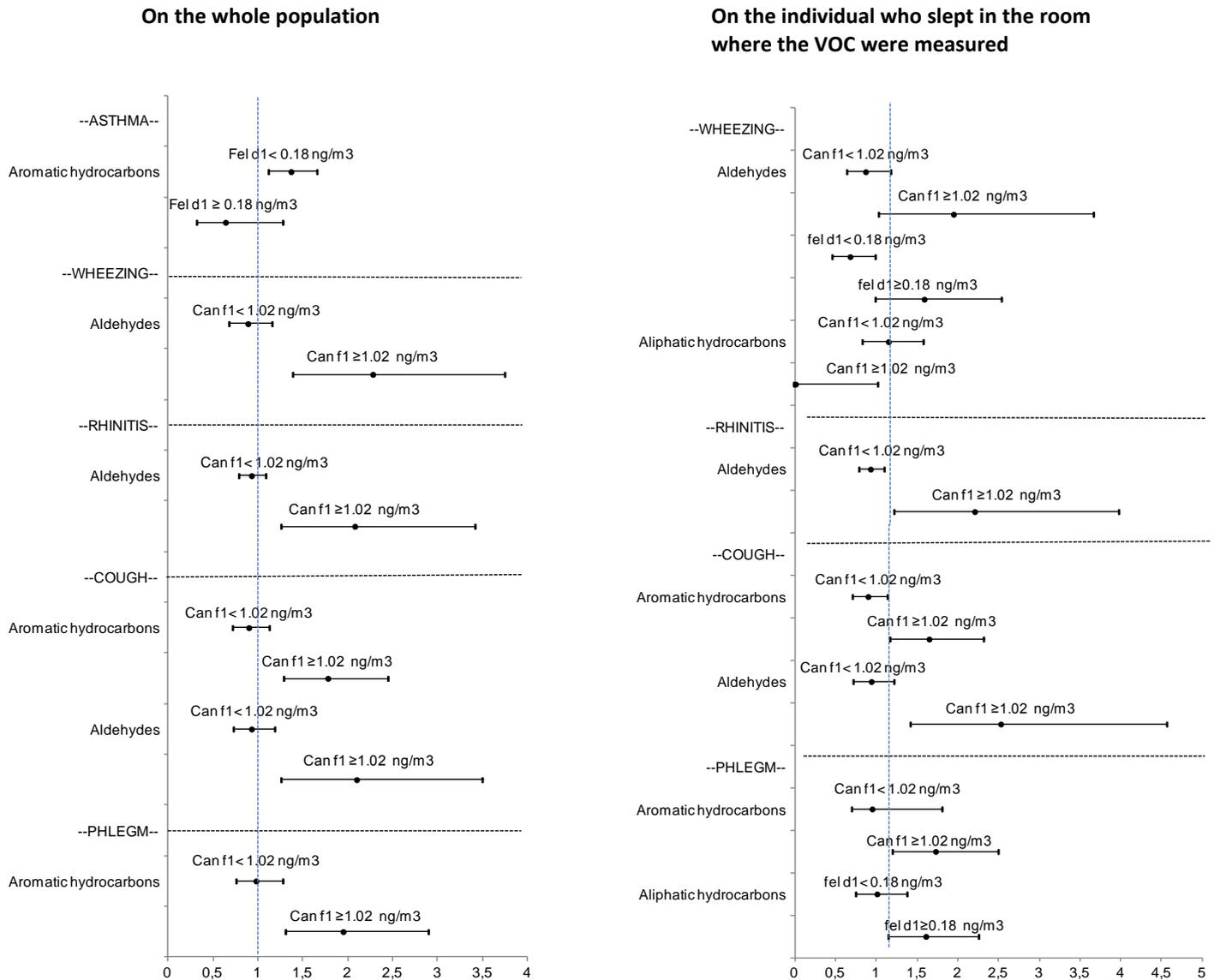
Interactions between VOCs and indoor allergens have almost never been explored in previous epidemiological study. Rumchev et al. (111) found a significant interaction between toluene and levels of house dust mite on asthma in young children. McConnell et al. (86) reported that bronchitis symptoms of air pollution were greater among children who owned both a cat and a dog, with largest effect observed for elemental and organic carbon. Carlsten et al. (21) showed an increasing risk of asthma in a high-risk birth cohort after early co-exposure to dog allergen and nitrogen dioxide or environmental tobacco smoke. Liccardi et al. (80) think that may be somewhat attributable to the greater amounts of endotoxins associated with the presence of a dog at home. They think also that home exposure to Can f1 is not independent of exposure to other common

indoor allergens (like dust mite and cat allergen) and consequently that is not realistic to separate the role of dog allergen from that of other allergens. However, allergens were not so correlated in our data. Spearman correlations between allergens were range from 0.01 (between Der f1 and Can f1) to 0.13 (between Can f1 and Fel d1). In the literature, attention was paid on the potential interactions between outdoor chemical pollutants and allergens like pollens, by toxicological and epidemiological studies (27). The findings and suspected mechanisms they highlighted could be of interest to explain our findings. Interactions may occur outside the exposed individual (i.e. on the allergen itself): the chemical pollutant could modify antigenicity of allergens; alternatively pollutants may be the carriers of allergens. Interactions may also occur inside the organism on mucous membranes and skin: air pollution may impair mucociliary clearance and so facilitate the penetration of inhaled allergens to the cells of the immune system (72); there is evidence that predisposed individuals have increase airway reactivity induced by air pollution and increased bronchial responsiveness to inhaled pollen allergens (102); chemical pollutants may have an adjuvant immunologic effect on IgE synthesis in atopic individuals, as already shown with diesel exhaust particles (128). Several factors may influence the interaction between pollutants and allergens: the type of air pollutant, nutrient balance, soil conditions,

climatic factors, degree of airway sensitization and hyperresponsiveness of exposed individuals. The tree following experimental studies highlighted interactions between chemical pollutants and allergens. Motta et al. (92) showed that traffic-related pollutants can trigger the release of allergen-containing granules from grass pollen and increase the bioavailability of airborne pollen allergens. Jenkins et al. (68) showed that exposure for 3 hours to 200 ppb ozone (O_3), 400 ppb nitrogen dioxide (NO_2), and 200 ppb O_3 + 400 ppb NO_2 significantly decreased the dose of allergen required to decrease the forced expiratory volume in 1 second (FEV1) by 20%, in mild atopic asthmatic patients. (In contrast, no effect of exposure for 6 h to

100 ppb O_3 , 200 ppb NO_2 , and 100 ppb O_3 + 200 ppb NO_2 was observed). Devalia et al. (33) showed that exposure to a combination of sulphur dioxide and NO_2 in concentrations enhances the airway response to inhaled allergen. Some studies have shown that indoor air pollution, particularly NO_2 , enhances the risk of asthma exacerbations in asthmatic children sensitised to dust mite allergens (80). In the case of the interaction between VOCs and allergens, one suspected mechanism of action is a synergic effect of sensitisation and exposure to air pollutants on airways reactivity, lowering the dose of antigens exposition needed to provoke bronchoconstriction (79, 109).

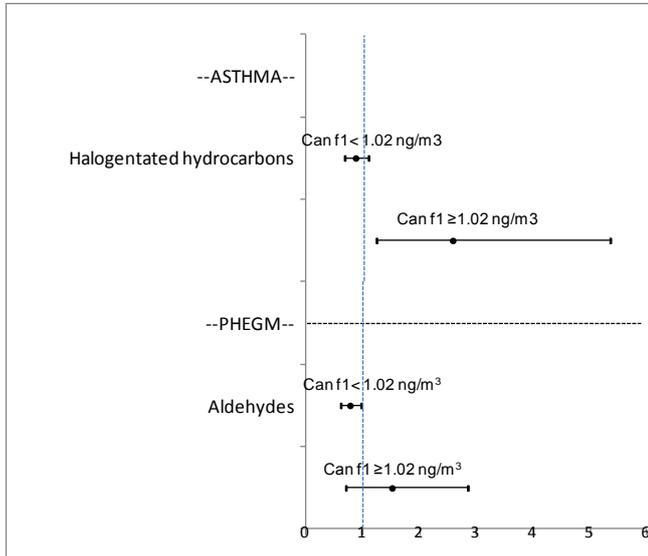
Article 3 - Figure 2: Interaction between continuous VOC factors and pet allergens. Adjusted associations between VOC factors and health according to the level of Fel d1 and Can f1. Only significant interactions are shown.



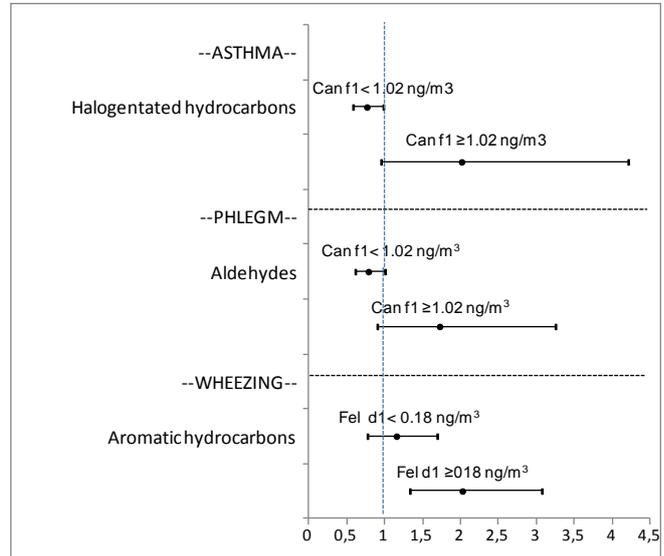
Odds ratios are adjusted for gender, age, smoking habit, relative humidity, time of survey, presence of mould, the highest educational level among individuals of the dwelling and outdoor pollution. The number of individuals included in each model is: 874 for asthma, 889 for wheezing, 885 for rhinitis, 889 for cough and 880 for phlegm in the whole population, and 716 for asthma, 728 for wheezing, 723 for rhinitis, 728 for cough and 720 for phlegm in the restricted population.

Article 3 - Figure 3: Interaction between binary VOC factors and pet allergens. Adjusted associations between VOC factors and health according to the level of Fel d1 and Can f1. Only significant interactions are shown.

On the whole population



On the individual who slept in the room where the VOC were measured



Odds ratios are adjusted for gender, age, smoking habit, relative humidity, time of survey, presence of mould, the highest educational level among individuals of the dwelling and outdoor pollution. The number of individuals included in each model is: 874 for asthma, 889 for wheezing, 885 for rhinitis, 889 for cough and 880 for phlegm in the whole population, and 716 for asthma, 728 for wheezing, 723 for rhinitis, 728 for cough and 720 for phlegm in the restricted population.

Another suspected mechanism is that ambient concentrations of VOCs may act as a surrogate for a set of pollutant or of an emission source rather than being itself directly responsible. Our analysis did not allow distinguishing effects resulting from direct and indirect causation. Our study also shows the effect of exposure to multi-VOC mixture on respiratory health. Individuals who lived in a dwelling highly polluted by many VOCs, especially by aromatic and aliphatic hydrocarbons, had an increased risk of rhinitis, asthma and cough. The aromatic hydrocarbon score was linearly associated with rhinitis and the aliphatic hydrocarbon score with asthma and cough. Both methods, home typology and principal

component analysis, were consistent. In addition, non-linear significant associations were highlighted between halogenated hydrocarbons and asthma, wheezing and rhinitis, between aromatic hydrocarbons and wheezing and between aldehydes and phlegm. There were four compounds (styrene, 1,2,4-trimethylbenzene, 2-butoxyethanol, 1-methoxy-2-propanol) that did not loaded on any of the four factors selected in our analysis. Including them individually in a GEE model, adjusted on confounders, they were not significantly associated with increase odds of respiratory conditions except for 1,2,4-trimethylbenzene with asthma. Our study presents a new contribution as a multi-

pollutant analysis was conducted and interaction with allergens is explored. Potential sources of VOCs are numerous in dwellings, from building materials, equipment and furniture to human activities like cleaning, cooking, do-it-yourself activities and smoking (130), which produce many different VOCs. Moreover each household component emits a given set of VOCs leading to potential correlation between them. Studying the joint effect of VOCs consequently seems most realistic. The difficulty is in selecting the variable representing the combined concentrations. An approach based on a global score was used in a survey relating asthma to VOCs in the UK (117), where a score for the frequency of use of some chemical products was derived. An association between a frequent use of chemical based products in the prenatal period and persistent wheezing in young children was shown. However, no direct assessment of VOC concentrations was used to compute their score. Conversely, Arif et al. (7) studied the association between quantitatively assessed exposure to VOCs and asthma among American adults. They produced factors for VOCs by principal component analysis and obtained two factors: one representing "Aromatic Compounds" and the other "Chlorinated Hydrocarbons". A significant association between aromatic compounds and asthma was observed. The relation between VOCs and asthma had been highlighted in previous studies (10, 111) although with contradictory results (44). VOCs

have also been related to rhinitis and bronchitis symptoms (130) and more in general to airways inflammation (130). In our study no effect of aldehydes was identified, although formaldehyde had been frequently incriminated in asthma (22, 112). However, a study by Ezratty et al (44) also questions the effect of formaldehyde on asthma, and the concentration detected in our dwellings was lower than what is usually found. Our results are consistent with our precedent findings on asthma and rhinitis (17). Upper and lower airways seemed to be influenced differently by VOCs. This could mean that VOCs influence lower or upper airways according to their molecular weight with less penetration of the heaviest VOCs into the airways.

The strengths of this survey are the use of a large population- based sample of dwellings selected by a random process and the inclusion of a broad range of VOCs quantitatively assessed. The direct measurement of air pollutants in dwellings allowed a better appraisal of individual exposure compared to indirect methods such as indoor source recording or questionnaires (130). Lastly, our health data collected with a standardised questionnaire are consistent with previous findings. The prevalence of asthma, wheezing, cough and phlegm were comparable with that of the ECRHS study (43, 126). The prevalence of rhinitis symptoms was slightly higher than that of the ECRHS (43). This discrepancy could be explained by a larger age group in our study.

Our study presents certain limitations. Because of the cross-sectional design of the study, temporal relationships between VOC exposures and either asthma or rhinitis cannot be established with certainty. The measurement was conducted for a single week and may be a poor surrogate for past year exposure. However, at least 97% of the reference persons had already lived in their current home the year preceding the survey (this information was not available for the rest of the sample). Moreover people were asked not to modify their lifestyle during the survey. No unexpected events capable of changing air quality were recorded during the sampling period. Even though the homes were not all surveyed at the same time, adjusting or stratifying the analysis on the season of survey did not modify the results. Moreover the study fails to represent the individual's total exposure in the past year, since the concentrations in the dwellings did not take into account the exposure to outdoor air. Also, we cannot rule out the possibility that the symptoms were due to past indoor or outdoor exposures. The sampling of our study was initially designed to represent dwellings and not individuals, which may have affected the prevalence of rhinitis, but not the estimation of associations between exposure and health outcomes. The acceptance ratio to participate was low (19.5%), which constitutes a limit of the study. This ratio was due to eligibility criteria and logistic considerations as well as to refusal. As the refusal of having a survey in

a household may be associated with a particular lifestyle, which may affect the concentrations of indoor pollutants, the results might have been different with the whole sample. However, for respiratory conditions and pollutant concentrations we found in the sample of participants figures that are comparable to previous data. Atopy was not considered among the risk factors, because this information was not available in the database. This could lead to an overestimation of the effects of VOCs. However, as the sample was randomly selected, an equal distribution of atopic individuals between homes with high VOC concentrations and those with low concentrations can be expected. The diagnoses of rhinitis and asthma were not confirmed by a physician, which can lead to misclassifications for some individuals. However based on the literature, in France, 75% of asthma determined by a questionnaire is confirmed by a physician (90). Lastly, the large number of missing value (20%) on house dust mite allergens in our database should lead to be cautious about our results.

In conclusion, our findings suggest that indoor VOCs are linked with respiratory conditions and have interaction effects with pet allergens. This cross-sectional study lays the foundation of further cohort and toxicological studies in order to convert the found associations into causality.

4.1.4 Résultats complémentaires

Typologie de logements

Un avantage des cartes de Kohonen, utilisées pour créer la typologie de logements dans l'article 3, est leur capacité de visualisation. La visualisation de la typologie des logements de l'OQAI accompagnée d'une description est disponible dans l'annexe 3.

Validation des résultats

Nous avons validé les résultats de l'article 2 sur les associations entre les scores de COV et l'asthme et la rhinite à l'aide de la méthode du Bootstrap pour vérifier la stabilité de nos estimations et des intervalles de confiance (notamment face aux erreurs de mesures et aux données aberrantes). 300 échantillons ont été générés à partir de la population d'étude, par sélection aléatoire avec remise, chacun incluant 1012 individus. Les modèles de régression ont été réalisés sur ces 300 échantillons. Nous avons utilisé les valeurs médianes des coefficients estimés et les 2,5^{ème} et 97,5^{ème} centiles comme intervalles de crédibilité. Les Odds ratios (OR) et les intervalles de confiance obtenus par la méthode du Bootstrap étaient très proches de ceux obtenus dans l'article 2. Les mêmes associations significatives ont été retrouvées.

Prise en compte du taux de renouvellement de l'air intérieur

Plus la vitesse de renouvellement d'air est élevée, plus les contaminants intérieurs sont évacués à l'extérieur (54). En effet, des corrélations entre le taux de renouvellement d'air et la concentration intérieure en polluants physico-chimiques mais aussi biologiques ont été mises en évidence. Dans la campagne logement de l'OQAI, le taux de renouvellement d'air joue un rôle sur la diminution des concentrations pour la quasi-totalité des polluants mesurés (100). Les logements dont l'air est fortement renouvelé présentent une probabilité plus faible d'avoir des niveaux de concentrations en polluants élevés. Il serait alors peut-être nécessaire d'ajuster les modèles des articles 2 et 3 sur le taux de renouvellement de l'air dans le logement afin de prendre en compte indirectement les niveaux des polluants non mesurés. Cependant, le renouvellement de l'air influe sensiblement sur les concentrations en composés organiques volatils (100) et son introduction comme variable d'ajustement peut donc masquer l'effet des COV.

Nous avons tout de même voulu exclure la possibilité que les effets des COV observés soient simplement le reflet du taux de renouvellement de l'air. La médiane observée du taux de renouvellement d'air dans les logements enquêtés était de 0,55 (le minimum était de 0.04 et le

maximum de 7,57). Le taux de renouvellement d'air est manquant pour 19% des logements. Les scores spécifiques de COV construits dans l'article 2 étaient corrélés au taux de renouvellement d'air avec des coefficients de corrélation compris entre -0,06 pour les hydrocarbures aromatiques et -0,30 pour les aldéhydes (Tableau 3). Le taux de renouvellement d'air n'était pas lié aux symptômes respiratoires, excepté à la rhinite (OR=1,18; IC95%: (0,97-1,44), p=0,10) (Tableau 4). L'introduction du taux de renouvellement d'air comme facteur d'ajustement pour expliquer la survenue de rhinite dans les modèles de l'article 2 et de l'article 3 n'a pas modifié de plus de 30% les estimations des coefficients associés aux COV (résultats non montrés). De plus, étant donné le nombre important de données manquantes du taux de renouvellement d'air, nous avons trouvé préférable de ne pas l'inclure dans le modèle. A noter que les modèles finaux des articles 2 et 3 sont ajustés sur l'humidité relative, qui est un des indicateurs du taux de renouvellement d'air (coefficient de corrélation de Spearman = -0,30).

Tableau 3. Coefficient de corrélation de Spearman (et degrés de signification associé au test de nullité du coefficient) entre le taux de renouvellement d'air et les scores spécifiques de COV construits dans l'article 2.

	Scores de COV ⁽¹⁾				
	Hydrocarbures aromatiques	Hydrocarbures halogénés	Hydrocarbures aliphatiques	Ethers de glycols	Aldéhydes
Taux de renouvellement de l'air (vol /h)	-0,22 (p <0,0001)	-0,06 (p =0,20)	-0,13 (p=0,01)	-0,17 (p=0,001)	-0,30 (p<0,0001)

⁽¹⁾Un score correspond au nombre de COV fortement concentrés dans le logement

Tableau 4. Odds ratios ajustés ⁽¹⁾, intervalles de confiance (à 95%) et degrés de signification de l'association entre les symptômes respiratoires et le taux de renouvellement d'air.

	Asthme dans les 12 derniers mois	Sifflements dans les 12 derniers mois	Rhinite dans les 12 derniers mois	Toux au réveil en hiver	Crachats au réveil en hiver
Taux de renouvellement d'air (vol/h)	1,02(0,68-1,53) p=0,91	1,12(0,82-1,53) p=0,49	1,18(0,97-1,44) p=0,10	0,99(0,74-1,32) p=0,95	1,00(0,69-1,43) p=0,99

⁽¹⁾ Les Odds ratios sont ajustés sur le sexe, le statut tabagique, la saison de mesure, la présence d'animaux domestiques, le plus haut niveau d'éducation des individus du logement et la pollution extérieure.

Association entre moisissures et santé allergique et respiratoire

Nous avons aussi examiné l'effet des moisissures. Nous avons en particulier étudié s'il y avait un effet synergique entre les COV et les moisissures. Effectivement, celles-ci contiennent des allergènes ainsi que d'autres substances irritantes, qui pourraient augmenter l'impact des COV.

Dans l'OQAI, il a été demandé aux habitants des logements enquêtés si ils avaient observé au cours des 12 derniers mois des traces d'humidité (moisissures, tâches, papier peint décollé). Les habitants de 39% des logements ont répondu positivement à cette question. Nous avons initialement utilisé cette information comme variable d'ajustement pour étudier plus spécifiquement l'effet des COV dans le logement. Néanmoins, il est tout de même intéressant de rappeler que l'humidité et les moisissures représentent aussi un important problème de santé publique. Les associations entre la présence de moisissures et les symptômes respiratoires étaient toutes positives (Tableau 5), mais seule l'association avec l'asthme est significative (OR=1,91, IC95%: (1,18-3,1)) dans notre étude. Cela vient confirmer les déclarations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui a conclu aux preuves suffisantes pour incriminer l'humidité et la moisissure dans le déclenchement de symptômes asthmatiques (135). De plus, dans une méta-analyse, Fisk et al. (46) ont mis en évidence un risque accru de 50% d'asthme en cas d'exposition à l'humidité et aux moisissures dans le logement. Une revue publiée en 2011 (89) souligne que des études épidémiologiques et des méta-analyses ont montré, avec consistance, des associations entre les moisissures ou l'humidité intérieure et l'augmentation du développement et de l'exacerbation de l'asthme, l'asthme actuel, les sifflements, la toux, la bronchite et la rhinite allergique. Les associations ont été trouvées chez les personnes allergiques et non allergiques.

La détection visuelle des moisissures peut conduire à une sous-estimation de la proportion des personnes exposées aux moisissures : la contamination peut en effet se développer derrière le papier peint ou dans les filtres de ventilation et être ainsi difficilement détectable. Nous avons ensuite disposé pour les logements enquêtés par l'OQAI d'un indice fongique de détection objective, développé par le Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB) (61). Il indique la présence ou l'absence de la croissance fongique sur la base de la détection de Composés Organiques Volatils d'origine microbienne (COVm)⁵. Le détail de la construction de cet indice est disponible dans l'article de Moularat et al. (93). Cet indice est disponible pour 88% des logements et il a détecté la présence de moisissures dans 35.3% des logements. Les associations entre l'indice fongique basé sur les COVm et les symptômes respiratoires étaient toutes positives (Tableau 5), mais seule l'association avec les crachats était significative (OR=1,71, IC95%: (1,03-2,83)). Aucune interaction significative entre les moisissures et les scores de COV n'était observée, quelle que soit la variable utilisée pour représenter les moisissures. Des mécanismes allergiques et non allergiques ont été évoqués pour expliquer les associations entre l'exposition aux moisissures et les symptômes respiratoires. Les moisissures ont une structure complexe et sont à l'origine de composés allergéniques et non allergéniques, à savoir

⁵ Dès le début de leur développement les champignons émettent des COVm, issus soit de leur métabolisme, soit de la dégradation du matériau par les enzymes ou les acides qu'ils produisent. Ces composés peuvent être détectés même en l'absence de moisissure apparente.

les allergènes, les COVm et des mycotoxines (20). Des études expérimentales sur des animaux ont observé que les COVm pourraient conduire à l'inflammation et l'irritation des voies aériennes. Néanmoins, l'utilisation de ces composés comme marqueur de l'exposition aux moisissures est encore controversée (74).

Tableau 5. Odds ratios ajustés ⁽¹⁾ et intervalles de confiance (à 95%) de l'association entre les symptômes respiratoires et les moisissures

Moisissures	Asthme dans les 12 derniers mois	Rhinite dans les 12 derniers mois	Toux au réveil en hiver	Crachats au réveil en hiver
Déclaration des habitants	1,91(1,18-3,1)*	1,08(0,8-1,46)	1,03(0,63-1,7)	1,20(0,73-1,99)
Indice COVm ⁽²⁾	1,38(0,82-2,32)	1,12(0,81-1,53)	1,49(0,9-2,46)	1,71(1,03-2,83)*

⁽¹⁾ Les Odds ratios sont ajustés sur le sexe, le statut tabagique, la saison de mesure, la présence d'animaux domestiques, la cuisson au gaz, le plus haut niveau d'éducation des individus du logement et la pollution extérieure.

⁽²⁾ Composés Organiques Volatils d'origine microbienne

* p<0,05

4.1.5 De la concentration à l'exposition

Introduction

L'analyse des données de l'OQAI a été réalisée en utilisant les concentrations mesurées à une période donnée dans les logements comme variables d'exposition. Afin d'obtenir une meilleure estimation de l'exposition des individus et ainsi de l'association entre l'exposition à la pollution de l'air intérieur et la santé allergique et respiratoire, nous avons évalué l'exposition des individus en estimant leur exposition cumulative c'est-à-dire en utilisant non seulement les concentrations auxquelles ils ont été exposés mais aussi la durée de ces expositions.

Méthodes

Nous avons, dans un premier temps, utilisé comme nouvelles valeurs d'exposition les produits entre les concentrations en COV dans le logement et le temps effectivement passé dans le logement et vérifié nos résultats concernant les COV. A partir de ces valeurs d'exposition nous avons construit des variables d'exposition binaires et des scores d'exposition en suivant la même méthodologie que dans l'article 2. Nous avons ainsi observé si des modifications importantes dans la classification de l'exposition des individus et dans les associations entre la pollution de l'air intérieur et la santé étaient apportées selon que l'on considère la concentration seule ou le produit de la concentration et du temps passé dans le logement. Cependant, cette approche ne permet pas de différencier une exposition de courte durée à des niveaux importants de polluants avec une exposition de longue

durée à des niveaux plus faibles. Les effets sanitaires de ces deux types d'expositions peuvent pourtant être très différents. Nous avons alors, dans un second temps, étudié l'association entre les concentrations et la santé respiratoire en stratifiant sur le temps d'exposition. Nous avons utilisé le 3^{ème} quartile de la distribution du temps passé dans le logement pour discriminer les temps d'exposition courts des temps d'exposition longs.

Résultats

La médiane du temps passé dans le logement était de 69%, le 1^{er} quartile de 60% et le 3^{ème} quartile de 80%. Le

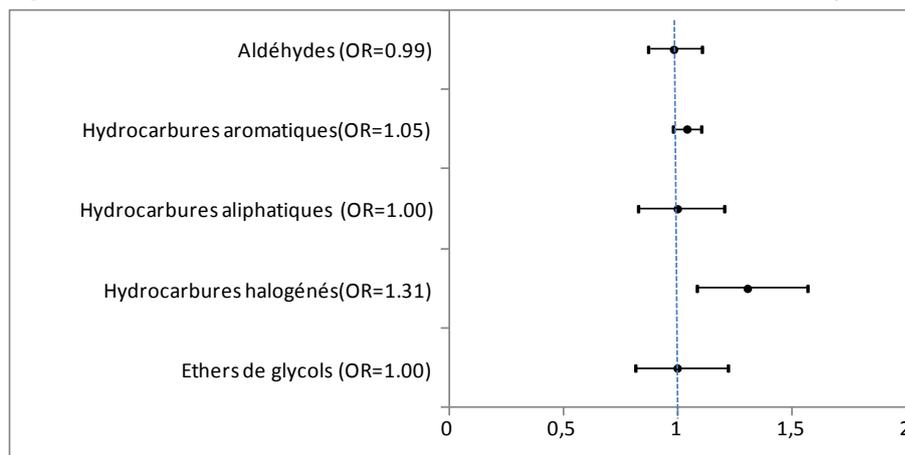
Tableau 6 présente, pour chaque COV, la proportion d'individus pour laquelle la classification en « fortement exposé » ou « faiblement exposé » est la même que l'on prenne en compte ou non le temps passé dans le logement. Pour l'ensemble des COV considérés ces proportions sont supérieures à 90%. Les **Figure 1** et **Figure 2** représentent les associations entre les nouveaux scores d'exposition, prenant en compte le temps passé dans le logement, et l'asthme et la rhinite. Les Odds ratios estimés sont très proches de ceux de l'article 2, bien que l'association entre les hydrocarbures et l'asthme ne soit plus significative. Les Odds ratios estimés pour chaque COV individuellement sont aussi très similaires à ceux obtenus dans l'article 2 (résultats non montrés). Nous n'avons pas observé d'interaction entre les concentrations en COV et le temps passé dans le logement, aussi bien pour les COV individuels que les pour les scores spécifiques de COV (résultats non montrés), excepté pour l'association entre la rhinite et l'acroléine. Quand le temps passé dans le logement est court (<80%), l'Odds ratio associé à l'acroléine est de 0,91 (IC95%: (0,61-1,38)) tandis que quand le temps passé est long (>80%), l'Odds ratio est de 2,32 (IC95%: (1,06 - 5,05)). Le degré de signification associé au terme d'interaction est de 0.03.

Tableau 6. Proportion d'individus pour lesquels la classification suivant le 3^{ème} quartile est concordante entre la concentration et le produit du temps passé par la concentration.

	% de paires concordantes
Benzène	91,6%
1,4-Dichlorobenzène	96,9%
Ethylbenzène	94,4%
n-Décane	93,1%
n-Undécane	94,8%
Styrène	90,2%
Tetrachloroéthylène	94,0%
Toluène	94,4%
Trichloroéthylène	92,6%
1,2,4-Triméthylbenzène	91,9%
m/p-Xylène	94,8%

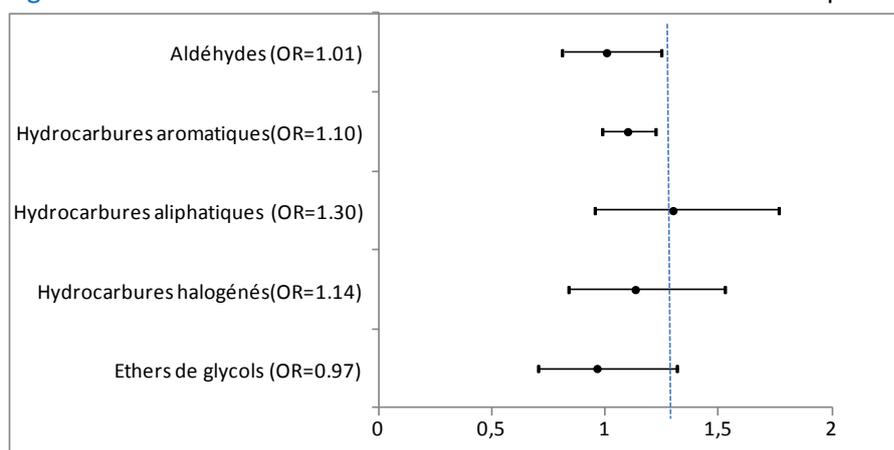
	% de paires concordantes
o-Xylène	94,2%
2-Butoxyéthanol	94,6%
1-Methoxy-2-Propanol	94,7%
Acétaldéhyde	98,9%
Acroléine	90,9%
Formaldéhyde	91,0%
Hexaldéhyde	91,2%

Figure 1. Odds ratios⁽¹⁾ des associations entre la rhinite et les scores spécifiques de COV.



⁽¹⁾Odds ratios ajustés sur le sexe, l'âge, le statut tabagique, l'humidité relative, la saison de mesure, la présence d'animaux domestiques, la présence de moisissures, le plus haut niveau d'éducation dans le logement, la pollution extérieure.

Figure 2. Odds ratios⁽¹⁾ des associations entre l'asthme et les scores spécifiques de COV.



⁽¹⁾Odds ratios ajustés sur le sexe, l'âge, le statut tabagique, l'humidité relative, la saison de mesure, la présence d'animaux domestiques, la présence de moisissures, le plus haut niveau d'éducation dans le logement, la pollution extérieure.

Discussion

Nos résultats sont très peu influencés par la prise en compte ou non du temps passé dans le logement, aussi bien pour la classification des individus en « faiblement exposé » ou « fortement exposé » que pour les relations entre les COV et la santé respiratoire. Cependant, nos données ne nous permettaient pas de prendre en compte les concentrations dans les autres environnements fréquentés par les individus, comme leur lieu de travail, ce qui représente un biais fréquent dans l'investigation des effets des polluants.

4.2 Les sources de pollution de l'air intérieur et la santé allergique et respiratoire

Un autre moyen d'étudier l'effet de la pollution intérieure sur la santé est d'utiliser les caractéristiques du logement et les activités des habitants comme indicateurs de pollution.

Les sources de pollution chimiques et biologiques intérieure sont multiples. Tout d'abord, **les polluants émis à l'extérieur des locaux** par le trafic routier, les installations industrielles et les centrales thermiques sont susceptibles de pénétrer à l'intérieur des locaux par infiltration, ventilation naturelle ou mécanique. Les pollens sont aussi susceptibles de pénétrer dans l'environnement intérieur. Ensuite, de nombreuses sources sont **liées aux occupants et à leurs activités**. La fumée de tabac est une des premières sources de pollution intérieure, elle contient plus de 400 substances, sous forme de gaz ou particules. L'utilisation d'appareils fonctionnant par des procédés de combustion émet aussi de nombreux polluants, principalement du dioxyde d'azote et des particules fines (13). L'utilisation de produits de nettoyage ou de bricolage (122), d'encens et de bougies peuvent aussi conduire à l'émission de polluants. La présence de l'être humain, d'animaux domestiques et de plantes est également source de divers contaminants biologiques tels que les bactéries, les virus, les allergènes et les moisissures. Enfin, **les produits de construction et d'aménagement** sont également une source importante de pollution (58).

4.2.1 Présentation de l'article 4

Bien qu'il existe aujourd'hui des méthodes de mesures objectives et précises des niveaux de polluants, l'étude des effets des sources recueillies par questionnaire est complémentaire. Effectivement, le recueil par questionnaire permet l'évaluation d'un large panel de sources, émettant un large panel de polluants, puisque ce moyen de recueil est beaucoup moins coûteux que des mesures directes des concentrations. Dans le cadre de la campagne de l'OQAI, cela nous a permis d'évaluer l'effet de polluants non mesurés directement. De plus, l'évaluation des effets des sources permet des recommandations directes auprès de la population en termes de santé publique.

L'approche par source permet de prendre en compte l'aspect multi-polluant, une source émettant plusieurs polluants, et de s'affranchir alors des problèmes de corrélations entre les concentrations. Enfin, dans la campagne de l'OQAI, les mesures directes de pollution ont été effectuées sur une durée d'une semaine, en un point précis, et sont donc très sujettes aux variations dans le temps et dans l'espace. L'objectif de l'article 4 était d'explorer pour la première fois les associations des sources intérieures de pollution atmosphérique sur la santé respiratoire à l'aide d'un échantillon représentatif de la population française.

Une approche multi-sources est nécessaire pour mieux évaluer l'effet d'un polluant, un même polluant ayant plusieurs sources. Les effets d'interaction entre sources de pollution d'un côté et entre sources de pollution et caractéristiques individuelles de l'autre, ont été explorées à l'aide de la régression logique (110, 116). Cette méthode récente est une procédure de régression adaptative qui construit comme prédicteurs des combinaisons booléennes de variables binaires. Elle fournit des tests pour éviter le surajustement des données et contrôler la multiplicité des tests. L'intérêt de la régression logique est de pouvoir explorer l'ensemble des combinaisons de sources de pollution et de déterminer celles qui expliquent le mieux l'événement de santé. Les types d'interactions identifiées par la régression logique ne sont pas les interactions 'traditionnelles', où un prédicteur modifie l'effet d'un autre prédicteur, mais plutôt des combinaisons de prédicteurs qui sont associées à un risque de maladie. Une description un peu plus détaillée de la régression logique est disponible à la suite de l'article.

Des effets protecteurs de l'ouverture des fenêtres et d'un système de ventilation mécanique ont été mis en évidence sur certains symptômes respiratoires. Des analyses menées dans le cadre de l'OQAI ont montré que l'ouverture des fenêtres plus d'une demi-heure par jour dans le logement pendant la semaine d'enquête diminue les concentrations de l'ensemble des polluants mesurés, à l'exception du formaldéhyde, du tétrachloréthylène et des particules (100). Les processus de combustion, et notamment l'utilisation de gaz et d'appareils à combustion non raccordés à un conduit de fumée, sont associés à une augmentation du risque d'asthme, de sifflements et de symptômes bronchiques. La présence de ces processus de combustion combinée à un manque d'aération était la combinaison la plus associée aux symptômes bronchiques selon la régression logique. La pollution extérieure à proximité du logement et l'introduction d'un nouveau meuble dans les 12 derniers sont associés à une augmentation du risque d'asthme et la présence d'une housse de matelas imperméable ou anti-acarien sur le lit est un facteur protecteur de rhinite et de crachats. Excepté les interactions observées entre les processus de combustion et une mauvaise aération du logement, peu d'interactions entre les caractéristiques du logement ont été mises en évidence.

Les différentes sources de pollution incriminées influent sur les concentrations de nombreux polluants chimiques et biologiques, et viennent appuyer la thèse des effets délétères des polluants

de l'air intérieur sur la santé respiratoire. En explorant les interactions entre les caractéristiques du logement et les caractéristiques individuels par la régression logique, nous avons, entre autres, mis en évidence un risque associé au fait d'être à la fois fumeurs et exposé à certaines sources. Cet article présente une première application de la régression logique dans la cadre de la pollution. Les résultats cohérents que nous avons obtenus encouragent l'utilisation de cette méthode dans ce domaine pour des études futures.

4.2.2 Article 4. Interaction among indoor air pollution sources at home and respiratory symptoms

Interaction among indoor air pollution sources at home and respiratory symptoms.

Cécile Billionnet^{a,b}, Séverine Kirchner^c, Corinne Mandin^d, Isabella Annesi-Maesano^{a,b}

Authors' affiliations:

^aINSERM, UMR S 707, EPAR, F-75012, Paris, France.

^bUPMC Univ Paris 6, UMR S 707, EPAR, F-75012, Paris, France.

^cCSTB, OQAI, Champs sur Marne, F-77420 France.

^dParis Est University - CSTB, OQAI, Champs sur Marne, 77420, France

Introduction

The 70's oil crisis has increased energy cost and therefore led to an improvement of building insulation and a decrease of aeration in order to minimize heat loss. Such a confinement has led to deterioration in the indoor air quality, while we spend over 80% of our time in the indoor environment (138). At the same time, the prevalence of asthma and allergies has increased over the past 40 years all over the world (6, 26, 38, 113), although a *plateau* has been reported in countries mostly industrialized where an elevated percentage of individuals already suffer from these conditions (82, 106, 141). An increased risk of respiratory symptoms has been associated with the presence of indoor sources of air pollutants, such as exposure to pets (85), passive smoking (8, 25), use of cleaning products (57, 117) or gas appliances (49, 67), recent work at home (34, 40, 63) or exposure to combustion process (13). Thus, biological contaminants (such as allergens, mold or bacteria) or physico-chemical pollutants

(including nitrogen dioxide (NO₂), fine particles and more recently volatile organic compounds - VOCs) have been implicated (18). Combustion processes produce many pollutants, especially NO₂, Carbon monoxide (CO) and particulate matter that may affect the development or the exacerbation of asthma and allergies (13). Sources in the home include fireplaces, gas for hot water or heating and gas stoves for cooking. VOCs are emitted by various sources such as cleaning products (117), incense and candles, craft activities, buildings materials, furnishings and decoration products (130). The presence of domestic animals and plants is a source of various organic contaminants such as bacteria, viruses, allergens and pollen. In a large sample of dwellings, we found an increased risk of impaired respiratory health in relation with elevated levels of indoor volatile organic compounds (VOC). (Billionnet et al. (17)), which is consistent with other studies (62). Pollutants emitted outdoors by the road traffic, industrial facilities and thermal power

plant may also penetrate the indoor environment by infiltration, and natural or mechanical ventilation and impact on indoor air quality. In addition, aeration and ventilation have an impact on the indoor concentrations of many pollutants (59). The aims of the present study were to assess the individual and interaction effects of sources of indoor air pollution on respiratory health in a representative sample of French dwellings. We used logic regression (110) to study potential interaction between sources, a recent method especially used in genomic studies to detect gene-gene interactions.

Material and method

Study sample

The questionnaire on air pollution sources was conducted in 567 dwellings. 1012 eligible individuals living in 490 of these dwellings completed the health questionnaire. 47.9% of respondents were male and 52.1% female. The age ranged 15–89 years (median = 44 years). The non-responding population (i.e. inhabitants of the 77 dwellings disposing of questionnaire on air pollution sources), who did not complete the health questionnaire) did not differ from the responding population in terms of sex distribution, occupation and educational level, but was significantly younger (median age of 36 vs. 44 years). See in [Table 1](#) the percentages of individuals reporting the respiratory outcomes.

Data Collection

Sources of pollution

Information on technical features of dwellings and on households was collected using detailed questionnaires. The sources explored in this study were the combustion processes, sources of allergens (e.g. presence of carpet floor and presence of pets) and some activities which produce physico-chemical pollutants (i.e. environmental tobacco smoke (ETS), recent works at home, new furnitures, use of desodorant aerosol and dry cleaning). ETS was defined as being regularly exposed to tobacco smoke from others. We also considered the sources of outdoor pollution (highways, rail, airports, industrial plants, and sewage treatment plants within a 500 meter radius.), the ventilation system and the aeration (the opening of windows in winter).

Respiratory health

A standardized self-administered health questionnaire was filled by individuals aged 15 years or more living in the dwelling. It was derived from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) (<http://www.ecrhs.org/>) and the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). In order to relate the sources of pollution with current diseases, symptoms in the year preceding the survey were considered. Individual symptoms considered were sneezing, runny or blocked nose without cold in the last 12 months (rhinitis) and wheezing without cold in the past 12 months (wheezing). Asthma in the past year was

defined as indicated in the ECRHS (39), on the basis of one of the following criteria: i) Having an asthma attack in the last 12 months, ii) Being woken by an attack of shortness of breath in the last 12 months, iii) Currently using asthma medicine.

Two chronic symptoms were also considered: usual frequent cough on getting up in winter (cough) and usual frequent phlegm on getting up in winter (phlegm). The questionnaire also allowed establishing individual characteristics such as sex, age, smoking status and socioeconomic status.

Statistical analysis

Comparisons between responding and non responding groups for the population and dwelling characteristics respectively were tested with the median test for continuous variables and Pearson χ^2 test for categorical variables.

First, single-source models were performed for each indoor air pollution source at home and each outcome, adjusted on individual characteristics (sex, age, smoking status, and socio-economic status), outdoor pollution and presence of pets. The relationships between indoor pollution sources and health outcomes were analyzed using the generalized estimating equation approach (GEE) with exchangeable covariance matrix to adjust for correlations within people belonging to the same dwelling.

Second, we investigated the relationships between 1) respiratory health and the

interactions among indoor air pollution sources (Sources-sources interaction models) and 2) respiratory health and the interactions between indoor air pollution sources and individual characteristics (sex, age, smoking status and socioeconomic status) (Sources-individual characteristic interaction models), applying a logic regression. Logic regression is an adaptive regression procedure that attempts to construct predictors as Boolean combinations of binary covariates. Each source was converted into a binary variable in order to use the logic regression. Note that the types of interactions identified by logic regression are not “traditional” interactions, where one predictor modifies the effect of another predictor, but rather combinations of predictors that are associated with increased or decreased disease risk.

Logic regression can handle a variety of outcome types, such as binary responses, as in the present study. To simplify its interpretation and to identifying combinations of predictors affecting relatively larger groups of individuals, we limited the final model size a priori, by setting the maximum tree size (i.e. Boolean combinations) to 2 and the number of leaves (i.e. variables) to 6. We used tests to take into account multiple testing (110)(i.e. reducing the chance of type I error) and prevent over-fitting of the data.

First, a null model permutation test was run (n=100). The outcome was permuted at random, and the quality of the fit on the real data was compared with the quality of the fit

on the permuted data. Pseudo p-values derived from this test represent the proportion of times the best fit model scores better than the null model, suggesting evidence against the null model. Provided this null test indicated that the predictors had some discriminatory power, we chose a threshold of $p < 0.10$. We pursued additional model selection tests using conditional permutation tests ($n=200$) conditioning on successive models of increasing size. If the scores on the permuted data were about the same as the one of the best model, we think that the “true” model size was considered to be the one that is being tested, while if the scores were much worse, the true model size might be larger. Comparing the distributions of the randomization scores, we chose which model size to pick. We pick the smallest model size where a fraction more than 0.20 of the randomizations scores has scores better than the best score. We checked that this model size allowed a substantial improvement compared to the size below. Results were presented as the best trees obtained by logic regression. Since it does not exist implementation of logic regression for hierarchical data, we then used the best tree as a predictor in a GEE model, adjusted for confounders, to provide correct Odds Ratios.

We used R software for logic regression analyses and SAS V9 software for the other analyses.

Results

Responding population

The questionnaire on sources of pollution was conducted in 567 dwellings. 1012 eligible individuals living in 490 of these dwellings completed the health questionnaire. 47.9% of respondents were male and 52.1% female. The age ranged 15–89 years (median = 44 years). See in [Table 1](#) the percentages of individuals reporting the health outcomes.

Single-source models

Including each source independently in a marginal model adjusted for confounders showed that an increased risk of asthma was associated with individual gas for heating (odds ratios (OR)=1.64; 95% confidence interval (95%CI): 1.01-2.65), gas for hot water (OR=2.08; 95%CI: 1.10-3.91) and new furniture in the last 12 months (OR=1.74; 95%CI: 1.08-2.8) and a decrease risk of asthma was associated with the presence of carpeted floor (OR=0.59; 95%CI:0.35-0.99). An increased risk of wheezing was associated with the presence of one or more unflued combustion processes (OR=1.76; 95%CI: 1.00-3.12). An increased risk of phlegm was associated with gas for cooking (OR=2.57; 95%CI:1.35-4.9), presence of one or more unflued combustion processes (OR=1.63; 95%CI:1.01-2.63), non opening bedroom windows (OR=2.27; 95%CI:1.20-4.35) and ETS (OR=1.69; 95%CI:1.03-2.76). A decrease risk of phlegm was associated with the presence of a

waterproof or anti-mite mattress cover (OR=0.38; 95%CI: 0.15-0.97). An increased risk of cough was associated with gas for cooking (OR=1.97; 95%CI:1.11-3.47), non opening bedroom windows (OR=3.33; 95%CI:1.75-6.25), non opening living-room windows (OR=2.08; 95%CI:1.20-3.70) and ETS (OR=2.08; 95%CI:1.20-3.84). In addition, a decreased risk of rhinitis was associated with the presence of mechanical ventilation (OR=0.69; 95%CI: 0.52-0.93) and the presence of a waterproof or anti-mite mattress cover on the bed (OR=0.54; 95%CI:0.34-0.86). No other significant relationships were found (Table 3).

Sources-sources interaction models

Results for global permutation tests and conditional permutation tests are shown in Table 3 and Table 4.

Rhinitis

Modeling rhinitis as the independent outcome in logistic models using logic regression, the p-value for the null randomization test was significant (p=0.06). This finding suggested evidence of an association between wheezing and at least one air pollution source or combination of sources. So we pursued model selection to identify the minimal set of variables that best modeled the presence of rhinitis. The permutation scores improved until we conditioned on a model with one tree and two leaves, and then did not change very much anymore thus indicating that the best model had two leaves:

*Logit (P(Rhinitis/sources))=intercept
-0.81 x (mechanical ventilation and not outdoor pollution)*

That means that, the presence of mechanical ventilation combined to not being exposed to outdoor pollution was negatively associated with rhinitis with a regression coefficient of – 0.81 in the logistic model.

After adjustment on individual characteristics in a GEE model, the odds ratio (OR) associated with the tree was 0.48. (IC 95% = (0.33-0.68), p<.0001).

However, although the permutation approaches were implicitly corrected for the multiple test, the p-value for the selected logic regression model and a confidence interval for the odds ratio were not corrected for the multiple test and were thus of limited value.

Wheezing

Modeling wheezing as the independent outcome in logistic models using logic regression, the p-value for the null randomization test was <0.10. Based on permutation tests, we selected a model with one tree and two leaves:

*Logit(P(Wheezing/source))=intercept+
1.43 x (chimney and not opening bedroom windows).*

That means that the presence of a chimney combined to not opening bedroom windows was associated with wheezing, with a

regression coefficient of 1.43 in the logistic model.

After adjustment on individual characteristics in a GEE model, the OR of the tree was 3.63, with a 95% confidence interval (CI) of (1.92-6.82), $p < .0001$.

Asthma

Modeling asthma as the outcome in logistic models using logic regression, the p-value for the null randomization test was significant ($p < 0.01$). Based on permutation tests, we selected a model with one tree and one leave: $\text{Logit}(P(\text{Asthma}/\text{Sources})) = 0.81 \times (\text{gaz for heating})$. No interactions between sources were highlighted.

Cough

Modeling cough as the outcome in logistic regression models using logic regression, the p-value for the null randomization test was significant ($p < 0.01$). Based on permutation tests, we selected a model with one tree and two leaves:

$\text{Logit}(P(\text{cough}/\text{sources})) = 1.44 \times (\text{not opening bedroom windows AND unflued combustion processes})$.

After adjustment on individual characteristics in a GEE model, the odds ratio associated with *(not opening bedroom windows AND unflued combustion processes)* was 5.58 (IC 95% (2.77-11.36)), $p < 0.0001$.

Phlegm

Using logic regression and modeling phlegm as the outcome in logistic regression models, the p-value for the null randomization test was significant ($p < 0.01$). Based on permutation tests, we selected a model with one tree and two leaves:

$\text{Logit}(P(\text{Phlegm}/\text{sources})) = 1.41 \times (\text{not opening bedroom windows AND unflued combustion processes})$.

After adjustment on individual characteristics in a GEE model, the odds ratio associated with *(not opening bedroom windows AND unflued combustion processes)* was 3.94 (IC 95% (1.99-7.77)), $p < .0001$.

Sources-individual characteristic interaction models

See in [Table 6](#) the best models selected following the same procedure as for Sources-sources interaction models. Global and conditional permutation tests are given in [Table 4](#) and [Table 5](#).

No interaction between air pollution sources and individual characteristics (sexe, age, somking status and socio-economic status) were observed for asthma and phlegm.

Being current smoker and not opening bedroom windows was associated with increased risk of, wheezing, being current smoker combined to the presence unflued combustion processes was associated with increased risk of cough and presence of pets combined to being a woman was associated with rhinitis.

Discussion

Combustion processes were associated with increased risks of respiratory symptoms in our population sample: the use of gas for heating and for hot water were associated with asthma, the use of gas for cooking with the two bronchitis symptoms (cough and phlegm) and the presence of unflued combustion processes with phlegm and wheezing. A major pollutant emitted by these combustion processes is the nitrogen dioxide (NO₂) and gas appliances have been shown having the greatest impact on indoor level of NO₂ (42). Most of studies on asthmatic population or at risk to develop asthma, found that an increase in NO₂ concentration was associated with a higher report of respiratory symptoms, including wheezing, difficult breathing, chest tightness, shortness of breath and cough (12). Similarly, the use of gas appliance has been related to respiratory health impairment (42). However determining real exposure to indoor NO₂ is difficult. In homes, exposure can fluctuate depending mainly on the season of measurement in link with the use of specific sources, as gas appliances (42). Therefore, assessment over one week could not be representative of NO₂ exposure and, in particular for peak concentrations during cooking or heating activities. Evidence of an association between exposure to indoor combustion, such as gas appliances, and asthma development and severity exists. In a randomized controlled trial, the replacement of unflued gas heaters with flued gas or

electric heaters showed a decrease in NO₂ concentration (15.5 ppb versus 47.0 ppb, p<0.0001) and a significant reduced risk of difficulty of breathing during the day and night, chest tightness during the day and daytime asthma attacks in the intervention group (103). ETS was associated with increased risks of cough and phlegm disorders. This confirms results found in the literature where ETS was found to be an independent risk factor for respiratory symptoms such as wheeze and cough in adult even with a dose-effect relationship in some studies(66) Aeration and ventilation were also associated with respiratory symptoms: a decreased risk of rhinitis was associated with the presence of mechanical ventilation, an increased risk of cough and phlegm was associated with non opening bedroom windows. In particular, Interactions effects were observed between the presence of a chimney and non opening bedroom windows on increase risk of wheezing, between the presence of one or more unflued combustion processes and non opening bedroom windows on increase risk of cough and phlegm, and between mechanical ventilation and not outdoor pollution on decrease risk of rhinitis. The higher the speed of air, the higher the indoor contaminants are discharged to the outside. Indeed, negative correlations between the rate of air exchange and some indoor pollutants concentrations have been identified (30-31, 51). Nevertheless, it seems important to consider the quality of outdoor air to improve more

effectively the quality of indoor air. Indeed, the influence of outdoor air on indoor concentrations is increased with the use of ventilation systems or open windows. For example, in (51), NO₂ concentrations in homes were positively correlated with air change rates, indicating a significant contribution of outdoor sources to indoor levels. Moreover, ventilation systems require a regular maintenance to avoid the biological contamination. New furniture in the past 12 months was associated with an increased risk of asthma. Furniture may emit chemical compounds, and they may serve as sources of particulate pollution. Jaakola et al. (63) found that current asthma (1.33; 95% CI = 0.57, 3.06), current wheezing (1.32; 95% CI = 0.99, 1.77), and any allergy (1.43; 95% CI = 1.16, 1.75) were increased in relation to new furniture during the past 12 months. The relationship was weaker in relation to the new furniture installed earlier. Presence of carpeted floor in the dwelling was negatively associated with asthma in the past 12 months, as found by (11). However, they highlighted that restricting the analysis to participants without avoidance of a carpet due to a history of atopic disease, the protective associations disappeared.

Finally, we observed that being smoker combined with the presence of unflued combustion processes was associated with cough, being smoker combined with not opening windows bedroom was associated with wheezing. This could be explained by the

fact that smokers suffer more from respiratory and allergic diseases (1), which can be exacerbated by pollution.

The strengths of this survey are the use of a large population based sample of dwellings selected by a random process and the inclusion of a broad range of sources. The direct measurement of air pollutants in dwellings allowed a better appraisal of individual exposure compared to indirect methods such as questionnaire. However, questionnaire allowed direct assessment of a broad range of sources, emitting a broad range of air pollutants, that it is difficult to measure all together. A major strength of our study is provided by the application of genetic methods to study the effect of multiple indoor air pollution sources at time. To our knowledge this has never been done before. Such methods have also allowed to take individual characteristics into account. Our study presents some limitations. The study fails to represent the individual's total exposure, since it takes into account only the exposure in the dwellings. Also, we cannot rule out the possibility that the symptoms were due to past indoor or outdoor exposures. Moreover, behavior change related to allergy, for instance the presence of carpet, would require a temporal relationship between disease and exposure, not available in this study. The acceptance ratio to participate was low (19.5%), which constitutes a limit of the study. This ratio was due to eligibility criteria and logistic considerations as

well as to refusal. Since the refusal of having a survey in a household may be associated with a particular lifestyle which may affect the indoor pollution, the results might have been different with the whole sample. However, for respiratory conditions and sources of pollution we found in the sample of participants figures that are comparable to previous data. Atopy was not considered among the risk factors, because this information was not available in the database. This could lead to an

overestimation of the effects of indoor sources.

Our study presents a new contribution as interactions between sources of air pollution are explored. The present study using air pollutant sources is a complementary approach to the direct pollutant measurements. Our findings suggest that indoor air pollution sources are significantly linked with respiratory conditions and have only few interaction effects.

Article 4 - Table 1. Prevalence of demographic and respiratory health data.

Population characteristics (N=1012)		n (%)
Gender	Male	485 (48%)
	Female	527 (52%)
Age (years)	[15-30]	251 (25%)
]30-45]	287 (28%)
]45-60]	291 (29%)
	>60	183 (18%)
smoking habits	Current smokers	268 (27%)
	Former smokers	301 (30%)
	No smokers	442 (44%)
Higher educational level in the dwelling	<= High school	255 (52 %)
	> High school	233 (48%)
Respiratory Health	Asthma	85 (9%)
	Wheezing	73 (7%)
	Rhinitis	384 (38%)
	Cough	121 (12%)
	Phlegm	100 (10%)

Article 4 - Table 2. Single source models: adjusted associations air pollution sources at home and respiratory health (1012 individuals in 490 dwellings)

	Dwelling number (%)	Adjusted Odds Ratio ⁽¹⁾ (95% CI)				
		Asthma	Wheezing	Rhinitis	phlegm	Cough
Combustion process						
Individual gas for heating	146 (29.8%)	1.64 (1.01-2.65)	1.39 (0.82-2.36)	1.29 (0.95-1.75)	1.31 (0.80-2.13)	1.29 (0.79-2.11)
Gas for cooking	363 (74%)	1.11 (0.57-2.14)	1.48 (0.72-3.06)	0.82 (0.59-1.15)	2.57 (1.35-4.9)	1.97 (1.11-3.47)
Gas for hot water	39 (8.0%)	2.08 (1.10-3.91)	1.36 (0.52-3.54)	1.53 (0.90-2.53)	0.87 (0.36-2.13)	2.08 (1.10-3.91)
Unflued combustion processes	272 (55.5%)	1.41 (0.84-2.37)	1.76 (1-3.12)	1.01 (0.76-1.35)	1.63 (1.01-2.63)	1.65 (1.03-2.65)
Chimney	293 (59.8%)	1.12 (0.68-1.86)	1.44 (0.84-2.46)	0.91 (0.69-1.21)	0.90 (0.58-1.39)	1.07 (0.68-1.7)
Decoration						
Carpeted floor	423 (41.8%)	0.59 (0.35-0.99)	0.97 (0.57-1.64)	1.00 (0.75-1.33)	0.87 (0.54-1.40)	1.38 (0.88-2.17)
Waterproof or anti-mite mattress cover	54 (11.3%)	0.90 (0.44-1.85)	0.60 (0.25-1.47)	0.54 (0.34-0.86)	0.38 (0.15-0.97)	0.60 (0.29-1.24)
New wall paper in the past 12 years	113 (23.1%)	1.17 (0.69-1.99)	0.90 (0.49-1.64)	0.85 (0.61-1.18)	1.22 (0.70-2.12)	1.06 (0.60-1.87)
Painting, or treatment of wood in the past 12 years	166 (34.0%)	1.10 (0.66-1.83)	1.25 (0.74-2.11)	0.92 (0.69-1.24)	0.93 (0.58-1.51)	0.91 (0.56-1.47)
New Parquet in the past 12 years	51 (10.4%)	1.49 (0.66-3.38)	0.49 (0.17-1.38)	1.27 (0.83-1.92)	0.41 (0.17-0.99)	0.90 (0.37-2.15)
New furniture in the past 12 years	176 (35.9%)	1.74 (1.08-2.80)	1.25 (0.74-2.1)	1.01 (0.75-1.35)	0.71 (0.44-1.14)	0.62 (0.38-1.02)
Aeration/Ventilation						
Mechanical ventilation	184 (37.6%)	1.04 (0.64-1.69)	0.98 (0.56-1.73)	0.69 (0.52-0.93)	0.76 (0.47-1.23)	0.87 (0.54-1.40)
Open bedroom windows (vs never)	440 (90.9%)	1.11 (0.59-2.12)	1.53 (0.68-3.45)	0.98 (0.67-1.44)	0.44 (0.23-0.83)	0.30 (0.16-0.57)
Open kitchen windows (vs never)	393 (83.6%)	1.20 (0.69-2.11)	1.19 (0.63-2.25)	0.95 (0.70-1.31)	0.94 (0.55-1.61)	0.64 (0.40-1.05)
Open living-room windows (vs never)	368 (76.2%)	1.03 (0.48-2.22)	0.50 (0.25-1.02)	0.91 (0.55-1.49)	0.70 (0.39-1.25)	0.48 (0.27-0.83)
Others						
Environmental Tobacco Smoke (ETS)	138 (28.7%)	1.43 (0.84-2.44)	1.62 (0.94-2.79)	1.13 (0.82-1.55)	1.69 (1.03-2.76)	1.73 (1.05-2.84)
Presence of pets	264 (53.9%)	1.19 (0.71-2.00)	1.50 (0.87-1.67)	1.16 (0.87-1.54)	1.05 (0.66-1.67)	1.14 (0.73-1.78)
Outdoor pollution	284 (58.8%)	1.71 (1.0-2.93)	1.15 (0.68-1.95)	1.12 (0.84-1.49)	0.85 (0.54-1.34)	1.01 (0.64-1.58)
Use of desodorisant aerosol	198 (40.4%)	1.15 (0.69-1.91)	0.76 (0.45-1.31)	0.87 (0.66-1.16)	1.23 (0.78-1.92)	1.39 (0.88-2.20)
Dry cleaning	86 (17.6%)	1.54 (0.86-2.75)	1.01 (0.51-2.03)	0.81 (0.56-1.18)	1.65 (0.97-2.82)	0.79 (0.41-1.50)

Description: Odds ratios are adjusted for gender, age, smoking habit, presence of pets, the highest educational level among individuals of the dwelling and outdoor pollution

Article 4 - Table 3. Logic regression: results of a logic regression null-model permutation test (100 permutations) relationship of air pollution sources and individual's characteristics to respiratory health.

Respiratory symptoms	Null model	Permutation tests			
	Score	Only sources		Sources and individual characteristics	
		Best score ⁽¹⁾	% smaller ⁽²⁾	Best score ⁽¹⁾	% smaller ⁽²⁾
Asthma	515.6	498	38.5%	465	0%
Wheezing	473.6	447	10%	407	9%
Rhinitis	1203.9	1174	2%	1150	6%
Cough	667.0	628	4%	557	0%
Phlegm	589.3	556	1%	513	0%

⁽¹⁾Best score was performed for a model with at most two logic trees and four leaves

⁽²⁾Percentage of the permutations that had a better test score: small percentages are suggestive of an association.

Article 4 - Table 4. Logic regression: results from a conditional permutation test (200 permutations) relationship of air pollution sources to respiratory health.

Number of logic trees	Number of leaves	% smaller ⁽²⁾				
		Asthma (Best score ⁽¹⁾ =485)	Wheezing (Best score ⁽¹⁾ =430)	Rhinitis (Best score ⁽¹⁾ =1140)	Cough (Best score ⁽¹⁾ =602)	Phlegm (Best score ⁽¹⁾ =536)
0	0	0%	0%	1.5%	0%	0%
1	1	23.5% ⁺	11.5%	5.0%	4.5%	7.0%
1	2	33.5%	29.5% ⁺	23.0% ⁺	20.5% ⁺	26.5% ⁺
1	3	50.0%	33.5%	32.0%	30.0%	27.5%
1	4	58.5%	29.5%	47.0%	29.0%	47.5%
1	5	54.5%	68.5%	63.0%	37.5%	64.0%
1	6	65.5%	33.0%	54.0%	50.0%	49.0%
2	2	43.5% ⁺	24.5% ⁺	26.5% ⁺	30.0% ⁺	29.5% ⁺
2	3	42.0%	15.0%	38.0%	40.0%	39.0%
2	4	59.5%	30.0%	43.0%	48.5%	47.0%
2	5	64.0%	21.0%	46.5%	52.0%	80.5%
2	6	68.5%	60.0%	54.5%	82.0%	90.0%

⁽¹⁾Best score was performed for a model with at most two logic trees and six leaves.

⁽²⁾Percentage of the permutations that had a better score than the best score. A small percentage in this column suggests that a model larger than the one conditional on which the permutation was carried out may fit the data better than that one.

⁺model size selected

Article 4 - Table 5. Logic regression: results from a conditional permutation test (200 permutations) for the relationship of air pollution sources and individual's characteristics to respiratory symptoms.

Number of logic trees	Number of leaves	% smaller ⁽²⁾				
		Asthma (Best score ⁽¹⁾ =475)	Wheezing (Best score ⁽¹⁾ =417)	Rhinitis (Best score ⁽¹⁾ =1137)	Cough (Best score ⁽¹⁾ =567)	Phlegm (Best score ⁽¹⁾ =523)
0	0	5.5%	0%	1.5%	0%	0%
1	1	3.5%	6.5%	2.5%	9.5%	16.0%
1	2	21.5% ⁺	22.5% ⁺	9.5%	8.5%	16.5%
1	3	30.5%	37.0%	17.0% ⁺	29.5% ⁺	29.0% ⁺
1	4	30.0%	43.0%	23.0%	39.5%	42.0%
1	5	35.0%	68.5%	33.0%	44.5%	55.5%
1	6	34.0%	79.5%	40.5%	18.0%	54.0%
2	2	12.0%	13.5%	8.5%	39.5% ⁺	28.5% ⁺
2	3	21.5% ⁺	25.5% ⁺	14.5%	29.5%	37.5%
2	4	30.0%	35.0%	10.5%	62.5%	53.5%
2	5	57.0%	69.0%	28.0% ⁺	73.0 %	61.5%
2	6	59.0%	75.0%	32.5%	83.5%	90.5%

⁽¹⁾Best score was performed for a model with, at most, two logic trees and six leaves.

⁽²⁾Percentage of the permutations that had a better score than the best score. A small percentage in this column suggests that a model larger than the one conditional on which the permutation was carried out may fit the data better than that one.

⁺model size selected

Article 4 - Table 6. Best models for the relationship of air pollution sources and individual characteristics to respiratory health.(1012 individuals)

Respiratory symptoms	Best predictor selected
Rhinitis	0.66* (pets AND not mechanical ventilation AND female) 0.83* (pets AND not mechanical ventilation AND female) + 1.07 (not mattress cover AND ETS)
Asthma	1.04 * (>65 years OR female)
Wheezing	2.36 * (current smoker AND not open bedroom windows) 0.63*female + 2.43 (current smoker AND not open bedroom windows)
Cough	1.65 *current smoker AND (passive smoking or unflued heater)
Phlegm	1.42 * (current smoker) OR (not open bedroom windows and gas for heating)

4.2.3 Complément méthodologique : la régression logique

La régression logique (110, 116) est une procédure de régression adaptative qui construit comme prédicteurs des combinaisons booléennes de variables binaires.

Soit X_1, \dots, X_k des prédicteurs binaires, et soit Y la variable réponse. La régression logique construit un modèle de la forme

$$g(E[Y]) = \beta_0 + \sum_{j=1}^t \beta_j L_j$$

Où L_j est une expression booléenne des variables X_i . Par exemple, $L_j = (\text{not } X_2 \text{ and } X_3) \text{ or } X_4$. **not, and et or** désignant le complémentaire, l'intersection et l'union respectivement. Le modèle peut prendre, entre autre, la forme classique d'un modèle linéaire ou d'un modèle logistique. Pour chaque type de modèle une fonction de score est définie. Elle reflète la « qualité » du modèle. Dans le cas d'une réponse quantitative, il peut s'agir du critère des moindres carrés. Dans le cadre du modèle logistique, il peut s'agir de la déviance binomiale. On cherche à trouver l'expression booléenne qui minimise la fonction de score, en estimant le paramètre β_j simultanément à la recherche de l'expression booléenne L_j . Le nombre possible de modèles logiques qui peuvent être construits à partir d'un ensemble important de variables binaires est trop élevé pour pouvoir tous les énumérer. Deux types d'algorithmes de recherche ont donc été implémentés: l'algorithme avide et l'algorithme de recuit simulé. Le premier algorithme, bien que plus rapide, ne permet pas toujours de déterminer le modèle ayant le meilleur score. L'algorithme de recuit simulé, bien que moins rapide, permet le plus souvent de déterminer le meilleur score. Cependant, comme souvent, le modèle ayant le meilleur score tend généralement à surajuster les données. Des méthodes permettant de séparer le signal du bruit sont donc nécessaires. Pour ce faire, des tests de permutation et des tests de validation croisée ont été implémentés.

5 DES POPULATIONS A RISQUE

Au travers des études épidémiologiques, il a été démontré que, parmi d'autres caractéristiques, l'âge, le sexe ou l'état de santé influencent la sensibilité à la pollution de l'air. Ainsi, certains groupes de la population, tels que les enfants, les personnes âgées et les individus souffrant de pathologies chroniques, ont été identifiés comme plus concernés par les effets de la pollution de l'air (4). Nous avons étudié les effets de la pollution de l'air intérieur parmi les enfants et les personnes âgées dans nos études.

5.1 L'effet de la pollution atmosphérique chez les enfants

Introduction

Les enfants constituent une population vulnérable à la pollution de l'air en raison de différents facteurs physiologiques et comportementaux. L'exposition des enfants à la pollution de l'air est une grosse préoccupation car leur système immunitaire ainsi que leurs poumons ne sont pas encore complètement développés (124). Effectivement, la maturation pulmonaire n'est que partielle à la naissance, le stock d'alvéoles continuant à se développer jusqu'à l'âge de 8 ans en moyenne. De plus, leur système immunitaire est immature. Le taux élevé d'infections par des agents pathogènes des voies respiratoires et les activités spécifiques des enfants peuvent conduire à une exposition plus élevée à la pollution de l'air, avec des doses de polluants plus élevées qui atteignent les poumons (133). Les enfants sont relativement plus exposés aux toxiques environnementales car ils inhalent un plus grand volume d'air comparé à leur poids que les adultes. Enfin, Les enfants sont moins capables que les adultes de métaboliser et d'excréter la plupart des toxines environnementales. Les enfants souffrant d'une maladie pulmonaire chronique sous-jacente sont potentiellement plus à risque que les autres.

Dans les pays industrialisés, les enfants passent jusqu'à 80% de leur temps à l'intérieur, en particulier à la maison et à l'école. Les sources de pollution à l'école sont nombreuses. La concentration humaine entraîne un taux élevé en CO₂ et par conséquent la présence de vapeur d'eau, des squames et des microbes. De plus, le matériel scolaire et les activités des enfants peuvent être à l'origine de différents polluants dont le toluène et le formaldéhyde (100). Les classes sont aussi polluées par les matériaux de construction, de décoration, les processus de combustion et la pollution extérieure, à l'instar des logements. Enfin, les polluants de l'air extérieur peuvent pénétrer par transfert dans les

salles de classe lors de l'ouverture des fenêtres. Aux Etats-Unis, les données de l'EPA (http://nces.ed.gov/surveys/frss/publications/200_0032) ont montré que de nombreuses écoles ont une qualité d'air médiocre avec des polluants ayant des concentrations 2 à 5 fois plus élevées que les concentrations retrouvées à l'extérieur. Ces polluants peuvent contribuer à des problèmes de santé à court et long terme comme des irritations des yeux et du nez, de la toux, des infections des voies respiratoires, des réactions allergiques, de l'asthme, des maux de tête ou de la fatigue (133). Toutefois, les données sur la qualité de l'air dans les salles de classe et ses effets sur la santé sont rares et irrégulières.

A l'aide de deux bases de données, notre objectif était de caractériser la multi-pollution à laquelle les enfants sont exposés et d'étudier ses effets respiratoires. A l'aide des données de **l'étude HESE** (118), nous avons exploré l'effet de la multi-pollution dans les écoles sur la toux et la rhinite. **A l'aide des données longitudinales de l'étude Saud'ar** (83), nous avons exploré les effets de l'exposition totale aux polluants de l'air sur la fonction respiratoire et l'inflammation des bronches dans une population d'enfants « siffleurs ». Les méthodes de recueil des données de santé et des données environnementales utilisées dans ces deux études ont été présentées dans les méthodes ainsi que dans plusieurs articles antérieurs (83, 118, 120).

5.1.1 Pollution dans les écoles et symptômes respiratoires.

Les données de l'étude HESE ont été utilisées pour étudier les effets propres et combinés des polluants sur la santé respiratoire des enfants notamment par le biais d'une classification des classes selon les niveaux des polluants de l'air intérieur.

Résultats antérieurs et nouveaux objectifs

Dans le cadre de l'étude HESE, les questionnaires standardisés ont été remplis par 547 élèves et 552 parents (taux de réponse de 84% pour les deux). Lorsque les questionnaires ont été remplis à la fois par l'enfant et par les parents (68%), les symptômes respiratoires ont été considérés comme présents s'ils étaient rapportés par l'enfant ou les parents et considérés comme absents s'ils n'étaient rapportés ni par l'enfant ni par les parents. Afin de conserver le plus grand nombre d'enfants dans les analyses, les données sur les enfants ayant seulement l'auto-évaluation (16,4%) ou seulement le rapport des parents (15,6%) étaient également incluses dans l'analyse. L'état de santé a été établi pour 654 enfants. Les symptômes retenus dans cette analyse ont été la toux sèche la nuit

en dehors d'une infection respiratoire, et la rhinite (éternuements, nez qui coule ou nez bouché) en dehors d'un rhume ou de la grippe, dans les 12 mois précédant l'enquête.

Des analyses uni-polluant ont déjà été publiées sur ces données en 2010 (118) et 2012 (120). Elles ont montré que les enfants exposés à de fortes concentrations en CO₂ et en moisissures viables à l'école avaient un risque plus élevé de toux sèche et de rhinite. Cependant, les effets de certaines substances n'ont pas été explorés (notamment le formaldéhyde, le NO₂ et l'O₃). Nous avons donc dans un premier temps étudié les effets individuels de chaque substance et cherché à savoir s'il était possible de séparer les effets des polluants entre eux compte tenu des corrélations existantes. Effectivement, dans un objectif de santé publique, il serait intéressant de distinguer les effets de deux substances corrélées qui peuvent éventuellement renvoyer à des stratégies d'intervention différentes. Les effets propres des polluants ayant été difficiles à discriminer, nous avons réalisé une classification des salles de classes et utilisé cette classification comme nouvelle variable environnementale.

Méthodes statistiques

Effet propre de chaque polluant

Les associations entre pollution de l'air intérieur et santé ont d'abord été évaluées polluant par polluant. Des modèles logistiques hiérarchiques ont été choisis pour réaliser ces analyses afin de prendre en compte la corrélation entre les élèves d'une même classe. Les modèles ont été ajustés sur les facteurs de risques habituellement retrouvés dans la littérature et disponibles dans la base de donnée (i.e. l'âge, le sexe, l'exposition au tabagisme passif et la température dans la classe) ainsi que l'eczéma afin de prendre en compte le terrain allergique. La linéarité des associations a été vérifiée par la méthode des splines cubiques, à l'aide de la macro %rcs proposée par Desquilbet et al. (32).

Pour chaque association significative ($p < 0,05$), des modèles bi-polluants ont été construits. Le polluant le plus corrélé à celui de l'association significative, et associé au symptôme respiratoire considéré ($p < 0,20$) a été choisi comme facteur d'ajustement. La méthode d'appariement proposée par Leal et al. (78) a également été appliquée. Considérons deux polluants corrélés entre eux. Le principe de cette méthode d'appariement repose sur l'estimation de l'effet du premier polluant au sein de paires d'individus ayant des expositions semblables au deuxième polluant. En suivant l'algorithme proposé par Leal et al. (78), nous avons trié les observations en fonction de leur exposition au deuxième polluant. Ce tri a permis l'appariement des individus en fonction de leur ordre d'apparition dans la base et donc la création de paires de participants ayant des valeurs semblables pour l'exposition au deuxième polluant. La régression logistique conditionnelle est ensuite utilisée pour prendre en compte cette similarité entre les individus d'une même paire. Afin

d'assurer la stabilité des estimations obtenues, nous avons généré aléatoirement 500 combinaisons différentes de paires de participants ayant des valeurs comparables pour le deuxième polluant. Pour ce faire, les participants avaient été préalablement classés par bloc de 10 observations ayant des valeurs proches pour le deuxième polluant, et nous avons généré de façon aléatoire des paires d'observations qui provenaient à chaque fois du même bloc. A l'issue des 500 estimations, nous avons rapporté les valeurs médianes des coefficients estimés et les 2,5ème et 97,5ème percentiles comme intervalles de crédibilité.

Effet combiné des polluants

Nous avons appliqué une classification ascendante hiérarchique pour obtenir des groupes de salles de classes homogènes au regard de la pollution. Chaque observation en entrée de la classification correspond à une salle de classe, identifiée par un vecteur à 5 dimensions représentant les concentrations en CO₂, PM₁₀, NO₂, Formaldéhyde et moisissures viables. La concentration en O₃, affectée de 10% de données manquantes, n'a pas été prise en compte dans la construction de la classification afin de ne pas réduire le nombre d'observations. Elle sera cependant utilisée ensuite pour caractériser les groupes. La classification ascendante hiérarchique a été choisie au vu du faible nombre d'observations à classer (n=46). Le principe de cette méthode est d'utiliser comme classes initiales les salles de classes, puis de fusionner les deux classes les plus proches et de les remplacer par une seule. La distance entre deux classes a été calculée par la méthode de Ward qui permet de minimiser la baisse d'inertie due à la fusion des deux classes. Cette opération est répétée jusqu'à n'avoir qu'une seule classe. La suite des partitions est représentée par un arbre appelé dendrogramme. Cet arbre peut-être coupé à une hauteur plus ou moins grande pour obtenir un nombre plus ou moins restreint de classes. Le nombre de classes a été déterminé en visualisant le graphique du R² (qui mesure la proportion d'inertie expliquée par les groupes). Le nombre de classes choisi est celui qui correspond au dernier saut important du R². Cela signifie qu'augmenter le nombre de classes n'augmenterait que de peu l'inertie. Les classes obtenues ont été caractérisées selon les variables utilisées pour construire la classification et selon certaines variables illustratives (la concentration en ozone, le taux de ventilation, l'utilisation d'une ventilation mécanique et le volume de la salle de classe). Pour les variables continues des tests non paramétriques de Kruskal-Wallis et de Mann-Witney-Wilcoxon ont été utilisés pour comparer les médianes entre les différentes classes. Pour les variables catégorielles, des tests du Chi² ou des tests exact de Fisher ont été utilisés pour comparer les proportions dans les différentes classes. Les classes ont aussi été interprétées à l'aide d'un arbre de décision de type CART (19) en prenant pour variable cible de l'arbre le numéro de la classe et en variables explicatives celles qui sont intervenues dans la classification. Nous avons

ensuite étudié les associations entre la classe de pollution et les symptômes respiratoires par des modèles logistiques hiérarchiques, ajustés sur les facteurs de confusions cités plus haut.

Résultats

654 élèves sont inclus dans l'analyse. Leurs caractéristiques socio-démographiques sont présentées dans le [Tableau 7](#). La moyenne d'âge est de 10 ans et la population compte 53% de filles. 34% des élèves ont eu une toux sèche durant les 12 derniers mois et 32% ont eu une rhinite. Les corrélations de Spearman entre les différents indicateurs de qualité de l'air intérieur sont présentées dans le [Tableau 8](#). Les corrélations les plus importantes sont observées entre les PM₁₀ et le CO₂ (r=0,66).

Tableau 7. Caractéristiques socio-démographiques de la population HESE

		n (%)
Sexe	Fille	345 (53%)
	Garçon	309 (47%)
Age (année)	Moy±ET	9,9 ± 0,8
Tabagisme passif	Oui	217 (34%)
	Non	420 (66%)
Eczéma	Oui	226 (35%)
	Non	422 (65%)
Toux sèche	Oui	216 (34%)
	Non	412 (66%)
Rhinite	Oui	205 (32%)
	Non	441(68%)

Tableau 8. Corrélations de Spearman des indicateurs de qualité de l'air intérieur

	CO ₂	PM ₁₀	NO ₂	Formaldéhyde	Moisissures	O ₃
PM ₁₀	0,66					
NO ₂	-0,45	-0,44				
Formaldéhyde	0,38	0,30	-0,51			
Moisissures Viables	0,38	0,27	-0,09	0,19		
O ₃	-0,32	-0,13	0,11	-0,55		-0,39
Ventilation	-0,93	-0,67	0,42	-0,33		-0,41
						0,29

NO₂: dioxyde d'azote, O₃: ozone, PM₁₀: particules d'un diamètre inférieur à 10 µg/m³

Effets des polluants dans les modèles uni-polluant et bi-polluants

Les résultats des modèles uni-polluant sont présentés dans le [Tableau 9](#). Le CO₂ et les moisissures viables étaient associés positivement au risque de toux sèche (OR=1,06 ; IC95% : (1,01-1,12)) et (OR=1,02 ; IC95% : (1,01-1,03)) respectivement) et au risque de rhinite (OR=1,06 ; IC95% : (1,01-1,10) et OR=1,014 ; IC95% : (1,01-1,02) respectivement. L'O₃ apparaissait comme un facteur protecteur de la toux (OR=0,97 ; IC95% : (0,95-0,99)) et de la rhinite (OR=0,98 ; IC95% : (0,96-1,00)). Les autres polluants considérés (les PM₁₀, le NO₂ et le formaldéhyde) n'étaient pas associés aux symptômes respiratoires. Afin de déterminer si ces associations persistaient après ajustement sur un autre polluant, nous avons analysé les résultats des modèles bi-polluants et appariés. L'effet péjoratif du CO₂ ne persistait pas dans les modèles bi-polluants et appariés. L'effet péjoratif des moisissures et l'effet protecteur de l'O₃ persistaient dans les modèles bi-polluants mais pas dans les modèles appariés. Une relation non linéaire a été mise en évidence entre le CO₂ et le risque de toux sèche. Nous avons alors créé une variable binaire codée 0 si la concentration en CO₂ était inférieure à 1000 ppm et 1 sinon. La valeur de 1000 ppm a été choisie car elle correspond à la valeur seuil standard définie par l'ASHRAE pour une bonne qualité de l'air dans les salles de classes (118). Le CO₂ (codé en variable binaire) était associé à la toux (OR=3,2 ; IC95% (1,5-6,8)) dans le modèle uni-polluant mais cet effet ne persistait pas dans le modèle apparié.

Tableau 9. Odds ratios ajustés des associations[†] entre polluants de l'air intérieur et symptômes respiratoires.

	CO ₂ (par augmentation de 100 ppm)	PM ₁₀ (par augmentation de 10 µg/m ³)	NO ₂ (en µg/m ³)	Formaldéhyde (en µg/m ³)	O ₃ (en µg/m ³)	Moisissures (par augmentation de 10 cfu/m ³)
Toux dans les 12 derniers mois						
Modèle uni-polluant	1,06 (1,01-1,12)*	1,04 (0,99-1,10)	1,00 (0,96-1,05)	1,00 (0,96-1,06)	0,97 (0,95-0,99)*	1,02 (1,01-1,03)**
Modèle bi-polluants ⁽²⁾	1,06 (0,99-1,12)	-	-	-	0,97 (0,95 - 1,00)*	1,01 (1,00-1,02)**
Modèle apparié aléatoirement ⁽¹⁾	1,06 (1,02-1,11)*	-	-	-	0,97 (0,95-0,99)*	1,01 (1,01-1,02)*
Modèle apparié ⁽²⁾	1,05 (0,93-1,16)	-	-	-	0,98 (0,94-1,10)	1,00 (0,98-1,02)
Rhinite dans les 12 derniers mois						
Modèle uni-polluant	1,06 (1,01-1,10)*	1,02 (0,97-1,06)	0,99 (0,96-1,03)	1,03 (0,99-1,07)	0,97 (0,96-1,00)*	1,01 (1,01-1,02)**
Modèle bi-polluants ⁽³⁾	1,04 (1,00-1,08)	-	-	-	0,98 (0,96 - 1,00)	1,01 (1,004 - 1,02)**
Modèle apparié aléatoirement ⁽¹⁾	1,05 (1,01-1,08)*	-	-	-	0,97 (0,96-0,99)*	1,01 (1,00-1,02)*
Modèle apparié ⁽³⁾	1,01 (0,95 - 1,08)	-	-	-	0,98 (0,92-1,03)	1,00 (0,99-1,04)

[†]Modèles logistiques hiérarchiques pour les modèles uni-polluant et bi-polluants; modèles logistiques conditionnels pour les modèles appariés. Modèles ajustés sur le tabagisme passif, l'âge, le sexe, l'eczéma et la température minimale dans la salle de classe.

⁽¹⁾ Les enfants ont été appariés sur une variable construite aléatoirement, pour valider que la méthodologie de l'appariement n'était pas en cause dans le changement des effets estimés.

⁽²⁾ Pour étudier l'effet du CO₂, le modèle a été apparié sur les PM₁₀, pour étudier l'effet de l'ozone le modèle a été apparié sur les moisissures et pour étudier l'effet des moisissures le modèle a été apparié sur le CO₂.

⁽³⁾ Pour étudier l'effet du CO₂, le modèle a été apparié sur les moisissures, pour étudier l'effet de l'ozone le modèle a été apparié sur les moisissures et pour étudier l'effet des moisissures le modèle a été apparié sur le CO₂.

NO₂: dioxyde d'azote, O₃: ozone, PM₁₀: particules d'un diamètre inférieur à 10 µg/m³

*p<0,05, **p<0,01.

Classification selon les niveaux de pollution de l'air intérieur

44 salles de classe ont participé à la construction de la classification (celles qui n'étaient pas affectées de données manquantes pour les polluants). Ces 44 salles de classes ont été groupées selon les niveaux de pollution de l'air intérieur en 3 groupes par la classification ascendante hiérarchique. Le dendrogramme de la classification est représenté par la

[Figure 3](#). Les distributions des indicateurs de qualité de l'air intérieur dans les 3 groupes et dans l'ensemble des salles de classe sont présentées dans le [Tableau 10](#).

Le groupe 1 est constitué de 16 salles de classes. Il est caractérisé par de faibles concentrations en polluants, excepté pour le NO₂. Les médianes observées dans ce groupe sont très inférieures aux médianes observées dans le reste de l'échantillon pour le CO₂, les PM₁₀, le formaldéhyde et les moisissures. L'arbre de régression ([Figure 4](#)) montre qu'une concentration en CO₂ inférieure à 1141 ppm permet de discriminer ce groupe du reste de l'échantillon (94% de bien classés). Seules deux salles de classe de ce groupe ont une concentration en CO₂ supérieure à 1000 ppm. 6 salles de classe du groupe (37%) ont une concentration en PM₁₀ supérieure à 50 µg/m³ (valeur seuil standard définie par l'ASHRAE (118) pour une bonne qualité de l'air dans les salles de classes) contre 78% dans l'ensemble de l'échantillon. Aucune des salles de classe ne dépasse la valeur seuil de 300 cfu/m³ pour les moisissures (valeur seuil standard définie par l'ASHRAE (118)). Deux salles de classes dépassent la valeur guide (10 µg/m³) définie par l'AFSSET pour une exposition longue au formaldéhyde (2) (effets sur les voies aériennes supérieures). Bien que la concentration en NO₂ médiane soit plus importante que dans le reste de l'échantillon, la valeur seuil définie par l'OMS (effets respiratoires) pour une exposition longue (40 µg/m³)(132) n'est dépassée dans aucune des classes du groupe. Concernant les variables illustratives, ce groupe a un taux de ventilation médian significativement supérieur au reste de l'échantillon et utilise majoritairement une ventilation mécanique (88% dans le groupe vs 32% dans l'échantillon global). Le volume médian observé des salles de classes du groupe est très légèrement supérieur au volume médian global (181 vs 175 m³) mais cette différence n'est pas significative.

Le groupe 2 est constitué de 20 salles de classes. Il est caractérisé par de fortes concentrations en polluants physico-chimiques. Les médianes observées dans ce groupe sont très supérieures aux médianes observées dans le reste de l'échantillon pour le CO₂, les PM₁₀ et le formaldéhyde. L'arbre de régression ([Figure 4](#)) montre qu'une concentration en CO₂ supérieure à 1141 ppm combinée à un nombre de moisissures viables inférieur à 545 par m³ permet de discriminer ce groupe du reste de l'échantillon (95% de bien classés). Toutes les salles de classes de ce groupe dépassent les valeurs standards pour le CO₂ et les PM₁₀, 85% dépassent la valeur guide pour le formaldéhyde et 25% dépassent la valeur standard pour les moisissures. Concernant les variables illustratives, ce groupe a

un taux de ventilation médian significativement inférieur au reste de l'échantillon et aucune des salles de classe de ce groupe n'utilise une ventilation mécanique.

Le groupe 3 est constitué de 8 salles de classes. Il est caractérisé par une concentration médiane très élevée en moisissures viables par rapport au reste de l'échantillon. La médiane de la concentration en PM_{10} y est aussi plus élevée. L'arbre de régression (Figure 4) montre qu'une concentration en CO_2 supérieure à 1141 ppm combinée à un nombre de moisissures viables supérieurs à 545 par m^3 permet de discriminer ce groupe du reste de l'échantillon (88% de bien classés). L'ensemble des salles de classes de ce groupe dépasse les valeurs standards pour le CO_2 , les PM_{10} et les moisissures et 3 salles de classe dépassent la valeur guide pour le formaldéhyde. Concernant les variables illustratives, ce groupe a un taux de ventilation médian significativement inférieur au reste de l'échantillon et aucune des salles de classe de ce groupe n'utilise une ventilation mécanique. Aucune des salles de classe enquêtées ne dépassaient la valeur guide de $40 \mu g/m^3$ définie par l'OMS pour le NO_2 .

Association entre le groupe de pollution et les symptômes respiratoires.

Après ajustement sur les facteurs de confusion cités précédemment, les Odds ratios et intervalles de confiance de l'association entre les groupes de pollution et les symptômes respiratoires sont présentés dans le **Tableau 11**. Le groupe 1 (faiblement pollué) est pris comme référence. Le risque de toux est plus élevé dans le groupe 2 (OR=2,04, IC95% : (1,04-4,02) et dans le groupe 3 (OR=3,83 ; IC95% : (1,72-8,55) que dans le groupe 1. Le risque de rhinite est plus élevé dans le groupe 3 (OR=2,70 ; IC95% : (1,52-4,80)) que dans le groupe 1. Parmi les facteurs de confusion, le tabagisme passif est associé à la toux (OR=1,91, IC95% : (1,39-2,61)) et l'eczéma est associé à la toux (OR=1,62 ; IC95% : (1,12-2,35)) et à la rhinite (OR=1,88 ; IC95% : (1,30-2,72)).

Figure 3. Dendrogramme de la classification ascendante hiérarchique

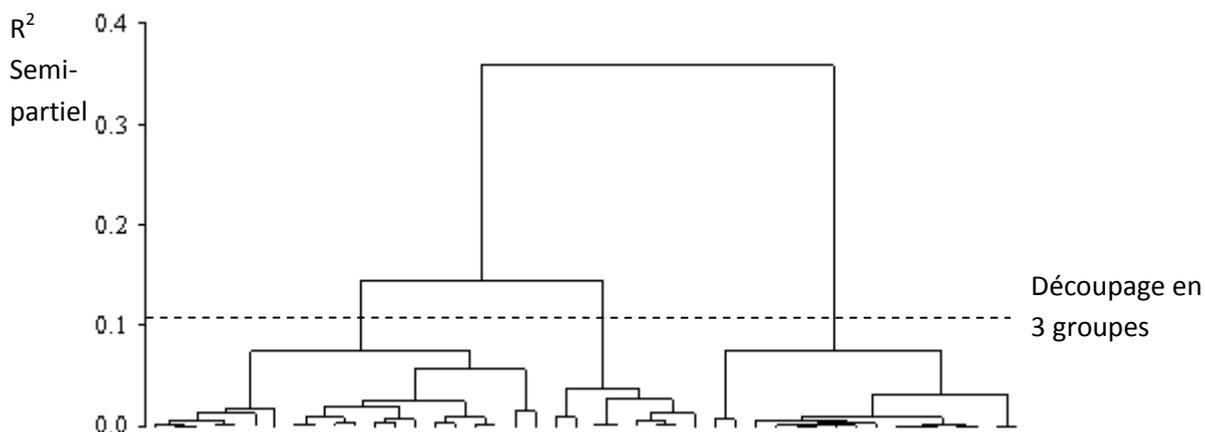


Tableau 10. Descriptif des différents groupes de pollution de l'air intérieur obtenus par classification ascendante hiérarchique

		Ensemble	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Nombre de classes (%)		44	16 (36%)	20 (46%)	8 (18%)
CO ₂ (ppm)	Médiane (Q1-Q3)	1490 (726-1976)	686 (641-854)	1935 (1490-2221)	1611 (1471-1970)
	p ⁽¹⁾	<,0001	<,0001	0,0001	0,21
Formaldéhyde (µg/m ³)	Médiane (Q1-Q3)	10,5 (5,0-13,0)	5,0 (2,0-7,5)	12,0 (11,0-16,5)	7,0 (5,0-14,0)
	p ⁽¹⁾	<,0001	0,0002	<,0001	0,89
NO ₂ (µg/m ³)	Médiane (Q1-Q3)	14,8 (6,2-20,6)	20,6 (17,2-22,9)	6,3 (4,7-13,2)	16,1 (12,5-21,7)
	p ⁽¹⁾	<,0001	<,0001	<,0001	0,41
PM ₁₀ (µg/m ³)	Médiane (Q1-Q3)	106 (53-158)	32 (24-56)	129 (98-181)	143 (104-154)
	p ⁽¹⁾	<,0001	<,0001	0,01	0,15
Moisissures viables (cfu/m ³)	Médiane (Q1-Q3)	120 (60-440)	86 (49-110)	200 (76-345)	805 (700-1010)
	p ⁽¹⁾	<,0001	0,0003	0,86	<,0001
O ₃ (µg/m ³)	Médiane (Q1-Q3)	6,0 (1,0-19,0)	15,0 (8,0-34,0)	3,0 (1,0-11,5)	8,5 (1,0-17,0)
	p ⁽¹⁾	0,018	0,006	0,02	0,69
Ventilation mécanique	n(%)	14(32%)	14 (88%)	0	0
	p ⁽²⁾	<,0001	<,0001	<,0001	0,04
Taux de ventilation (L/s/personne)	Médiane (Q1-Q3)	3,1 (2,2-13,4)	15,3 (9,3-17,1)	2,4 (2,0-3,2)	2,4 (2,1-4,0)
	p ⁽¹⁾	<,0001	<,0001	0,001	0,06
Volume de la classe (m ³)	Médiane (Q1-Q3)	175 (149-184)	181(141-189)	180 (162-184)	157 (151-168)
	p ⁽¹⁾	0,44	0,62	0,60	0,20

NO₂: dioxyde d'azote, O₃: ozone, PM₁₀: particules d'un diamètre inférieur à 10 µg/m³

P⁽¹⁾ : Test de Kruskal-Wallis pour la comparaison entre l'ensemble des groupes et test de Wilcoxon pour la comparaison entre un groupe donné et le reste de la population.

P⁽²⁾ : Test du Chi2 (ou test exact de Fisher) de comparaison entre l'ensemble des groupes et de comparaison entre un groupe donné et le reste de la pollution.

Figure 4. Analyse de la classification à l'aide d'un arbre de décision

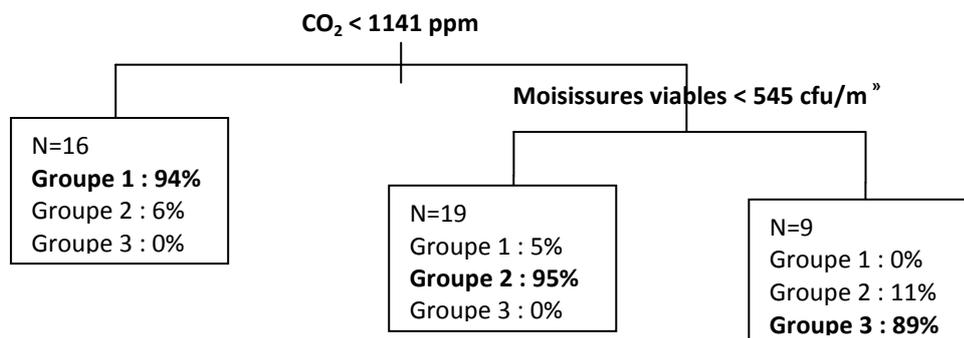


Tableau 11. Odds ratios non ajustés et ajustés et intervalles de confiance (à 95%) de l'association entre les symptômes respiratoires et la classification de la pollution de l'air intérieur. Modèles logistiques hiérarchiques (niveau 1 : les enfants, niveau 2 : les salles de classe).

	Odds Ratio (IC 95%)		Odds Ratio ajustés ⁽¹⁾ (IC 95%)	
	Toux sèche	Rhinite	Toux sèche	Rhinite
Classe 2 (vs classe 1)	2,04 (1,16-3,57)*	1,23 (0,77-1,97)	2,04 (1,04-4,02)*	1,53 (0,89 -2,62)
Classe 3 (vs classe1)	3,71 (1,87-7,36)**	1,94 (1,11-3,37)*	3,83 (1,72-8,55)***	2,70 (1,52-4,80)***
Tabagisme passif	1,82 (1,34-2,48)***	1,21 (0,86-1,68)	1,91 (1,39-2,61)***	1,13 (0,80-1,60)
Garçon (vs Fille)	0,80 (0,60-1,07)	1,15 (0,82-1,68)	0,84 (0,60-1,18)	1,18 (0,82-1,69)
Age	1,14 (0,90-0,70)	1,23 (1,00-1,68)	1,14 (0,88-1,47)	1,33 (1,04-1,71)*
Eczema	1,80 (1,28-2,53)***	2,08 (1,46-1,68)***	1,62 (1,12-2,35)**	1,88 (1,30-2,72)***
Température minimale	0,98 (0,88-1,09)	0,95 (0,88-1,68)	0,95 (0,85-1,07)	0,91 (0,83-1,00)

⁽¹⁾Odds ratios et intervalles de confiance ajustés sur toutes les variables du tableau.

*p<0,05, **p<0,01,***p<0,001

Discussion

Nous avons cherché à mieux comprendre les relations qui existent entre la qualité de l'air dans les écoles et les symptômes respiratoires. Nous n'avons pas pu séparer les effets des différentes substances de l'air corrélées entre elles. Un effet significatif protecteur de l'O₃ a été observé dans les modèles uni-polluant sur la toux et la rhinite mais il disparaissait quand on l'évaluait sur des enfants exposés de manière similaire aux moisissures. Cet effet s'expliquait probablement par les corrélations négatives entre la concentration en O₃ et d'autres substances comme les moisissures et le CO₂. Ce résultat illustre l'intérêt d'étudier conjointement l'effet des polluants sur la santé respiratoire.

Nous avons ensuite caractérisé l'air dans les salles de classe. 3 groupes de pollution ont été identifiés : les salles de classes **faiblement polluées** (36%) par l'ensemble des polluants considérés dont la majorité ne dépassait pas les valeurs seuil standard pour les différentes substances ; les salles de classes **fortement polluées par le CO₂, les PM₁₀ et le formaldéhyde** (46%) dont la majorité dépassait les valeurs seuil standards pour ces 3 substances ; les salles de classes **fortement polluées par les moisissures, le CO₂ et les PM₁₀** (18%) dont la totalité dépassait les valeurs seuil pour ces trois substances. Les salles de classes faiblement polluées étaient caractérisées par un taux de ventilation élevé et la présence d'une ventilation mécanique. Il paraît difficile de savoir quels polluants étaient effectivement incriminés dans les effets respiratoires. Nous avons observé des risques de toux et de rhinite respectivement 3,8 et 2,7 fois plus élevés dans les salles de classes fortement polluées par le formaldéhyde, le CO₂ et les PM₁₀ et un risque de toux 2 fois plus élevé dans les salles de classes fortement polluées par les moisissures, le CO₂ et les PM₁₀ par rapport aux salles de classes faiblement polluées. Ces résultats sont en accord avec ceux observés par Annesi-Maesano et al. dans une étude française récente (5). Ils ont observé une augmentation de la prévalence d'asthme dans les 12 derniers mois chez les enfants exposés à de fortes concentrations en PM_{2.5} et acroléine à l'école et une augmentation de la prévalence de rhino-conjonctivite chez ceux exposés à une forte concentration en formaldéhyde. Ils ont aussi mis en évidence un risque d'asthme plus élevé chez ceux exposés à de fortes concentrations en NO₂ alors que nous n'avons pas mis en évidence d'effet délétère de ce polluant. Cependant, les concentrations en NO₂ que nous avons observées étaient beaucoup plus faibles que dans leur étude et aucune ne dépassait la valeur limite de 40 µg/m³ proposée par l'OMS. Les corrélations négatives que nous avons observées entre le NO₂ et les autres polluants pourraient aussi expliquer ce résultat. L'effet du CO₂ dans les écoles sur la santé n'a été que très peu étudié. En Norvège, il a été associé à une augmentation de la prévalence des symptômes d'irritation des voies supérieures (94). Les associations entre les moisissures viables à l'école et la santé n'ont, elles aussi, que rarement été explorées. L'exposition aux moisissures viables dans les logements était associée à des symptômes respiratoires en Australie (50) et des symptômes de rhinoconjonctivite en Allemagne (65). En revanche, dans une étude canadienne, il n'a pas été mis en évidence d'association entre le nombre de moisissures viables et la toux nocturne des enfants (29).

Notre étude présentait certaines limites. Les mesures ont été effectuées pendant une seule semaine et peuvent ne pas être représentatives de l'année. De plus, nous ne disposions pas d'information sur le statut atopique des enfants qui est un facteur de risque de symptômes allergiques. Par conséquent, nos modèles n'ont pas pu être ajustés sur ce facteur, ce qui a pu biaiser nos résultats. Enfin, nous n'avons pas pris en compte les autres environnements fréquentés par les enfants.

Bien qu'il n'ait pas été possible au vu de nos résultats de séparer les effets des différentes substances de l'air dans les écoles, nous avons néanmoins observé un effet péjoratif d'une mauvaise qualité de

l'air. Les enfants les moins à risque de développer des symptômes respiratoires appartiennent aux salles de classes faiblement polluées par l'ensemble des polluants. Ces salles de classes sont les mieux ventilées et disposent pour la majorité de ventilation mécanique. L'OQAI souligne que des mesures réalisées dans différentes études ponctuelles françaises ou internationales montrent que les taux de renouvellement d'air dans les salles de classe sont très faibles (100). Des efforts pourraient donc être faits dans ce sens, notamment par la sensibilisation du personnel enseignant sur l'importance d'une bonne aération des salles de classe.

5.1.2 Exposition totale à la pollution de l'air et mesures objectives de santé respiratoire

Les données de l'étude Saud'Ar ont été utilisées pour étudier les effets de l'exposition à la multi-pollution sur des marqueurs objectifs de santé respiratoire infantile, ce qui n'a jamais été fait avant.

Les variables de santé respiratoire considérées dans notre étude étaient : 1) la mesure de la fonction respiratoire avec le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), 2) la mesure de l'inflammation des bronches avec la FeNO (en ppb) et le pH de l'EBC. Le VEMS a été exprimé comme le pourcentage de la valeur prédite normale. Les polluants considérés dans cette étude étaient les PM₁₀, l'O₃, le NO₂, le benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène et le formaldéhyde.

Pour plus de détails sur ces mesures, se référer à l'article de Martins et al. (83).

Estimation de l'exposition

L'estimation de l'exposition individuelle aux polluants atmosphériques s'est déroulée en deux étapes : a) l'estimation de l'activité quotidienne de chaque enfant pour permettre l'identification des micro-environnements fréquentés par les enfants et le temps passé dans chacun d'eux et b) la caractérisation de la qualité de l'air de ces micro-environnements. L'activité quotidienne a été recueillie au moyen de questionnaires remplis par les parents et les enfants pendant une semaine d'école de 5 jours (du lundi au vendredi). L'évaluation de la qualité de l'air dans les microenvironnements identifiés (extérieur et intérieur), a été réalisée en utilisant une approche multi-stratégies: des mesures pendant l'étude sur le terrain et des modélisations de la qualité de l'air pour caractériser les zones où les mesures n'étaient pas possibles. Le système de modélisation méso-échelle MM5/CHIMERE a été appliqué pour caractériser la distribution spatiale des concentrations de polluants atmosphériques (83). L'exposition individuelle de chaque enfant aux divers polluants atmosphériques a ensuite été estimée en utilisant une approche microenvironnement et calculée (pour une semaine d'école de 5 jours) selon l'équation suivante:

$$Exp_i = \sum_{j=1}^n C_j t_{i,j}$$

où Exp_i représente l'exposition totale de la personne i au cours de la période de temps donnée, C_j est la concentration du polluant dans chaque microenvironnement j et $t_{i,j}$ est le temps passé par la personne i dans le micro-environnement j .

Ce sont ces variables d'expositions totales qui ont été utilisées dans les analyses qui suivent.

Résultats antérieurs et nouveaux objectifs

Dans l'étude "Saud'Ar", 77 (11.7%) enfants avaient eu des sifflements dans les 12 derniers mois. Parmi ceux-ci, 51 enfants ont finalement participé à l'étude jusqu'à la fin. L'étude s'est déroulée en 4 visites (janvier 2006, juin 2006, janvier 2007, juin 2007). Des analyses uni-polluant déjà publiées (83) ont montré qu'une augmentation de l'exposition totale aux PM_{10} , au NO_2 , au benzène, au toluène et à l'éthylbenzène était associée à une diminution du VEMS, qu'une augmentation de l'exposition aux PM_{10} , au NO_2 , au benzène et à l'éthylbenzène était associée à une acidité de l'EBC et qu'aucun des polluants n'était associé significativement à la FeNO. Seuls les effets du benzène sur le VEMS et des PM_{10} sur le pH de l'EBC persistaient dans des modèles bi-polluants. L'objectif de la présente analyse était de prendre en compte la corrélation entre polluants dans l'étude de leurs effets sanitaires, à l'aide d'une classification et d'un score de pollution.

Méthodes statistiques

Effets individuels et importance de chaque polluant

Des modèles linéaires hiérarchiques (i.e. mixtes) ont été choisis pour étudier l'effet de l'exposition à la pollution de l'air sur les voies respiratoires afin de prendre en compte les mesures répétées sur chaque enfant. Nous avons dans un premier temps voulu vérifier si les effets du benzène sur le VEMS et des PM_{10} sur le pH persistaient avec la méthode d'appariement. Les détails de cette méthode d'appariement pour variables d'intérêt continues sont détaillés par Leal et al. (78). Tous les modèles sont ajustés sur les facteurs de confusion. La méthodologie de sélection de ces facteurs est présentée dans l'article de Simoni et al.. Afin de déterminer les poids de chaque polluant dans l'effet sur les voies respiratoires nous avons appliqué l'analyse en composantes principales (ACP) supervisée proposée par Roberts et al. (108) et l'indice pondéré proposé par Roberts (107).

L'ACP supervisée s'est déroulée en 3 étapes : 1) Pour chacun des 8 polluants, le coefficient de régression du modèle mixte uni-polluant a été calculé (avec la variable de santé comme variable à expliquer). Les statistiques de Wald associées aux coefficients de régression ont été retenues. Les 8 polluants ont été ordonnés par valeur absolue décroissante de leur statistique de Wald ; 2) Nous avons réalisé k+1 régressions hiérarchiques: la i^{ème} régression utilisait le premier axe de l'ACP sur les i premiers polluants comme prédicteur de la variable de santé, ajusté sur les facteurs de confusion, pour i=0,...,8 ; 3) Le « meilleur » modèle a été sélectionné en estimant les erreurs de prédiction de chaque modèle par validation croisée.

La construction de l'indice pondéré de pollution s'est déroulée en 3 étapes : 1) Un modèle linéaire mixte multi-polluants a été effectué, ajusté sur les facteurs de confusion, en contraignant les coefficients de régression associés aux 8 polluants à être positifs ou nuls. Soit β_i (i=1...8) les coefficients de régression estimés ; 2) Le poids α_i du polluants i est égal à β_i/β avec $\beta=\sum_{i=1}^8 \beta_i$. 3) l'indice pondéré est égal à $\alpha_1 \text{polluant}_1 + \alpha_2 \text{polluant}_2 + \dots + \alpha_k \text{polluant}_k$. Cet indice est utilisé comme prédicteur dans un modèle hiérarchique pour estimer l'effet de l'exposition combinée aux polluants sur la variable de santé, ajusté sur les facteurs de confusion.

Nous avons ensuite exploré les interactions entre ces nouveaux scores de pollution et la présence d'animaux à la maison, la présence de moisissures ou d'humidité et le statut atopique des enfants. La linéarité des associations a été vérifiée par la méthode des splines cubiques, à l'aide de la macro %rcs proposée par Desquilbet et al. (32) .

Classification

La méthodologie utilisée pour construire et caractériser la classification est la même que celle présentée ci-dessus pour l'étude HESE. Les polluants utilisés pour construire la classification étaient le benzène, l'éthylbenzène, le formaldéhyde, le NO₂, l'O₃, les PM₁₀, le toluène et le xylène.

Résultats

Les caractéristiques socio-démographiques des enfants au début de l'étude sont présentées dans le [Tableau 12](#). L'échantillon était constitué de 55% de garçons, avec une moyenne d'âge au début de l'étude de 7,3 ± 1,1 ans. Les distributions des variables de santé et des polluants sont présentées

dans l'article de Martins et al. (83). Les corrélations de Spearman entre les différentes concentrations en polluants sont présentées dans le [Tableau 13](#).

Appariement

Après appariement sur le NO₂ (polluant le plus corrélé au benzène, et associé au VEMS) l'effet du benzène sur le VEMS n'était plus significatif. Après appariement sur le benzène (polluant le plus corrélé aux PM₁₀ et associé au pH de l'EBC), l'effet péjoratif des PM₁₀ sur le pH de l'EBC persistait.

Indice pondéré, analyse en composantes principales supervisée et interaction

Les associations entre les scores d'exposition à la pollution et les mesures de santé sont présentées dans le

[Tableau 14](#) et le [Tableau 15](#).

L'indice pondéré de l'exposition à la pollution indique que ce sont principalement le benzène et le toluène qui étaient associés à une diminution du VEMS. L'indice pondéré associé au VEMS était : $0,03PM_{10}+0,75Benzène+0,15Toluène+0,07Xylènes$.

L'indice $0,59PM_{10}+0,27Benzène+0,14Ethylbenzène$ était associé à une diminution du pH de l'EBC et l'indice $0,78NO_2+0,07Toluène+0,08Xylènes+0,07Formaldéhyde$ à une augmentation de la FeNO. Les résultats obtenus par ACP supervisée sont très similaires à ceux obtenus par l'indice pondéré pour le VEMS et le pH de l'EBC. En revanche, pour la FeNO, l'ACP supervisée met en cause le toluène et l'éthylbenzène alors que l'indice pondéré avait principalement mis en cause le NO₂. L'éthylbenzène était cependant très corrélé au NO₂ ($r=0,72$). La linéarité des différentes associations était vérifiée. La [Figure 5](#) présente les effets des scores de pollution selon la présence ou l'absence de moisissures ou d'humidité dans le logement. Les effets péjoratifs des scores de pollution sur le VEMS, le pH de l'EBC et la FeNO sont plus importants lorsqu'il y a présence de moisissures ou d'humidité à la maison. Cependant, l'interaction n'est significative que pour le VEMS. Nous n'avons pas observé d'effet d'interaction entre les scores de pollution et la présence d'animaux à la maison ou l'atopie (résultats non montrés).

Tableau 12. Caractéristiques socio-démographiques de la population Saud'Ar

Caractéristiques	Distributions
Total	51 (100%)
Sexe	
Garçons	28 (54,9%)
Filles	23 (45,1%)
Age en années	
moyenne±ET	7,3±1,1
Taille (encm)	
Médiane [Q1-Q3]	127,0 [121,0-130,0]
poids (en Kg)	
Médiane [Q1-Q3]	27,5 [25,0-32,0]
Niveau d'étude des parents	
Primaire ou collège	23 (45,1%)
Lycée ou université	28 (54,9%)
Atopie	
Non	24 (47%)
Oui	27 (53%)
Parents fumeurs	
Non	41 (80,4%)
Oui	10 (19,6%)
Frères et sœurs aînés	
Non	22 (43%)
Oui	29 (57%)
Moisissures ou humidité à la	
Non	45 (88%)
Oui	6 (12%)
Animaux domestiques	
Non	31 (61%)
oui	20 (39%)
Cheminée à la maison	
Non	23 (45%)
Oui	28 (55%)

Q1, premier quartile, Q3, 3ème quartile. L'âge, la taille et le poids sont ceux au début de l'étude.

Tableau 13. Corrélation de Spearman entre les expositions aux polluants de l'air intérieur

	PM ₁₀	O ₃	NO ₂	Benzène	Toluène	Xylènes	Ethylbenzène
O ₃	-0,54						
NO ₂	0,15	0,59					
Benzène	0,61	-0,01	0,65				
Toluène	0,48	-0,22	0,25	0,63			
Xylènes	-0,28	0,20	0,01	0,04	0,23		
Ethylbenzène	0,23	0,39	0,73	0,71	0,54	0,34	
Formaldéhyde	0,11	-0,26	-0,17	0,02	0,21	0,01	0,04

NO₂: dioxyde d'azote, O₃: ozone, PM₁₀: particules d'un diamètre inférieur à 10 µg/m³

Tableau 14. Association entre l'indice pondéré d'exposition à la pollution de l'air et les mesures objectives de santé respiratoire. Modèles linéaires hiérarchiques pour données longitudinales

	Effet total de l'indice pondéré ⁽¹⁾	Poids associés à chaque polluant ⁽²⁾							
		PM ₁₀	O ₃	NO ₂	Benzène	Toluène	Xylènes	Ethylbenzène	Formaldéhyde
FeNO ppb	3,78 (0,29;7,26)*	0	0	0,78	0	0,07	0,08	0	0,07
pH de l'EBC	-0,18 (-0,32; -0,05)**	0,59	0	0	0,27	0	0	0,14	0
VEMS %	-4,2 (-6,8; -1,5)**	0,03	0	0	0,75	0,15	0,07	0	0

NO₂: dioxyde d'azote, O₃: ozone, PM₁₀: particules d'un diamètre inférieur à 10 µg/m³

⁽¹⁾Coefficients de régression (IC95%) ajustés sur le numéro de la visite, l'âge, le sexe, la taille, le poids, l'atopie, le tabagisme des parents, le niveau d'étude des parents, la présence de moisissures ou d'humidité dans le logement, la présence d'une cheminée dans le logement, la présence d'animaux domestiques dans le logement, les frères ou sœurs aînés, la température et l'humidité relative. Les coefficients de régression représentent l'évolution moyenne du VEMS et des indicateurs de l'inflammation pour une augmentation d'une unité de l'indice de pollution, exprimé en 10 µg.m⁻³.semaine⁻¹.

*p<0,05, **p<0,01

⁽²⁾Poids associé à chaque polluants dans l'indice de Roberts (107).

Tableau 15. Association entre le facteur de pollution de l'air intérieur obtenu par analyse en composantes principales supervisée et les mesures objectives de santé respiratoire. Modèles linéaires hiérarchiques pour données longitudinales.

	Effet total du facteur de pollution ⁽¹⁾	Poids associés à chaque polluant ⁽²⁾							
		PM ₁₀	O ₃	NO ₂	Benzène	Toluène	Xylènes	Ethylbenzène	Formaldéhyde
FeNO ppb	5,47 (3,37; 7,58)***	0	0	0	0	0,60	0	0,60	0
pH de l'EBC	-0,18 (-0,28; -0,08)***	1	0	0	0	0	0	0	0
VEMS %	-4,32 (-6,05; -2,60)***	0	0	0	0,61	0,61	0	0	0

NO₂: dioxyde d'azote, O₃: ozone, PM₁₀: particules d'un diamètre inférieur à 10 µg/m³

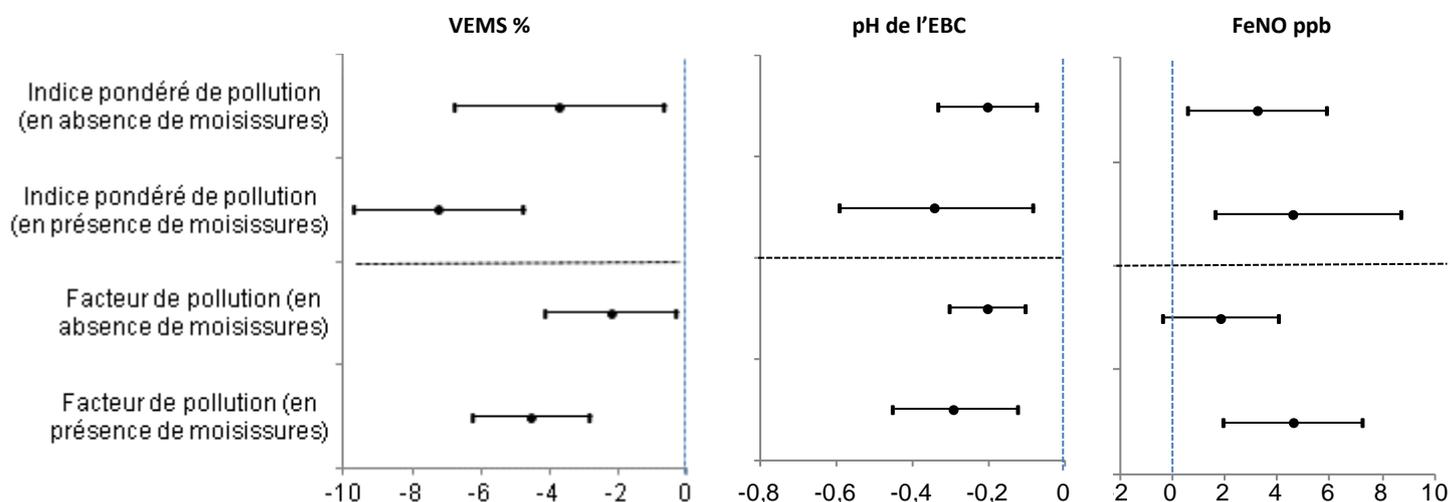
Unité : µg.m⁻³.semaine⁻¹

⁽¹⁾ Les coefficients de régression (IC 95%) représentent l'évolution moyenne du VEMS et des indicateurs de l'inflammation pour une augmentation d'une unité du 1^{er} axe de l'analyse en composantes principales effectuée sur les polluants ayant un poids>0. Ces coefficients de régression (IC95%) sont ajustés sur le numéro de la visite, l'âge, le sexe, la taille, le poids, l'atopie, le tabagisme des parents, le niveau d'étude des parents, la présence de moisissures ou d'humidité dans le logement, la présence d'une cheminée dans le logement, la présence d'animaux domestiques dans le logement, les frères ou sœurs aînés, la température et l'humidité relative.

⁽²⁾ Poids factoriel sur le premier axe de l'analyse en composantes principales.

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Figure 5. Associations⁽¹⁾ entre les scores d'exposition à la pollution et les mesures de santé selon la présence de moisissures dans le logement. Modèles linéaires hiérarchiques avec terme d'interaction.



⁽¹⁾ Les coefficients de régression (IC 95%) représentent l'évolution moyenne du VEMS et des indicateurs de l'inflammation pour une augmentation d'une unité des scores de pollution. Ces coefficients de régression (IC95%) sont ajustés sur le numéro de la visite, l'âge, le sexe, la taille, le poids, l'atopie, le tabagisme des parents, le niveau d'étude des parents, la présence de moisissures ou d'humidité dans le logement, la présence d'une cheminée dans le logement, la présence d'animaux domestiques dans le logement, les frères ou sœurs aînés, la température et l'humidité relative.

Classification selon les niveaux de pollution

Les 164 observations (une observation = 1 enfant-visite) ont été classées en 3 classes d'exposition aux polluants par la classification ascendante hiérarchique. Le dendrogramme de la classification est représenté par la [Figure 6](#). Les distributions des expositions aux polluants dans les 3 classes et pour l'ensemble des observations sont présentées dans le [Tableau 16](#). 37 enfants appartiennent à la même classe d'exposition pour 2 visites différentes et 1 enfant appartient à la même classe d'exposition pour 2 fois 2 de visites.

La classe d'exposition 1 est constituée de 46% des observations. Elle est caractérisée par de faibles expositions au benzène, à l'éthylbenzène, au NO₂, à l'O₃ et aux PM₁₀ par rapport au reste de l'échantillon et une exposition au formaldéhyde plus élevée. L'arbre de régression ([Figure 7](#)) montre qu'une exposition en O₃ inférieure à 33,5 µg.m⁻³.semaine⁻¹ permet de discriminer cette classe du reste de l'échantillon (97% de bien classés).

La classe d'exposition 2 est constituée de 26% des observations. Elle est caractérisée par de faibles expositions au benzène, au formaldéhyde, aux PM₁₀ et au toluène par rapport au reste de l'échantillon et des expositions élevées au NO₂, à l'O₃ et aux xylènes. L'arbre de régression ([Figure 7](#)) montre qu'une exposition à l'O₃ supérieure à 33,5 µg.m⁻³.semaine⁻¹ combinée à une exposition à l'éthylbenzène inférieure à 7,2 µg.m⁻³.semaine⁻¹ permet de discriminer cette classe du reste de l'échantillon (100% de bien classés).

La classe d'exposition 3 est constituée de 28% des observations. Elle est caractérisée par de fortes expositions au benzène, à l'éthylbenzène, au toluène, au NO₂, à l'O₃, aux PM₁₀ par rapport au reste de l'échantillon. L'arbre de régression ([Figure 7](#)) montre qu'une exposition à l'O₃ supérieure à 33,5 µg.m⁻³.semaine⁻¹ combinée à une exposition à l'éthylbenzène supérieure à 7,2 µg.m⁻³.semaine⁻¹ permet de discriminer cette classe du reste de l'échantillon (100% de bien classés).

Figure 6. Dendrogramme de la classification ascendante hiérarchique

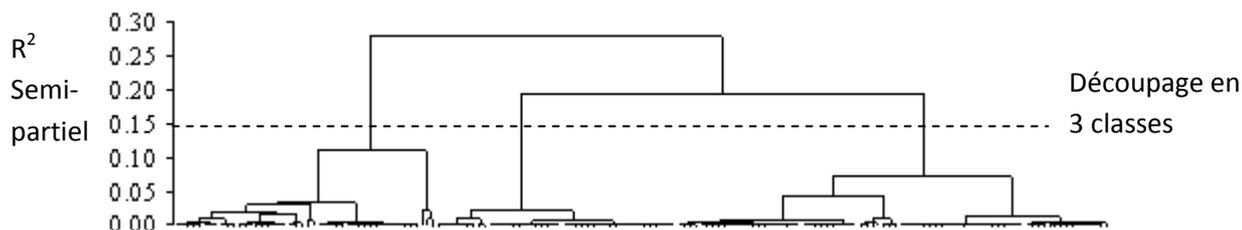


Tableau 16. Descriptif des classes selon les niveaux d'exposition à la pollution atmosphérique obtenue par classification ascendante hiérarchique

Polluants ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{semaine}^{-1}$)	Statistiques	Ensemble	Classe 1	Classe 2	Classe 3
	N (%)	164	76 (46%)	42(26%)	46 (28%)
Benzène	Médiane (Q1-Q3)	1,8 (1,0-6,6)	1,4 (0,8-2,2)	1,3 (1,0-1,4)	9,3 (7,6-12,2)
	P	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001
Ethylbenzène	Médiane (Q1-Q3)	2,3 (1,5-10,8)	1,6 (1,2-2,0)	2,7 (1,9-3,8)	16,9 (13,5-24,5)
	P	<,0001	<,0001	0,74	<,0001
Formaldéhyde	Médiane (Q1-Q3)	11,7 (8,6-16,1)	12,8 (10,7-16,9)	8,9 (4,3-12,4)	11,9 (8,5-18,3)
	P	0,0001	0,003	<,0001	0,50
NO ₂	Médiane (Q1-Q3)	14,5 (7,7-17,5)	7,5 (6,3-8,1)	15,3 (15,0-16,0)	18,2 (17,9-18,9)
	P	<,0001	<,0001	0,004	<,0001
O ₃	Médiane (Q1-Q3)	35,7 (25,0-44,3)	24,5 (18,3-26,0)	44,5 (44,4-44,6)	35,9 (35,8-35,9)
	P	<,0001	<,0001	<,0001	0,01
PM ₁₀	Médiane (Q1-Q3)	50,5 (38,1-66,1)	41,3 (40,0-66,4)	37,8 (37,6-37,9)	66,0 (65,7-66,3)
	P	<,0001	0,014	<,0001	<,0001
Toluène	Médiane (Q1-Q3)	17,0 (10,0-26,3)	16,5 (9,6-25,2)	10,3 (7,0-13,8)	25,7 (19,5-37,6)
	p	<,0001	0,59	<,0001	<,0001
Xylènes	Médiane (Q1-Q3)	7,1 (4,6-10,1)	6,6 (4,9-8,5)	10,7 (7,6-15,2)	5,2 (3,7-9,4)
	p	<,0001	0,07	<,0001	0,010

NO₂: dioxyde d'azote, O₃: ozone, PM₁₀: particules d'un diamètre inférieur à 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

p: Test de Kruskal-Wallis pour la comparaison entre l'ensemble des groupes et test de Wilcoxon pour la comparaison entre un groupe donné et le reste de la population.

Classification de l'exposition à la pollution atmosphérique et santé respiratoire

Les coefficients de régression et intervalles de confiances des associations entre les classes d'exposition et les variables de santé respiratoire sont présentés dans le [Tableau 17](#). La classe 1 (faiblement exposés excepté en formaldéhyde) est prise comme référence. Etre exposé à la pollution caractérisée par la classe 2 diminue significativement le VEMS et le pH de l'EBC et être exposé à la pollution caractérisée par la classe 3 diminue le VEMS et le pH de l'EBC et augmente la FeNO après ajustement sur les facteurs de confusion. Les coefficients de régression estimés sont sensiblement plus élevés pour la classe 3 que pour la classe 2.

Figure 7. Analyse de la classification à l'aide d'un arbre de régression

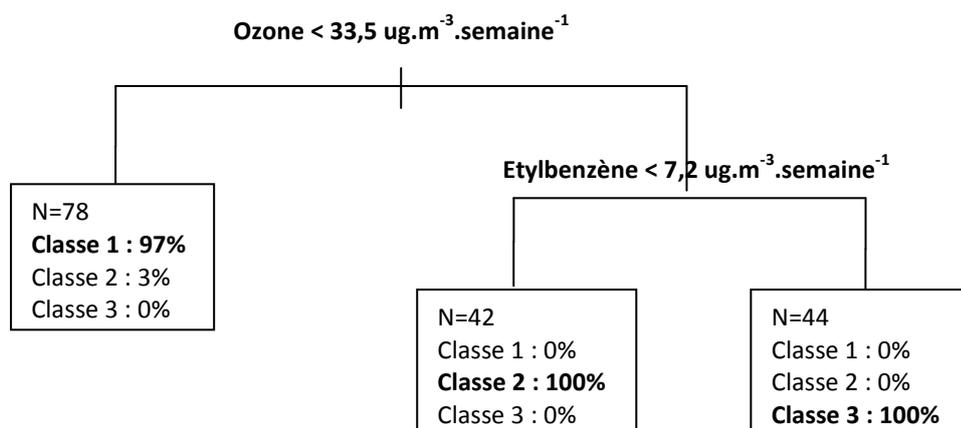


Tableau 17. Associations ⁽¹⁾ entre les classes d'exposition à la pollution et les mesures de santé.

	Coefficients de régression (IC 95%)		
	VEMS %	pH de l'EBC	FeNO ppb
classe 2 (vs classe 1)	-3,60 (-6,87 ; -0,34)*	-0,40 (-0,61 ; -0,18)***	6,56 (2,20 ; 10,91)**
classe 3 (vs classe1)	-5,91 (-9,06 ; -2,75)***	-0,50 (-0,72 ; -0,29)***	8,07 (3,85 ; 12,28)***
	Coefficient de régression ajustés ⁽¹⁾(IC 95%)		
classe 2 (vs classe 1)	-1,35 (-5,99 ; 3,28)*	-0,56 (-0,97 ; -0,44)***	4,87 (-1,30 ; 11,03)
classe 3 (vs classe1)	-4,38 (-8,27 ; -0,49)*	-0,7 (-0,88 ; -0,26)***	7,96 (2,70 ; 13,21)**

⁽¹⁾ Les coefficients de régression (IC 95%) représentent l'évolution moyenne du VEMS (volume expiratoire maximal par seconde) et des indicateurs de l'inflammation des bronches pour une augmentation d'une unité du 1^{er} axe de l'analyse en composante principale effectuée sur les polluants ayant un poids > 0. Ces coefficients de régression (IC95%) sont ajustés sur le numéro de la visite, l'âge, le sexe, la taille, le poids, l'atopie, le tabagisme des parents, le niveau d'étude des parents, la présence de moisissures ou d'humidité dans le logement, la présence d'une cheminée dans le logement, la présence d'animaux domestiques dans le logement, les frères ou sœurs aînés, la température et l'humidité relative.

*p<0,05, **p<0,01,***p<0,001

Discussion

Comme pour l'étude HESE, il a été difficile dans l'étude Saud'Ar de séparer les effets des polluants corrélés les uns aux autres. Néanmoins, l'exposition aux PM₁₀ semble avoir un poids important sur la diminution du pH de l'EBC car elle a été mise en cause par les différentes méthodes utilisées (méthode d'appariement, indice pondéré, ACP supervisée et classification). Les PM₁₀ ne sont cependant pas les seules substances incriminées. Effectivement, l'analyse par classification montre qu'une exposition élevée combinée en NO₂, O₃ et xylène est associée à une diminution du pH de l'EBC. Aucun des polluants considérés n'était associé individuellement à la FeNO. Cependant, la multi-exposition élevée au benzène, à l'éthylbenzène, au toluène, au NO₂, à l'O₃, aux PM₁₀ et au

benzène était associée à une augmentation de la FeNO. Ce résultat met en évidence qu'un polluant non associé individuellement à la santé peut cependant avoir un effet délétère une fois additionné à d'autres substances. L'exposition combinée à de fortes concentrations en benzène et en toluène était associée à une diminution du VEMS. Ce résultat concorde entre les 3 méthodes utilisées. Les concentrations et les forces des associations obtenues dans notre étude sont difficilement comparables avec celles de la littérature car l'exposition totale des individus, prenant en compte à la fois les expositions intérieures et extérieures, a rarement été utilisée. Cependant, des études ont été menées dans chacun de ces environnements. Des concentrations élevées en PM₁₀, NO₂, O₃ et COV de l'air extérieur ont souvent été associées à une diminution de la fonction respiratoire (52). La concentration intérieure en PM a aussi été associée à une diminution de la fonction respiratoire (73). L'effet de la pollution sur la FeNO et le pH de l'EBC a plus rarement été étudié. Une revue récente souligne que les PM_{2.5}, les PM₁₀ et le NO₂ ont été associés à une augmentation de la FeNO, bien que les études ne soient pas unanimes (76). Hulin et al (47) ont mis en évidence une augmentation de la FeNO en cas de fortes expositions à l'acétaldéhyde et aux PM_{2.5} dans les écoles. De plus fortes associations étaient observées chez les enfants non asthmatiques alors que dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de différences dans les associations selon le statut atopique des enfants. Enfin, l'effet de la pollution chimique sur le VEMS est plus important en présence de moisissures ou d'humidité dans le logement. Nous avons voulu exclure la possibilité que cet effet synergique soit en fait le reflet de la corrélation entre la pollution chimique et les moisissures. Effectivement, si ces substances sont corrélées et qu'il existe des effets non linéaires (par exemple un effet de seuil des moisissures), l'effet synergique détecté peut être factice. En effet, il peut simplement être le reflet de cet effet non linéaire. A l'aide de tests non paramétriques de Wilcoxon, nous avons comparé les distributions des scores de COV selon la présence ou non de moisissures. Nous n'avons pas mis en évidence de différence. Une des hypothèses avancées pour expliquer cet effet synergique entre la pollution chimique et les moisissures est l'effet immunologique adjuvant de la pollution sur la synthèse des IgE chez les individus atopiques.

Les avantages et les inconvénients des scores de pollution utilisés sont donnés dans la discussion générale (partie 6).

Le point fort de l'étude Saud'ar est la prise en compte des concentrations cumulatives des polluants, en considérant à la fois les environnements intérieurs et les environnements extérieurs.. Martins et al. (83) ont observé que les niveaux moyens des polluants dans un seul des micro-environnements peuvent soit sous-estimer soit surestimer l'exposition réelle.

5.2 L'effet de la pollution atmosphérique dans les logements chez les personnes âgées

5.2.1 Introduction

L'allongement de l'espérance de vie observée durant les dernières décennies entraîne une augmentation des recours aux services de santé, puisque la susceptibilité aux maladies chroniques augmente avec l'âge (129). A cela s'ajoute la sensibilité accrue des personnes âgées à la pollution de l'air, extérieure et intérieure. Certains mécanismes peuvent être envisagés pour expliquer cette susceptibilité des personnes âgées. Elles seraient plus sensibles à la pollution en raison de la diminution de leurs capacités antioxydantes (70) et de la capacité d'adaptation de leur système de défense. Par ailleurs, les personnes âgées présentent souvent des comorbidités telles que des pathologies cardio-vasculaires ou respiratoires, qui les rendent plus vulnérables (129). Enfin, elles passent en moyenne plus de temps à la maison que le reste de la population (121), phénomène accentué chez celles atteintes de pathologies sous-jacentes qui les contraignent à peu de mobilité. Elles sont donc susceptibles d'être exposées à des concentrations cumulées très élevées de polluants intérieurs. Les études sur les effets de la pollution de l'air intérieur sur la santé respiratoire ont montré un risque accru de symptômes en cas d'exposition à de fortes concentrations en particules fines ou d'exposition au tabagisme environnemental (121). Une des seules études sur l'association entre COV et santé respiratoire menées chez les personnes âgées a trouvé une réduction du volume expiratoire forcé en 1 seconde (VEMS) et les concentrations urinaires en métabolites du toluène et du xylène (139). Notre objectif a été d'étudier les effets d'interaction entre l'âge et la pollution de l'air intérieur sur la santé respiratoire en utilisant les données de l'OQAI. Nous nous sommes attachés en particulier à l'effet de l'exposition multiple aux COV et de certaines sources de pollution. Auparavant, un article étudiant l'effet propre de chaque COV a été rédigé (14) (Annexe).

5.2.2 Méthodes

Il s'agissait de mener la même analyse que celle présentée dans l'article 2 sur l'association entre les scores de COV et la santé respiratoire, en ajoutant un terme d'interaction entre l'âge (plus ou moins de 65 ans) et les scores de COV. Les interactions entre l'âge et d'autres caractéristiques de l'air intérieur (tabagisme environnemental, cuisson au gaz et chauffage au gaz) ont aussi été explorées.

5.2.3 Résultats

Parmi les 1012 individus interrogés, 144 avaient plus de 65 ans. Les caractéristiques démographiques et de santé sont présentées dans le **Tableau 18**. Les plus de 65 ans différaient significativement des moins de 65 ans par la proportion de temps passé dans le logement (80% en moyenne vs. 66%) et par le statut tabagique (moins de fumeurs mais plus d'ex-fumeurs parmi les plus de 65 ans). Les proportions d'individus souffrant des pathologies respiratoires considérées n'étaient pas significativement différentes entre les plus de 65 ans et les autres. Peu d'interactions entre l'âge et les scores de COV ont été mises en évidence (**Tableau 19**). Un effet synergique significatif avec les hydrocarbures aliphatiques sur le risque d'asthme a été observé (OR=2,5 ; IC95% : (1,27-4,93) chez les plus de 65 ans vs. OR= 1,25 ; IC95% : (0,88-1,76) chez les moins de 65 ans) et avec les hydrocarbures halogénés sur le risque de toux (OR=1,52 ; IC95% (0,85-2,73) chez les plus de 65 ans vs. OR=0,73 ; IC95% : (0,52-1,03) chez les moins de 65 ans). Concernant les autres caractéristiques de l'air intérieur (**Tableau 20**), nous n'avons pas observé d'effet synergique significatif. Les Odds ratios associés au tabagisme environnemental étaient cependant plus élevés pour tous les symptômes considérés chez les plus de 65 ans, et en particulier pour les crachats (OR=3,39 ; IC95% : (1,15-10,00) chez les plus de 65 ans vs. OR=1,49 ; IC95% : (0,87-2,54) chez les moins de 65 ans). Il faut être prudent dans l'interprétation de ce résultat car il y a plus d'individus exposés au tabagisme environnemental chez les fumeurs (55%) que chez les non fumeurs (27%). Néanmoins, les modèles sont ajustés sur le statut tabagique et cette tendance persistait en appariant les individus sur leur statut tabagique à l'aide d'une régression logistique conditionnelle.

Tableau 18. Caractéristiques socio-démographiques et de santé selon l'âge (<65 ans et ≥ 65 ans)

	< 65 ans (N=868)	≥ 65 ans (N=144)	p ⁽¹⁾
	n(%)	n(%)	
Femmes	452 (52%)	75 (52%)	1,00
Age (en année) (m±ET)	39 ± 14	71 ± 4,8	-
Statut tabagique			<0,0001
Non fumeur	371 (43%)	71 (49%)	-
Ex-fumeur	245 (28%)	56 (39%)	-
Fumeur actuel	251 (29%)	17 (12%)	-
Proportion de temps passé dans le logement (m±ET)	0,66 ± 0,17	0,80 ± 0,14	<0,0001
Asthme	69 (8%)	16 (11%)	0,23
Sifflements	66 (8%)	7 (5%)	0,23
Rhinite	332 (39%)	52 (37%)	0,65
Toux	97 (11%)	24 (17%)	0,06
Crachat	83 (10%)	17 (12%)	0,46

⁽¹⁾Degré de signification associé au test de comparaison entre 2 pourcentages (test du Chi2)

Tableau 19. Odds ratios ajustés ⁽¹⁾ et intervalles de confiance (à 95%) de l'association entre les symptômes respiratoires et les scores spécifiques de COV. Modèle GEE avec terme d'interaction.

	< 65 ans (N=868)	≥ 65 ans (N=144)	P (interaction)
Asthme			
Score Aldehydes	1,07 (0,86-1,33)	0,72 (0,29-1,82)	0,41
Score Hydrocarbures Aliphatiques	1,25 (0,88-1,76)	2,5 (1,27-4,93)	0,07
Score Hydrocarbures Aromatiques	1,16 (1,05-1,30)	1,05 (0,8-1,38)	0,48
Score Hydrocarbures Halogénés	1,11 (0,78-1,57)	1,53 (0,77-3,04)	0,40
Score Ethers de Glycol	0,88 (0,58-1,33)	0,89 (0,37-2,14)	0,97
Rhinite			
Score Aldehydes	1,07 (0,95-1,22)	0,96 (0,63-1,48)	0,62
Score Hydrocarbures Aliphatiques	0,96 (0,77-1,19)	0,95 (0,49-1,85)	0,99
Score Hydrocarbures Aromatiques	1,05 (0,99-1,13)	1,18 (0,98-1,42)	0,27
Score Hydrocarbures Halogénés	1,39 (1,13-1,72)*	1,31 (0,84-2,04)	0,80
Score Ethers de Glycol	1,01 (0,8-1,28)	0,99 (0,56-1,77)	0,95
Toux			
Score Aldehydes	1,06 (0,87-1,31)	1,16 (0,72-1,86)	0,74
Score Hydrocarbures Aliphatiques	1,27 (0,9-1,78)	1,77 (0,97-3,25)	0,34
Score Hydrocarbures Aromatiques	1,12 (1-1,25)	1,16 (0,95-1,4)	0,76
Score Hydrocarbures Halogénés	0,73 (0,52-1,03)	1,52 (0,85-2,73)	0,03
Score Ethers de Glycol	0,92 (0,66-1,28)	0,47 (0,19-1,13)	0,15
Crachats			
Score Aldehydes	0,89 (0,73-1,09)	0,93 (0,54-1,61)	0,87
Score Hydrocarbures Aliphatiques	1,21 (0,88-1,67)	1,38 (0,75-2,54)	0,70
Score Hydrocarbures Aromatiques	1,08 (0,97-1,2)	0,92 (0,7-1,2)	0,27
Score Hydrocarbures Halogénés	0,94 (0,69-1,27)	0,93 (0,5-1,73)	0,97
Score Ethers de Glycol	0,69 (0,49-0,98)	0,16 (0,02-1,41)	0,20

⁽¹⁾Les Odds ratios sont ajustés sur le sexe, le statut tabagique, l'humidité relative, la saison de mesure, la présence d'animaux domestiques, la présence de moisissures, le plus haut niveau d'éducation des individus du logement et la pollution extérieure.

Tableau 20. Odds ratios ajustés ⁽¹⁾ et intervalles de confiance (à 95%) de l'association entre les symptômes respiratoires et les sources de pollution atmosphérique. Modèle GEE avec terme d'interaction.

	Odds Ratio (95% CI)							
	Asthme		Rhinite		Crachats		Toux	
	< 65 ans	≥ 65 ans	< 65 ans	≥ 65 ans	< 65 ans	≥ 65 ans	< 65 ans	≥ 65 ans
Chauffage individuel au gaz	1,90 (1,13-3,20)	1,00 (0,24-4,28)	1,35 (0,98-1,86)	0,90 (0,33-2,43)	1,43 (0,85-2,41)	0,66 (0,16-2,77)	1,53 (0,9-2,59)	0,45 (0,10-1,96)
Cuisinière à gaz	1,21(0,55-2,64)	0,85 (0,24-3,03)	0,78 (0,55-1,11)	1,29 (0,50-3,29)	2,67 (1,32-5,41)	1,66 (0,38-7,20)	2,08 (1,1-3,90)	1,45 (0,41-5,11)
Production d'eau chaude au gaz	1,48(0,85-2,56)	1,37(0,12-16,10)	1,48 (0,85-2,56)	1,37 (0,12-16,10)	1,48 (0,85-2,56)	1,37 (0,12-16,10)	1,48 (0,85-2,56)	1,37 (0,12-16,10)
Pollution extérieure	1,61(0,89-2,92)	2,06 (0,62-6,82)	1,21 (0,89-1,63)	0,79 (0,36-1,73)	0,9 (0,55-1,48)	0,6 (0,22-1,64)	0,99 (0,6-1,63)	1,06 (0,39-2,89)
Tabagisme environnemental	1,17(0,66-2,06)	3,25 (0,98-10,76)	1,06 (0,76-1,47)	2,25 (0,8-6,37)	1,49 (0,87-2,54)	3,39 (1,15-10,00)	1,55 (0,9-2,65)	3,01 (0,96-9,42)

⁽¹⁾Les Odds ratios sont ajustés sur le sexe, le statut tabagique, le tabagisme environnemental, la présence d'animaux domestiques, la présence de moisissures, le plus haut niveau d'éducation des individus du logement et la pollution extérieure.

5.2.4 Discussion

Des Odds ratio plus élevés ont été trouvés entre les hydrocarbures aliphatiques et l'asthme et entre les hydrocarbures halogénés et la toux parmi les personnes âgées. Les Odds ratios associés au tabagisme environnemental sont plus élevés pour tous les symptômes considérés chez les plus de 65 ans, mais le terme d'interaction avec l'âge n'était pas significatif. L'étude des COV individuellement avait montré un effet plus important du toluène et du xylène sur l'essoufflement chez les plus de 65 ans (14). A notre connaissance, aucune étude ne s'est attachée spécifiquement aux effets des COV de l'air intérieur sur les symptômes respiratoires des personnes âgées. Seule une étude a montré une association positive entre les métabolites du toluène et du xylène et le VEMS (139) chez les personnes âgées.

La littérature concernant les effets du tabagisme environnemental est cependant plus étayée (15). Une revue sur ce sujet a rapporté des associations significatives entre le tabagisme environnemental et l'asthme (OR compris entre 1,45 et 1,97), la BPCO (OR compris entre 1,68 et 5,63) et des symptômes respiratoires chroniques (OR compris entre 1,35 et 4,50). Cependant, les durées d'exposition à la fumée de tabac sont très hétérogènes selon les études. Dans la présente étude, cette durée n'était pas disponible.

Les études chez les personnes âgées se sont rarement attachées à évaluer si une différence significative existait entre l'effet de la pollution chez les personnes âgées et dans le reste de la population. Les effets d'interaction significatifs que nous retrouvons pour certains scores de COV amènent à se demander si les personnes âgées seraient plus sensibles à la pollution de l'air que le reste de la population. Nous n'avons cependant mis en évidence que peu de différences d'effet des COV et d'autres caractéristiques de l'air intérieur sur la santé respiratoire entre les individus de moins de 65 ans et ceux de plus de 65 ans. Cependant, notre population de personnes âgées n'est pas représentative de la population générale des plus de 65 ans. La moyenne d'âge était de 71 ans, ce qui semble assez jeune. De plus, Les personnes âgées de notre population résident toutes en logements individuels et sont probablement moins fragilisées, et par conséquent moins susceptibles à la pollution, que celles qui vivent en maison de retraites ou en maison médicalisées. Les personnes âgées ont davantage de risque de souffrir de diverses maladies respiratoires, telles que la BPCO et l'asthme que les autres groupes d'âges (129) mais cela n'est pas vérifié sur notre population.

Enfin, les données présentent certaines limites déjà détaillées dans les articles 2 et 3.

6 DISCUSSION GENERALE

Les résultats de ces travaux de thèse utilisant des données issues de trois études épidémiologiques ont permis d'obtenir de nouvelles informations sur les associations entre la qualité de l'air intérieur et la santé respiratoire et de soulever des hypothèses sur les mécanismes potentiellement en jeu dans ces relations.

6.1 Méthodologie

Très peu d'études épidémiologiques se sont attachées à l'analyse des effets sanitaires de l'exposition à de multiples polluants de l'air intérieur. Les éléments à prendre en compte pour étudier ce phénomène sont les corrélations entre les polluants et leurs effets potentiellement additifs et synergiques. Nous avons cherché à déterminer les méthodes les plus adaptées à nos données et aux questions scientifiques auxquelles nous souhaitons répondre. Le travail de revue que nous avons effectué nous a permis d'avoir un large éventail des méthodes utilisables et de connaître leurs avantages et inconvénients. Nous avons utilisés en particulier des constructions de scores de pollution et des techniques de classification pour pouvoir évaluer les effets combinés des polluants. Nous avons aussi cherché à déterminer le poids individuel de chaque polluant dans ces effets combinés. Enfin nous avons exploré les interactions, ce qui n'a quasiment jamais été effectué dans la littérature. Ci-après sont discutés et justifiés les choix statistiques qui ont été effectués dans les différentes études.

Scores de pollution

Sur les données de l'OQAI nous nous sommes particulièrement intéressés aux effets délétères de 20 Composés organiques Volatils (COV) corrélés les uns aux autres. Deux types de scores, présentés respectivement dans les articles 2 et 3, ont été utilisés. Bien que ces deux types de scores aient un objectif commun, à savoir l'étude de l'effet combiné des COV, ils nous ont paru complémentaires de par leur interprétation différente. Les COV ont des propriétés chimiques communes, ce qui nous a conduits à les grouper par famille (article 2) en supposant que leurs propriétés chimiques étaient liées à leur toxicité. Chaque score de COV correspondait au nombre de COV (de la famille considérée) fortement concentrés dans le logement. Une autre solution a été la construction de scores de COV par analyse en composantes principales (ACP) (article 3). L'ACP s'appuie sur la corrélation entre polluants pour construire les facteurs de pollution permettant ainsi de grouper les polluants selon

leurs sources. Un problème lié à l'ACP dans l'étude des effets de la multi-pollution est qu'elle peut grouper des polluants corrélés qui ont des effets sanitaires très différents. Cependant, sur les données de l'OQAI, les facteurs de pollution obtenus par ACP représentaient les différentes familles de COV. L'un des avantages de l'ACP est que les facteurs obtenus ne sont pas corrélés et peuvent donc être introduits simultanément dans un modèle de régression. L'un des avantages des scores de COV construits dans l'article 1 est que les Odds ratios obtenus en étudiant leur association avec la santé sont facilement interprétables, contrairement à ceux obtenus avec les facteurs de l'ACP. Les scores obtenus par ces deux méthodes n'ont pas la même interprétation. Ceux de l'article 1 correspondent aux nombres de COV fortement concentrés tandis que ceux obtenus par ACP sont des combinaisons linéaires de COV qui ne font pas de distinction entre un logement qui aurait des concentrations moyennes pour l'ensemble des COV et un logement qui aurait des concentrations élevées pour certains COV et faibles pour certains autres. Cela nous a semblé intéressant de pouvoir distinguer ces deux types de pollution qui peuvent avoir des répercussions de santé différentes. Ces deux approches sont donc complémentaires et les associations retrouvées avec la santé sont légèrement différentes selon l'approche considérée. L'intérêt de regrouper les COV est aussi de diminuer l'espace des variables à considérer et ainsi d'évaluer plus facilement leur interaction avec d'autres substances. Ces deux types de scores présentent le désavantage de prendre en compte tous les polluants considérés, même ceux qui n'ont potentiellement pas d'effet sur l'événement de santé. Cette limite était mineure car les COV d'un même score partageant des similarités biologiques, on peut suspecter qu'ils ont certains effets sanitaires similaires. L'ACP ayant permis d'obtenir des scores facilement interprétables, regroupant les COV d'une même famille, nous avons préféré conserver cette méthode plutôt que l'ACP supervisée. Ces deux constructions de scores étaient moins adaptées aux données Saud'ar où des polluants variés étaient à considérer. Nous avons alors utilisé l'ACP supervisée proposée par Roberts et Martins (108) et l'indice de Roberts (107) qui permettent d'exclure du score de pollution les polluants non associés à l'événement de santé. Dans l'ACP supervisée, les poids associés à chaque polluant restant ne dépendent pas de l'événement de santé contrairement à ceux obtenus par l'indice de Roberts (107). L'indice de Roberts n'est en revanche pas très adapté aux polluants trop corrélés. Il peut ainsi assigner un poids nul à un polluant pourtant lié à l'événement de santé. L'ACP supervisée et l'indice pondéré ont donné des résultats proches sur la sélection des polluants dans l'étude Saud'ar, ce qui a permis de nous conforter dans nos conclusions.

Classification

Les classifications effectuées sur les données OQAI, Saud'ar et HESE ont permis dans un premier temps une description de la pollution, notamment dans les écoles et dans les logements. Dans un

deuxième temps, elles ont permis d'étudier le lien entre les classes de pollution et la santé, en s'affranchissant des problèmes de corrélation et d'interaction entre les polluants et des effets potentiellement non linéaires sur la santé. Cette approche présente notamment un intérêt en santé publique, en permettant de mettre en évidence les risques associés à une salle de classe ou à un logement fortement multi-pollué.

Dans un souci de cohérence, nous avons souhaité réaliser une classification pour l'ensemble des études considérées. Ainsi, une classification sur les sources de pollution dans le logement a aussi été effectuée. Cependant, les classes obtenues étaient hétérogènes et difficilement interprétables (les corrélations entre les différentes sources considérées n'étaient pas très élevées). Pour cette raison, nous n'avons pas trouvé pertinent de fournir cette classification. Pour les mêmes raisons, nous n'avons pas effectué d'ACP sur ces données.

La classification par carte de Kohonen a été choisie pour créer une typologie de logement selon les COV sur les données de l'OQAI. Cette typologie a été effectuée par Duboudin (36). Il précise que par la méthode des cartes de Kohonen, la discrétisation de l'espace permet à la métrique de s'adapter localement à la structure des données. Cette méthode est donc adaptée au cas où les distributions de valeurs sont dissymétriques et sur plusieurs ordres de grandeur, comme c'est le cas pour les concentrations en COV dans les logements. Duboudin a considéré que c'était la méthode la plus adaptée aux données et à l'objectif de caractérisation des logements au regard des COV. De plus, la classification hiérarchique seule sur les COV fournissait des classes difficilement interprétables. Une classification hiérarchique simple a été utilisée sur les données de pollution HESE et Saud'Ar. Le nombre d'unités à classer étant relativement faible dans ces deux études et les classifications obtenues étant satisfaisantes, il ne nous a pas paru nécessaire d'utiliser une méthode plus complexe.

Recherche d'interactions

La régression logique, qui construit des combinaisons booléennes de variables binaires comme prédicteurs, était bien adaptée à l'étude des interactions entre sources de pollution et des interactions entre sources de pollution et caractéristiques des individus (article 4). Cependant il n'existe pas, à notre connaissance, d'implémentation de la régression logique pour données hiérarchiques, ce qui a pu biaiser nos résultats. Néanmoins, les auteurs de cette méthode prévoient une telle implémentation (110). On peut aussi noter que le temps de calcul pour la sélection des meilleurs modèles par cette méthode était assez important (plusieurs heures pour un événement de santé).

La régression logique nous a paru plus adaptée à l'étude sur les sources de pollution qu'aux autres études. Dans l'étude sur les sources, nous ne cherchions pas à valider ou infirmer des hypothèses déjà avancées dans la littérature mais plutôt à déterminer, sans aucun a priori, les combinaisons de sources les plus liées aux événements de santé. Il a semblé intéressant, dans une optique de santé publique, de pouvoir dire que les logements ayant telles et telles caractéristiques avaient des prévalences de symptômes de santé plus élevées que les autres. En revanche, concernant les interactions explorées dans les autres études sur les polluants, nous cherchions plutôt à valider ou infirmer des hypothèses déjà avancées dans la littérature et qui permettaient d'apporter des informations sur les mécanismes d'action des polluants chimiques. Nous nous sommes surtout intéressés aux effets synergiques entre la pollution chimique et les allergènes (données OQAI et Saud'ar). Des effets synergiques ont été retrouvés dans la littérature concernant les polluants extérieurs (entre polluants chimiques et pollens) et nous pouvions suspecter des mécanismes similaires pour les polluants intérieurs. Il nous a alors semblé adapté de réduire l'espace des polluants chimiques à l'aide de scores et d'inclure comme prédicteur un terme d'interaction entre pollution chimique et allergène. La régression logique ne nous aurait pas permis de détecter des interactions 'traditionnelles', où un prédicteur modifie l'effet d'un autre prédicteur, mais plutôt de déterminer les combinaisons les plus liées à la variable de santé.

6.2 Polluants et sources de pollution mis en cause

Les associations observées entre la santé respiratoire et l'exposition aux composés organiques volatils (COV) au cours de nos différentes études ont permis de confirmer certaines relations observées dans des études antérieures, notamment l'effet délétère des BTEX (benzène, toluène, ethylbenzène et xylènes) (7, 111) (article 2 et partie 5.1.3) et du formaldéhyde (137) (partie 5.1.2) sur la santé respiratoire. Elles ont aussi permis de mettre en cause certains COV très peu étudiés dans la littérature comme les hydrocarbures aliphatiques et halogénés, pour lesquelles nous avons trouvé des associations avec la rhinite, l'asthme et les sifflements dans la population générale (articles 2 et 3). De plus, des effets synergiques ont été observés d'une part entre les aldéhydes et les allergènes de chien (Can f1) sur les sifflements, la rhinite et les symptômes bronchiques et d'autre part entre les hydrocarbures aromatiques et les allergènes de chien sur les symptômes bronchiques (Article 3). Nous avons ainsi apporté de nouveaux éléments dans l'étude des effets de la multi-pollution intérieure.

Nous avons aussi observé une association entre les moisissures dans le logement et l'asthme dans la population générale (partie 4.1.3) et entre les moisissures dans les écoles et la rhinite et la toux sèche chez les enfants (partie 5.1.2) en utilisant des mesures objectives des moisissures, ce qui vient confirmer certains résultats de la littérature incriminant les moisissures dans ces pathologies (98).

Les risques de toux sèche et de rhinite étaient plus élevés chez les enfants des salles de classes fortement multi-polluées (notamment par le formaldéhyde, le dioxyde de carbone (CO₂) et les particules de diamètre inférieur à 10 µg/m³ (PM₁₀)) que chez les enfants des salles de classe faiblement polluées (partie 5.1.2). L'exposition totale aux PM₁₀ semble avoir un poids important sur l'inflammation des bronches mesurée par le pH du condensat de l'air expiré (partie 5.1.3) chez les enfants « siffleurs ». La multi-exposition totale élevée au benzène, à l'éthylbenzène, au toluène, au dioxyde d'azote (NO₂), à l'ozone(O₃), aux PM₁₀ et au benzène était associée à l'augmentation d'un autre marqueur de l'inflammation des bronches (la fraction d'oxyde nitrique dans l'air exhalé (FeNO)) chez ces mêmes enfants. Enfin, la multi-exposition totale élevée, notamment au toluène et à l'éthylbenzène, était aussi associée à une diminution de la fonction respiratoire chez ces enfants, et en particulier un effet synergique était observé avec la présence de moisissures dans le logement.

L'étude des effets des sources de pollution dans les logements et les écoles est venue appuyer la mise en cause des substances de l'air intérieur, à la fois physico-chimiques et biologiques, sur la santé respiratoire. Le tabagisme environnemental était un facteur de risque à la fois dans la population générale sur les symptômes bronchiques (article 4) et chez les enfants sur la toux et la rhinite (partie 5.1.2), venant confirmer les résultats de la littérature (64). L'utilisation de certains processus de combustion (la présence d'une cuisinière au gaz, d'un chauffage au gaz, d'appareils à combustion non raccordés à un conduit de fumée et d'une cheminée dans le logement), et particulièrement lorsqu'elle était combinée à une mauvaise aération du logement, augmentait le risque de sifflements et de symptômes bronchiques dans la population générale (article 4). L'introduction d'un nouveau meuble dans les 12 derniers mois augmentait le risque d'asthme. Ces différentes sources de pollution émettent de nombreuses substances comme des particules fines et des COV. Les processus de combustion sont aussi une des sources principales de NO₂ dans le logement. La pollution extérieure, susceptible de pénétrer dans le logement et émettrice de nombreux polluants chimiques, était associée à l'asthme. La présence d'une housse imperméable ou anti-acarien sur le matelas du lit était protectrice de rhinite et de crachats, mettant en cause les acariens. Enfin, les enfants des salles de classe mal ventilées avaient un risque accru de toux sèche et de rhinite (partie 5.2).

6.3 L'effet de l'exposition multiple à la pollution de l'air

L'originalité de ce travail de thèse a été de considérer l'exposition à de multiples polluants de l'air intérieur simultanément dans l'effet sur la santé respiratoire. Cela n'a été que rarement effectué dans la littérature épidémiologique où l'effet de chaque polluant est le plus souvent considéré individuellement. Cela a été fait surtout dans le cas de la pollution de l'air extérieur (article 1). Comme nous en avons discuté dans l'article 1 et tout au long de ce manuscrit, l'analyse individuelle peut entraîner des conclusions erronées, aussi bien par la mise en évidence d'effets délétères factices de certaines substances que par la sous-estimation des effets d'autres substances.

La description des concentrations des COV au sein des logements (articles 2 et 3) a montré qu'elles étaient très corrélées les unes aux autres. Les logements pouvaient être classés en « fortement multi-pollués par au moins 7 COV », « moyennement multi-pollués par 4 à 7 COV », « faiblement pollué par l'ensemble des COV » et « fortement pollué par 1 COV ». La forte concentration en un COV est souvent concomitante à la forte concentration en plusieurs autres COV. Dans ce contexte, il paraît difficile de déterminer les effets individuels de chacun des COV. Seuls peu d'effets individuels des 20 COV considérés étaient associés significativement aux symptômes respiratoires : deux avec l'asthme et quatre avec la rhinite. Il faut être prudent quant à l'interprétation de ces associations qui peuvent être le reflet d'un effet combiné de plusieurs COV. Dans ce contexte, il faut souligner qu'un COV individuel non associé significativement à la santé peut cependant avoir un effet délétère une fois additionné à d'autres COV ou à d'autres substances. Par exemple, aucun effet des aldéhydes (formaldéhyde, acroléine, acétaldéhyde et hexasaldéhyde) sur l'asthme n'a été mis en évidence sur les données de l'OQAI. Cependant, on observe un effet délétère de ces composés en présence d'allergène de chien. Nous avons voulu exclure la possibilité que cet effet synergique soit en fait le reflet de la corrélation entre les scores de COV et la concentration en allergène de chien. Effectivement, si ces substances sont corrélées et qu'il existe des effets non linéaires (par exemple un effet de seuil des COV), l'effet synergique détecté peut être factice et simplement s'expliquer par cet effet non linéaire. Les corrélations entre les scores de COV et les allergènes de chien étaient faibles (comprise entre -0.07 et 0.04) excluant le fait que l'effet synergique observé (un effet des COV plus important en présence de forte concentration en allergènes) soit le simple reflet d'un effet de seuil des COV. Les effets des COV sont observés dans notre étude (articles 2 et 3) à des doses bien inférieures à celles mises en évidence par les études expérimentales (96). Une hypothèse est que l'effet combiné des COV et leurs effets synergiques avec d'autres substances de l'air entraînent des effets délétères même à de faibles doses individuelles. Enfin, on ne peut pas exclure la possibilité que les associations observées entre les COV et la santé respiratoire soient le fait de substances qui leurs sont corrélées et qui ne sont pas mesurées dans cet étude. Afin d'éliminer l'hypothèse que l'effet

observé de ces composés soit le simple reflet d'une mauvaise ventilation dans le logement, nous avons pris en compte cette variable dans nos modèles et les effets des COV persistaient. L'étude de l'effet des sources de pollution (article 4) a permis de prendre en compte en partie le phénomène de l'exposition multiple. Effectivement, une source de pollution émet un ensemble de polluants. Par exemple, la cuisson au gaz émet du NO₂, des PM₁₀ et du formaldéhyde (91). L'effet estimé de cette source de pollution représente donc l'effet combiné de ces différents polluants. Cependant, la cuisson au gaz n'est pas la seule source qui émet ces polluants, on peut citer aussi la fumée de cigarette par exemple. Dans ce contexte, il est difficile de prendre en compte l'ensemble des sources qui émettent un polluant donné. Les différentes caractéristiques du logement sont aussi susceptibles d'avoir des effets synergiques. Nous avons donc exploré les effets de combinaisons de sources de pollution à l'aide de régression logique. Seules peu d'interactions ont été mises en évidence. En particulier, les individus exposés à la fois à la présence d'appareils à combustion non raccordés et à une mauvaise aération du logement avaient un risque augmenté de sifflements et de symptômes bronchiques.

Nous avons aussi cherché à savoir s'il était possible de séparer les effets des différentes substances de l'air intérieur dans les écoles sur les symptômes respiratoires (toux sèche et rhinite) chez les enfants (partie 5.1.2). A l'aide de modèles bi-polluants et de modèles appariés, nous n'avons pas pu séparer les effets les uns des autres. Les salles de classe pouvaient être classées en 3 groupes: les salles de classes faiblement polluées par l'ensemble des polluants, les salles de classes fortement polluées par le CO₂, les PM₁₀ et le formaldéhyde et les salles de classes fortement polluées par les moisissures, le CO₂ et les PM₁₀. Le risque de toux et de rhinite était plus faible dans les salles de classe faiblement polluées, caractérisées par un taux de ventilation élevé et la présence d'une ventilation mécanique. Il était alors difficile de savoir quels polluants étaient effectivement incriminés car une bonne ventilation semblait abaisser l'ensemble des polluants considérés dans les salles de classes. L'ozone (O₃) évalué individuellement était protecteur de la toux et de la rhinite. Néanmoins, après appariement sur d'autres polluants, cet effet disparaissait. Cela illustre les limites à évaluer individuellement chaque polluant. Dans l'étude Saud'ar (partie 5.1.3), seuls l'effet des PM₁₀ sur le pH du condensat expiré (pH de l'EBC) persiste après ajustement et appariement sur les autres facteurs environnementaux. De plus, la FeNO n'était liée à aucun polluant évalué individuellement mais était associée à l'exposition multiple au benzène, à l'éthylbenzène, au toluène, au formaldéhyde, au NO₂ et à l'O₃. Nous avons aussi mis en évidence un effet synergique entre l'exposition à la pollution chimique et la présence de moisissures ou d'humidité sur la fonction respiratoire des enfants.

Nos résultats ont mis en avant qu'il était difficile de déterminer l'effet individuel des polluants, et que des modèles uni-polluant peuvent conduire à des résultats erronés. Nous avons aussi mis en

avant l'effet délétère de certaines combinaisons de polluants alors que chaque polluant de cette combinaison pris individuellement n'était pas associé à la santé. Et enfin, nous avons relevé que l'effet de la pollution chimique de l'air sur les symptômes respiratoires était parfois plus important en présence d'allergènes.

6.4 Mécanismes d'action

6.4.1 Données toxicologiques

Bien que les mécanismes d'action des polluants sur la santé allergique et respiratoire ne soient pas totalement connus, plusieurs hypothèses, basées sur des études expérimentales, ont été formulées sur les voies d'action des polluants sur l'organisme.

Pour certains polluants, notamment les moisissures, les particules fines, le NO₂ et le formaldéhyde, les associations mises en évidence dans notre travail sont biologiquement plausibles. Des mécanismes allergiques et non allergiques ont été évoqués pour expliquer les associations entre l'exposition aux moisissures et les symptômes respiratoires (89). Les moisissures ont une structure complexe et sont à l'origine de composés allergéniques et non allergéniques. Les particules fines et le NO₂ quant à eux pourraient avoir un effet adjuvant sur les réponses inflammatoires allergiques (28) d'après des études expérimentales. Ils pourraient aussi interagir directement avec les allergènes en modulant l'allergénicité de certains pollens et en augmentant la biodisponibilité des protéines allergisantes qu'ils contiennent (28). Enfin, les effets respiratoires du formaldéhyde sont probablement liés à ses propriétés irritatives et proinflammatoires et à son potentiel sensibilisant (137).

Pour les COV mis en cause dans nos études, de rares études expérimentales indiquent que leur pouvoir inflammatoire et d'irritation pourraient entraîner certains symptômes respiratoires (96). Cependant, leurs effets sont mis en évidence pour des doses bien plus importantes que celles retrouvées dans nos études. Les données toxicologiques ne sont pas encore suffisantes pour comprendre tous les mécanismes par lesquels ces polluants seraient effectivement impliqués dans les pathologies respiratoires. Nos résultats nous permettent de formuler certaines hypothèses.

6.4.2 Hypothèses suites à nos études

Il n'a pas été possible au vu de nos données de savoir si les mécanismes en jeu étaient allergiques ou non allergiques car nous ne disposons pas de tests d'allergies pour les individus enquêtés.

Néanmoins, dans l'étude Saud'ar nous n'avons pas mis en évidence de différence des effets de la pollution chez les enfants atopiques et chez les enfants non atopiques. Cela suggère que des mécanismes non allergiques existeraient. Les résultats mis en évidence avec la FeNO et le pH de l'EBC en tant que marqueur d'inflammation des bronches (partie 5.1.3), suggèrent que les polluants chimiques pourraient avoir un effet inflammatoire sur les voies respiratoires.

Dans l'article 3 sur les données de l'OQAI, nous avons observé des effets synergiques significatifs entre certains types de COV et les allergènes de chien sur la survenue de sifflements, de rhinites et de symptômes bronchiques. Nos résultats vont dans le même sens que l'étude de McConnell et al. (24) qui a mis en évidence un risque plus important de la pollution chimique de l'air (en particulier du carbone élémentaire et du carbone organique) sur les symptômes bronchique des enfants qui avaient à la fois un chien et un chat. Carlsten et al. (25) ont montré un risque augmenté d'asthme dans une cohorte de nouveau-nés après une co-exposition aux allergènes de chien et au dioxyde d'azote ou à la fumée de tabac ambiante. En réponse à l'article de Carlsten et al., Liccardi et al. (26) ont indiqué que l'exposition aux allergènes de chien n'est pas indépendante de l'exposition à d'autres allergènes de l'air intérieur, comme les acariens et les allergènes de chat, et que par conséquent ce n'est pas réaliste de séparer le rôle des allergènes de chien de celui des autres allergènes. Cependant, les corrélations entre allergènes que nous avons observées n'étaient pas si élevées. Les coefficients de corrélation de Spearman étaient compris entre 0.01 (entre Der f1 et Can f1) et 0.13 (entre Can f1 et Fel d1). Carlsten et al. formulent l'hypothèse que cet effet synergique entre polluants chimiques et allergènes de chien peut être attribuable à des quantités supérieures d'endotoxines associées à la présence d'un chien à la maison. Cette hypothèse serait en accord avec nos résultats dans le cadre de l'étude Saud'ar, qui montre un effet synergique de la pollution chimique et des moisissures sur la fonction respiratoire. Ces dernières sont également des indicateurs du niveau d'endotoxines. Dans la littérature, des interactions entre les polluants chimiques et les allergènes extérieurs comme les pollens ont été étudiées par des études toxicologiques et épidémiologiques (14) et leurs conclusions pourraient expliquer nos résultats. Les polluants chimiques sont susceptibles de modifier l'antigénicité des allergènes, d'affecter la clairance mucociliaire et ainsi faciliter la pénétration des allergènes inhalés dans le système immunitaire (27) et d'avoir un effet immunologique adjuvant sur la synthèse des IgE chez les individus atopiques. Les associations mises en évidence entre les COV et les symptômes respiratoires pourraient aussi s'expliquer par des mécanismes non allergiques comme leur propriété irritative. Cependant, les études toxicologiques ont mis en évidence les effets irritatifs de ces composés pour des expositions aiguës à des concentrations très supérieures à celles observées dans les milieux intérieurs. Le faible nombre de données toxicologiques sur ces composés rend difficile l'identification des mécanismes en jeu. Il n'est pas exclu que les concentrations ambiantes des composés organiques volatils puissent

agir comme un marqueur d'un ensemble de polluants ou d'une source d'émission plutôt que d'être elles-mêmes directement responsables des effets sanitaires. Au-delà même de la question d'une causalité directe ou indirecte, le caractère transversal de nos études ne nous permet pas de conclure à une causalité.

6.5 Populations à risque

Les différentes données sur lesquelles nous avons travaillé nous ont permis de détecter des effets de la pollution à la fois sur la population générale et sur des populations spécifiques. A l'aide des données HESE et Saud'ar (partie 5.1) nous avons mis en évidence des effets sur la santé respiratoire des enfants. Ces derniers constituent une population vulnérable et particulièrement exposée à la pollution de l'air notamment car : i) leur système immunitaire ainsi que leurs poumons ne sont pas encore complètement développés, ii) leurs activités spécifiques peuvent conduire à une exposition plus élevée, iii) ils inhalent un plus grand volume d'air comparé à leur poids que les adultes. Nous n'avons cependant pas pu comparer les effets de la pollution dans le logement chez les enfants et les adultes car notre population pour cette étude était constituée d'individus de plus de 15 ans. En revanche, en stratifiant nos analyses, nous avons pu comparer les effets de certains polluants et sources de pollution du logement sur la santé respiratoire entre les personnes âgées (plus de 65 ans) et le reste de la population (partie 5.2). Nous n'avons mis en évidence que peu de différences des effets de la pollution entre les personnes âgées et le reste de la population. Néanmoins, les effets des hydrocarbures aliphatiques sur l'asthme, des hydrocarbures halogénés sur la toux et de l'exposition au tabagisme environnemental sur la toux et les crachats étaient plus importants chez les plus de 65 ans que chez les moins de 65 ans. L'étude des COV individuellement avait montré un effet plus important du toluène et du xylène sur l'essoufflement chez les plus de 65 ans (Annexe). Quelques mécanismes sont envisagés pour expliquer la sensibilité des personnes âgées à la pollution de l'air : i) la diminution de leurs capacités antioxydantes, ii) la présence fréquente de comorbidités iii) le temps important passé dans le logement qui peut entraîner des expositions à des concentrations cumulées très élevées de polluants intérieurs.

Enfin, l'étude des sources de pollution (article 4) a montré que les fumeurs exposés à la présence d'appareils à combustion non raccordés à un conduit de fumée étaient plus à risque d'avoir des symptômes bronchiques et des sifflements que le reste de la population. ce qui indique que les fumeurs pourraient constituer aussi un groupe à risque, sans doute en raison de la présence de morbidités de type respiratoire.

6.6 Des mesures approchées de l'exposition

Mesurer avec précision l'exposition d'un sujet à des polluants de l'environnement est une des plus grosses difficultés de l'épidémiologie environnementale. Dans les études OQAI et HESE, les concentrations ont été mesurées une unique fois sur une durée d'une semaine. Ce type de mesures suppose une extrapolation des concentrations dans le temps lorsqu'on étudie l'association entre la pollution et la santé. Or, des variations temporelles existent au sein des logements et des écoles. Les données de l'étude Saud'ar, qui comprennent 4 périodes de mesures, mettent en évidence une variation de l'exposition des enfants au cours du temps pour l'ensemble des polluants mesurés (les COV, les PM₁₀, l'O₃ et le NO₂). La saison de mesure semble être une source de variabilité importante (100). L'aération, l'utilisation de chauffage et la pollution extérieure diffèrent effectivement selon les saisons. Sur les données de l'OQAI, des variations saisonnières ont été observées, traduisant la présence de certaines sources majoritaires à certaines périodes de l'année (niveaux plus élevés en particules, de monoxyde de carbone et benzène pendant l'hiver en lien notamment avec les phénomènes de combustion liés au chauffage) ou des conditions thermiques (niveaux plus élevés observés pour le formaldéhyde, l'acétaldéhyde et l'hexaldéhyde pendant l'été en lien notamment avec des émissions plus importantes lorsque la température augmente) (100). Les activités spécifiques des individus dans le logement au moment des mesures (activité de ménage, de bricolage, de travaux ou de cuisine) peuvent aussi engendrer un problème de représentativité des concentrations mesurées. Les mesures ponctuelles de pollution sont donc susceptibles d'engendrer un biais important dans la mesure de l'exposition. Dans l'étude OQAI, où les mesures ont été effectuées une unique fois, il a été demandé aux individus de ne pas modifier leurs habitudes de vie pendant la semaine de mesures, afin de limiter les biais liés à la variabilité temporelle. De plus, les modèles statistiques ont été ajustés sur la saison d'enquête.

Les études sont aussi souvent limitées dans l'espace, avec un seul point de mesure. Or, des variations de concentration peuvent exister au sein d'un logement, liées aux caractéristiques spécifiques de chaque pièce. Pour limiter la variabilité spatiale, une analyse de sensibilité a été effectuée sur les données de l'OQAI en restreignant la population d'étude aux individus dormant effectivement dans les chambres où les mesures de pollution ont été effectuées : des résultats très semblables à ceux obtenus sur la population totale ont été observés. L'étude de l'effet des sources que nous avons menée sur les données de l'OQAI permettent de pallier certains biais de variabilité spatiale et temporelle des mesures de pollution uniques. Cependant, les sources ne sont que des indicateurs imprécis des concentrations réelles.

L'interprétation de nos résultats doit également prendre en considération la différence entre la concentration mesurée et l'exposition réelle de l'individu. La mesure biologique directe n'est pas toujours possible, soit qu'il n'existe pas de marqueur biologique connu pour un polluant donné, soit que la technique soit trop invasive ou trop coûteuse. Il faut alors utiliser des mesures « approchées » à l'aide de mesures dans l'environnement, éventuellement associées à un questionnaire. Dans la campagne logement de l'OQAI (et dans l'étude HESE), seule la concentration dans le logement (et dans les écoles) a été considérée dans les associations avec la santé allergique et respiratoire. Or, l'exposition individuelle est une somme d'expositions caractérisées par la concentration en polluants et la durée passée par l'individu dans chacun des environnements qu'il rencontre. Nous disposons pour les données de l'OQAI du temps passé dans le logement. Nous n'avons pas observé de modifications importantes dans la classification de l'exposition des individus et dans les associations entre pollution et santé selon que l'on considère la concentration seule ou le produit de la concentration et du temps passé dans le logement. De plus nous n'avons pas mis en évidence d'effets d'interaction sur la santé respiratoire entre la concentration et le temps passé dans le logement. Nous ne disposons cependant pas des concentrations dans les autres environnements fréquentés. L'étude Saud'ar qui dispose de la concentration et du temps passé dans les différents microenvironnements à plusieurs périodes, permet une mesure plus fine de l'exposition réelle, au prix cependant d'un nombre plus restreint d'individus inclus dans l'étude. Cependant, une modification des comportements des individus du fait de leur participation à une étude peut être à l'origine de budget espace-temps non fiables car ne correspondant pas aux activités habituelles des individus. De plus, il faut supposer qu'il existe une homogénéité spatiale de la concentration du polluant dans chaque environnement étudié et qu'il existe une stabilité temporelle de la concentration.

Dans nos études, ce sont les concentrations moyennes sur la période de mesure qui sont considérées. Par conséquent, s'il y a des pics de concentration au cours de la période étudiée ils ne seront pas pris en compte dans l'estimation de l'exposition. Cela peut biaiser les résultats obtenus, car ces pics de pollution peuvent avoir des effets sanitaires spécifiques.

Enfin, des erreurs dans la classification des individus selon leur exposition peuvent survenir à cause du caractère transversal des données OQAI et HESE. Par exemple, dans les données de l'OQAI, nous avons considéré les symptômes respiratoires dans l'année qui précède l'enquête alors que nous ne sommes pas assurés que les individus habitaient dans le logement depuis au moins un an. Néanmoins, le questionnaire administré aux individus comportait la question : « En quelle année la personne de référence est-elle arrivée dans le logement ». Cela nous a permis d'observer que 97% des personnes « de référence » étaient déjà dans leur logement l'année qui précédait l'enquête,

limitant ainsi les biais. Nous n'avions cependant pas cette information pour les autres personnes du logement.

6.7 Prise en compte des autres facteurs de risque

L'une des difficultés dans la recherche des effets des polluants sur la santé respiratoire est de déceler des causes augmentant faiblement le risque d'apparition des pathologies ou symptômes et ce avec des mesures imparfaites de l'exposition. Après des découvertes universellement admises, telles que le rôle du tabac et de l'histoire allergique familiale sur les maladies allergiques et respiratoires (23, 75, 95), l'épidémiologie doit étudier des expositions environnementales diffuses, comme la pollution de l'air, contribuant à une augmentation faible mais réelle d'aggravation ou de déclenchement de ces pathologie. Le terrain génétique est un facteur de risque majeur des allergies (123): on considère que le risque allergique moyen d'un enfant dans la population est de 20%, celui d'un enfant ayant un parent allergique est de 40-45% et celui d'un enfant né de parents tous deux allergiques approcherait les 80-90% (www.inserm.fr). En parallèle de ces facteurs de risque majeurs de développement des pathologies allergiques et respiratoires, les résultats de nos études épidémiologiques ont mis en évidence des facteurs environnementaux déclencheurs de symptômes respiratoires mais nos données ne nous permettaient pas d'étudier les effets sur le développement même des pathologies. Bien que nous ayons pu ajuster nos modèles sur le tabagisme et d'autres caractéristiques individuelles dans nos études, nous ne disposions ni de l'atopie ni de l'histoire familiale allergique pour les données OQAI, ce qui a pu biaiser nos résultats.

Enfin, en plus de l'exposition environnementale actuelle, l'exposition environnementale passée peut jouer un rôle dans la santé respiratoire. En particulier, les expositions à la pollution de l'air *in utero* et dans la vie précoce ont été incriminées dans le développement de pathologies respiratoires comme l'asthme et les allergies (48, 101). Nous n'avons pas pu prendre en compte ces expositions dans nos modèles.

6.8 Conclusion générale

Ce travail de thèse apporte donc de nouveaux éléments sur les effets respiratoires associés à la pollution de l'air intérieur en considérant le phénomène de la multi-pollution. L'analyse des différentes données épidémiologiques a permis dans un premier temps de souligner la complexité de l'étude de cette pollution. En particulier, nous avons mis en avant les conclusions erronées qui

peuvent résulter des modèles uni-polluant en épidémiologie. Ces modèles peuvent conduire à omettre la détection de polluants nocifs une fois combinés à d'autres substances. Dans un contexte de santé publique, ces résultats sont importants car ils montrent qu'à des concentrations pourtant bien inférieures à celle retrouvées dans les études toxicologiques, certains polluants ne sont pas à négliger dans leurs effets sur la santé. A l'inverse, il faut aussi être prudent quant aux conclusions apportées en cas d'association significative entre un polluant et un symptôme de santé, car cette association peut en réalité être le fait d'autres polluants corrélés avec le premier. Nos résultats nous ont aussi permis d'étudier l'effet de certains polluants peu étudiés comme les COV. Ils ont aussi permis d'apporter des pistes de réflexion sur les voies d'action de ces polluants chimiques intérieurs sur la santé, et notamment leurs effets synergiques avec les allergènes. Ils ont mis en évidence la diversité des polluants pouvant avoir des effets respiratoires, aussi bien dans l'air des logements que dans l'air des écoles.

En France, la lutte contre la pollution de l'air intérieur est devenue une nouvelle priorité lors du Grenelle de l'Environnement (2007) et du plan national santé environnement de 2009 (100). Cette prise de conscience a permis la mise en place de nombreuses actions pour mieux comprendre l'exposition des individus, limiter les concentrations et informer la population. Des campagnes de mesures de pollution dans les logements, dans les bureaux, les crèches et les écoles sont assurées par l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI), créé en 2001. Le Plan National Santé-Environnement (PNSE 2, 2009) a recommandé des mesures comme l'étiquetage sanitaire des produits de construction et de décoration, la réduction de l'exposition aux substances préoccupantes dans les bâtiments accueillant des enfants et l'élaboration de normes de qualité de l'air. Il a aussi recommandé de développer un réseau de conseillers habitat-santé pouvant se rendre au domicile des personnes souffrant de certaines maladies pour leur proposer des mesures cibles.

Nos résultats montrent que l'aération joue un rôle majeur dans les effets de l'air intérieur sur la santé respiratoire et doit faire l'objet de campagnes d'information auprès de la population, notamment auprès du personnel des écoles. Une autre méthode de prévention est l'éviction des sources de pollution.

Malgré les accroissements de risques attendus relativement faibles que nous avons mis en évidence par rapport à d'autres facteurs de risque, ceux-ci peuvent concerner une fraction très importante de la population et par conséquent avoir un impact essentiel en termes de santé publique. Nos données ne permettaient cependant pas d'étudier le développement des pathologies allergiques et respiratoires mais simplement le déclenchement de symptômes. Des études de cohortes, enrôlant les individus depuis la période prénatale, sont nécessaires pour comprendre le rôle de la pollution dans le développement de ces pathologies.

Nos résultats ont appuyé l'intérêt de considérer l'effet de l'exposition à de multiples polluants de l'air dans des études épidémiologiques et toxicologiques futures. Les modèles statistiques seuls ne suffiront pas à résoudre les problèmes d'interprétation qui se posent dans les études de la multi-pollution. La mesure de nombreux polluants dans divers environnements sera nécessaire ainsi qu'une meilleure connaissance des mécanismes biologiques par lesquels les polluants de l'air agissent sur la santé. Dans un cadre plus large, il serait intéressant de comprendre les effets sur la santé de l'exposition totale à la pollution en considérant à la fois les expositions aux polluants de l'air, de l'eau et des produits agricoles.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Questionnaire de santé respiratoire OQAI

Code de la variable	Libellé de la question	Réponses Possibles
I_q1	Avez-vous eu des sifflements dans la poitrine à un moment quelconque dans les 12 derniers mois?	1=oui;2=non
I_q1_1	Avez-vous eu ces sifflements quand vous n'étiez pas enrhumé?	1=oui;2=non
I_q1_2	Avez-vous eu ces sifflements dans les 4 dernières semaines?	1=oui;2=non
I_q2	Vous êtes-vous réveillé avec une sensation de gêne respiratoire, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois?	1=oui;2=non
I_q2_1	Cela s'est-il produit dans les 4 dernières semaines?	1=oui;2=non
I_q3	Avez-vous été réveillé par une crise d'essoufflement, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois?	1=oui;2=non
I_q3_1	Cela s'est-il produit dans les 4 dernières semaines?	1=oui;2=non
I_q4	Toussez-vous habituellement en vous levant, en hiver?	1=oui;2=non
I_q5	Toussez-vous habituellement pendant la journée ou la nuit, en hiver?	1=oui;2=non
I_q5_1	Toussez-vous comme cela presque tous les jours pendant 3 mois de suite chaque année?	1=oui;2=non
I_q6	Avez-vous habituellement des crachats en provenance de la poitrine en vous levant, en hiver?	1=oui;2=non
I_q7	Avez-vous habituellement des crachats en provenance de la poitrine pendant la journée ou la nuit, en hiver?	1=oui;2=non
I_q7_1	Crachez-vous comme cela presque tous les jours pendant 3 mois de suite chaque année?	1=oui;2=non
I_q8	Etes-vous essoufflé quand vous marchez avec d'autres gens de votre âge en terrain plat?	1=oui;2=non
I_q9	Avez-vous déjà eu de l'asthme?	1=oui;2=non
I_q9_1	Cela a-t-il été confirmé par un médecin?	1=oui;2=non
I_q9_2	A quel âge avez-vous eu votre première crise d'asthme?	nombre à 1 ou 2 chiffres
I_q9_3	Avez-vous eu une crise d'asthme dans les 12 derniers mois?	1=oui;2=non
I_q9_4	Combien de crises avez-vous eues dans les 12 derniers mois?	nombre à 1 ou 2 chiffres
I_q9_5	Avez-vous eu une crise d'asthme dans les 4 dernières semaines?	1=oui;2=non
I_q9_6	Prenez-vous actuellement des médicaments pour l'asthme?	1=oui;2=non
I_medic1	Nom du médicament 1	
I_q9_6_1	Code du médicament 1	voir liste codes médicaments
I_medic2	Nom du médicament 2	
I_q9_6_2	Code du médicament 2	voir liste codes médicaments
I_medic3	Nom du médicament 3	
I_q9_6_3	Code du médicament 3	voir liste codes médicaments
I_q10	Avez-vous eu les yeux qui piquent ou qui pleurent dans les 12 derniers mois?	1=oui;2=non
I_q10_1	Cela s'est-il produit dans les 4 dernières semaines?	1=oui;2=non
I_q11	Avez-vous eu des problèmes d'éternuements, nez qui coule ou nez bouché quand vous n'étiez pas enrhumé et n'aviez pas la grippe dans les 12 derniers mois?	1=oui;2=non
I_q11_1	Avez-vous eu ces problèmes dans les 4 dernières semaines?	1=oui;2=non
I_q11_2	Aviez-vous les yeux qui piquent ou qui pleurent quand vous aviez ce problème de nez?	1=oui;2=non
I_janv	Avez-vous eu ces problèmes de nez en janvier?	1=oui;2=non
I_fevr	Avez-vous eu ces problèmes de nez en février?	1=oui;2=non
I_mars	Avez-vous eu ces problèmes de nez en mars?	1=oui;2=non
I_avri	Avez-vous eu ces problèmes de nez en avril?	1=oui;2=non

I_mai	Avez-vous eu ces problèmes de nez en mai?	1=oui;2=non
I_juin	Avez-vous eu ces problèmes de nez en juin?	1=oui;2=non
I_juil	Avez-vous eu ces problèmes de nez en juillet?	1=oui;2=non
I_aout	Avez-vous eu ces problèmes de nez en août?	1=oui;2=non
I_sept	Avez-vous eu ces problèmes de nez en septembre?	1=oui;2=non
I_octo	Avez-vous eu ces problèmes de nez en octobre?	1=oui;2=non
I_nove	Avez-vous eu ces problèmes de nez en novembre?	1=oui;2=non
I_dece	Avez-vous eu ces problèmes de nez en décembre?	1=oui;2=non
I_aca	Les acariens ou poussières de maison déclenchent-ils ou augmentent-ils ces problèmes de nez?	1=oui;2=non
I_pol	Les pollens déclenchent-ils ou augmentent-ils ces problèmes de nez?	1=oui;2=non
I_animal	Les animaux déclenchent-ils ou augmentent-ils ces problèmes de nez?	1=oui;2=non
I_moisi	Les moisissures déclenchent-elles ou augmentent-elles ces problèmes de nez?	1=oui;2=non
I_autfact	D'autres facteurs déclenchent-ils ou augmentent-ils ces problèmes de nez?	1=oui;2=non
I_q11_4_1	Code ou nom du facteur aggravant 1	voir liste codes allergies
I_q11_4_2	Code ou nom du facteur aggravant 2	voir liste codes allergies
I_q11_5	Pensez-vous être allergique?	1=oui;2=non
I_q11_6	Un bilan médical a-t-il déjà été fait pour savoir si vous étiez allergique?	1=oui;2=non
I_test	Des tests cutanés ont-ils été faits?	1=oui;2=non
I_ige	Des tests d'IgE spécifiques (RAST) ou phadiatop ont-ils été faits?	1=oui;2=non
I_autttest	Un autre test a-t-il été fait?	1=oui;2=non
I_q11_7	Nom de l'autre test médical effectué	
I_alaca	Les tests ont-ils été positifs pour les acariens?	1=oui;2=non
I_alcha	Les tests ont-ils été positifs pour les chats?	1=oui;2=non
I_alpol	Les tests ont-ils été positifs pour les pollens?	1=oui;2=non
I_almoisi	Les tests ont-ils été positifs pour les moisissures?	1=oui;2=non
I_atal	Les tests ont-ils été positifs pour d'autres allergènes?	1=oui;2=non
I_q11_7_1a	Code ou nom de l'autre allergène 1	voir liste codes allergies
I_q11_7_1b	Code ou nom de l'autre allergène 2	voir liste codes allergies
I_q11_8	Est-ce qu'un docteur vous a déjà dit que vous étiez allergique (même en l'absence de tests cutanés, dosage d'IgE ou autre...)?	1=oui;2=non
I_q11_9	Est-ce qu'un ou plusieurs membres de votre famille souffrent d'asthme, eczéma ou rhinite allergique?	1=oui;2=non
I_q12	Avez-vous déjà eu des allergies nasales, y compris le "rhume des foins"?	1=oui;2=non
I_q13	Avez-vous déjà eu de l'eczéma (dermatite atopique)?	1=oui;2=non
I_chr	Souffrez-vous d'une ou plusieurs maladies chroniques pour laquelle vous êtes suivi par votre médecin?	1=oui;2=non;7777=question non posée
I_q14	Avez-vous déjà fumé?	1=oui;2=non
I_q14_1	A quel âge avez-vous commencé à fumer?	nombre à 1 ou 2 chiffres
I_q14_2	Fumez-vous actuellement?	1=oui;2=non
I_q14_2_1	A quel âge avez-vous arrêté de fumer?	nombre à 1 ou 2 chiffres
I_q14_3	En moyenne, combien fumez-vous (ou fumiez-vous) de cigarettes par jour?	nombre à 1 ou 2 chiffres
I_q15	Etes-vous régulièrement exposé à la fumée de tabac des autres?	1=oui;2=non
I_q16	Jusqu'à quel âge avez-vous poursuivi vos études?	nombre à 1 ou 2 chiffres
I_q17	Quel est votre catégorie socio-professionnelle actuelle?	1=employé ou travailleur indépendant; 2=demandeur d'emploi; 3=personne au foyer; 4=élève/étudiant à plein temps; 5=retraité; 6=autres
I_q17_1	Si vous êtes employé ou travailleur indépendant, quelle est votre profession actuelle?	voir liste codes professions

	rien du tout	un petit peu	plus que un petit peu	beaucoup	
- Sport et activité physique	<input type="checkbox"/>				
- Fréquentation scolaire	<input type="checkbox"/>				
- Sommeil nocturne	<input type="checkbox"/>				
- Jeux	<input type="checkbox"/>				
- Copains	<input type="checkbox"/>				
6b. Avez-vous eu des sifflements dans la poitrine dans les 30 derniers jours ?					
1. Oui <input type="checkbox"/> 0. Non <input type="checkbox"/>					
7. <u>Durant les 12 derniers mois</u> , avez-vous eu des sifflements dans la poitrine pendant ou après un effort ?					
1. Oui <input type="checkbox"/> 0. Non <input type="checkbox"/>					
8. <u>Durant les 12 derniers mois</u> , avez-vous eu une toux sèche la nuit <i>alors que vous n'aviez ni rhume ni infection respiratoire (grippe, rhino-pharyngite ...)</i> ?					
1. Oui <input type="checkbox"/> 0. Non <input type="checkbox"/>					

9. Avez-vous déjà eu des crises d'asthme ?

1. Oui 0. Non

Si Oui, est-ce que votre asthme a été diagnostiqué par un médecin ?

1. Oui 0. Non

Si vous avez répondu "**NON**" passez directement à la question 14

9a. Pendant quels mois de l'année avez-vous <u>habituellement</u> vos crises de sifflements ou d'asthme ? (cocher la(es) case(s) <input type="checkbox"/> correspondantes)					
Janvier	<input type="checkbox"/>	Février	<input type="checkbox"/>		
Mars	<input type="checkbox"/>	Avril	<input type="checkbox"/>		
Mai	<input type="checkbox"/>	Juin	<input type="checkbox"/>		
Juillet	<input type="checkbox"/>	Août	<input type="checkbox"/>		
Septembre	<input type="checkbox"/>	Octobre	<input type="checkbox"/>		
Novembre	<input type="checkbox"/>	Décembre	<input type="checkbox"/>		
10. <u>Durant les 12 derniers mois</u> , avez-vous pris des médicaments contre ces crises de sifflements ou d'asthme (comprimés, sprays, nébulisateurs ou autres remèdes) ?					
Non, jamais 0. <input type="checkbox"/>					
Oui, rarement, au besoin 1. <input type="checkbox"/>					
Oui, régulièrement, pendant au moins 2 mois 2. <input type="checkbox"/>					
11. Avez-vous eu une crise d'asthme pendant que vous étiez à l'école ?					
1. Oui <input type="checkbox"/> 0. Non <input type="checkbox"/>					
SI VOUS AVEZ REPONDU " NON " PASSEZ DIRECTEMENT A LA QUESTION 14					
12. A l'école, où avez-vous eu une crise d'asthme ? (vous pouvez cocher plusieurs réponses)					
1 : Oui 0 : Non					
Dans la classe	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		
Dans le gymnase	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		
Dans les toilettes	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		
Dans la cour / A l'extérieur	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		
Autres (précisez).....	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		

13. Pendant quelles activités scolaires se sont produites ces crises d'asthme (*vous pouvez cocher plusieurs réponses*) ?

	1 : Oui	0 : Non
Enseignement ordinaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Activités sportives	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Activités artistiques (peinture, collage, ..)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pause	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres (précisez).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14. Avez-vous eu de la toux presque tous les jours (*pendant 4 jours, voir plus, par semaine*) en dehors des rhumes banals ?

- Non, jamais 0.
 Oui, moins d'un mois par an 1.
 Oui, pendant 1-2 mois par an 2.
 Oui, pendant 3 mois ou plus pendant l'année 3.

14a. Pendant combien d'années vous est-il arrivé d'avoir ce genre de toux ?

15. Avez-vous des crachats provenant de la poitrine presque tous les jours (*pendant 4 jours, voir plus, par semaine*) au-delà des rhumes banals ?

- Non, jamais 0.
 Oui, moins d'un mois par an 1.
 Oui, pendant 1-2 mois par an 2.
 Oui, pendant 3 mois ou plus pendant l'année 3.

15a. Pendant combien d'années vous est-il arrivé d'avoir ce genre de crachats ?

Les questions qui suivent portent sur des problèmes du nez qui vous sont arrivés quand vous n'aviez pas d'infection respiratoire (ni rhume, ni grippe, ni rhino-pharyngite...)

16. Avez-vous déjà eu des éternuements, le nez qui coule ou le nez bouché *alors que vous n'aviez pas d'infection respiratoire (ni rhume, ni rhino-pharyngite, ni grippe...)* ?

1. Oui 0. Non

Si vous avez répondu " **NON** " passez directement à la question 21

17. Durant les 12 derniers mois, avez-vous eu des éternuements, le nez qui coule ou le nez bouché alors que vous n'aviez pas d'infection respiratoire (ni rhume, ni rhino-pharyngite, ni grippe...)?

1. Oui 0. Non

Si vous avez répondu " NON " PASSEZ DIRECTEMENT A LA QUESTION 21

18. Durant les 12 derniers mois, ces problèmes de nez étaient-ils accompagnés de larmoiements (pleurs) et de démangeaisons (envie de se gratter) des yeux ?

1. Oui 0. Non

19. Pendant lequel ou lesquels de ces 12 derniers mois avez-vous eu ces problèmes de nez ? (*cocher la(es) case(s) et inscrire un '1' dans la(es) case(s) de droite*)

Janvier	<input type="checkbox"/>	Février	<input type="checkbox"/>
Mars	<input type="checkbox"/>	Avril	<input type="checkbox"/>
Mai	<input type="checkbox"/>	Juin	<input type="checkbox"/>
Juillet	<input type="checkbox"/>	Août	<input type="checkbox"/>
Novembre	<input type="checkbox"/>	Décembre	<input type="checkbox"/>

20. Durant les 12 derniers mois, ces problèmes de nez ont-ils gêné vos activités quotidiennes ?

Pas du tout	1.	<input type="checkbox"/>	
Un peu	2.	<input type="checkbox"/>	
Modérément	3.	<input type="checkbox"/>	
Beaucoup	4.	<input type="checkbox"/>	

20a. Durant les 12 derniers mois, qu'est-ce qui a déclenché ou aggravé ses problèmes de nez ?
(Plusieurs réponses possibles)

Pollens	1.	<input type="checkbox"/>	
Acariens / poussière	2.	<input type="checkbox"/>	
Animaux domestiques	3.	<input type="checkbox"/>	
Autres (précisez).....	4.	<input type="checkbox"/>	

20b. Pensez-vous que ces problèmes sont de type allergique ?

1. Oui	<input type="checkbox"/>	0. Non	<input type="checkbox"/>	
--------	--------------------------	--------	--------------------------	--

Si OUI
Pour quelles raisons pensez-vous que vous êtes allergique ?
(plusieurs réponses possibles)

Vous avez déjà fait des tests	1.	<input type="checkbox"/>	
Le médecin vous l'a dit	2.	<input type="checkbox"/>	
Autre raison (précisez)	3.	<input type="checkbox"/>	

21. Avez-vous déjà eu un rhume des foins c'est-à-dire une allergie nasale aux pollens ?

1. Oui	<input type="checkbox"/>	0. Non	<input type="checkbox"/>	
--------	--------------------------	--------	--------------------------	--

21. Avez-vous déjà eu une autre forme de rhume ou rhinite allergique (aux poussière, au chat...) ?

1. Oui	<input type="checkbox"/>	0. Non	<input type="checkbox"/>	
--------	--------------------------	--------	--------------------------	--

22. Avez-vous déjà eu sur la peau une éruption (plaques rouges, boutons...) qui démange (envie de se gratter), et qui apparaît et disparaît par intermittence sur une période d'au moins 6 mois ?

1. Oui	<input type="checkbox"/>	0. Non	<input type="checkbox"/>	
--------	--------------------------	--------	--------------------------	--

Si vous avez répondu "**NON**" passez directement à la question 27

23. Avez-vous eu cette éruption qui démange à un moment quelconque durant les 12 derniers mois ?

1. Oui	<input type="checkbox"/>	0. Non	<input type="checkbox"/>	
--------	--------------------------	--------	--------------------------	--

SI VOUS AVEZ REPONDU "**NON**" PASSEZ DIRECTEMENT A LA QUESTION 27

24. Cette éruption qui démange a-t-elle, à un moment quelconque, touché l'une de ces zones : les plis des coudes, derrière les genoux, en avant des chevilles ou les fesses, autour du cou, autour des yeux ou des oreilles ?

1. Oui	<input type="checkbox"/>	0. Non	<input type="checkbox"/>	
--------	--------------------------	--------	--------------------------	--

24a. A quel âge ces éruptions sont-elles apparues pour la première fois ?

Moins de 2 ans	1.	<input type="checkbox"/>	
2 à 4 ans	2.	<input type="checkbox"/>	
Plus de 5 ans	3.	<input type="checkbox"/>	

25. Durant les 12 derniers mois, cette éruption qui démange a-t-elle complètement disparu à un moment quelconque ?

1. Oui	<input type="checkbox"/>	0. Non	<input type="checkbox"/>	
--------	--------------------------	--------	--------------------------	--

26. Durant les 12 derniers mois, combien de fois cette éruption qui démange vous a-t-elle empêché de dormir ?

Jamais durant les 12 derniers mois	1.	<input type="checkbox"/>	
Moins d'une nuit par semaine	2.	<input type="checkbox"/>	
Plusieurs nuits par semaine	3.	<input type="checkbox"/>	

27. Avez-vous déjà eu de l'eczéma ?

1. Oui 0. Non

||

28. Durant les 7 derniers jours, avez-vous été exposé à la fumée de cigarette ou d'autre type de tabac fumé par d'autres gens ?

1. Oui 0. Non

||

SI VOUS AVEZ REPONDU " **NON** " PASSEZ DIRECTEMENT A LA QUESTION 34

29. Où avez-vous été exposé à cette fumée ? (Cochez plusieurs cases, si nécessaire)

A la maison 1.
A l'école 2.
Dans d'autres endroits 3.

||

30. Combien d'heures par jour avez-vous été exposé au tabac fumé par d'autres ?

	A la maison	A l'école	Autres endroits	
- 1 heure ou moins	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- 1-5 heures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- 6 heures ou plus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

31. Combien de jours avez-vous été exposé au tabac fumé par d'autres ?

	A la maison	A l'école	Autres endroits	
- 1 jour	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- 2 jours	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- 3-5 jours	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- 6-7 jours	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

32. Comment jugez-vous que vous avez été exposé à la fumée des autres pendant la dernière semaine ?

- Légèrement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Modérément	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Beaucoup	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

33. Quand avez-vous été exposé à la fumée des autres pour la dernière fois?

Il y a moins qu'1 heure 1.
Il y a 2-5 heures 2.
Il y a 6-10 heures 3.
Il y a 11-15 heures 4.
Il y a 16-24 heures 5.
Il y a 2-4 jours 6.
Il y a plus que 4 jours 7.

||

ANNEXE 3: Typologie de logements de l'OQAI: cartographie

Cédric Duboudin, AFSSET. *Campagne nationale Logements. Analyses descriptives multipolluants. Rapport OQAI, 2008.*

Un partitionnement des logements en 49 groupes a été réalisé par la méthode des cartes auto-organisatrices de Kohonen, permettant de grouper les logements similaires au regard des concentrations en COV. Ces groupements sont organisés dans une carte topologique qui rend compte de leur proximité. La cartographie en étoile de la pollution par les COV (figure 1) révèle une grande variété de formes d'étoiles et, par conséquent, de types de pollution différents au sein des logements. Une organisation topologique diagonale est observée : en effet, en haut à gauche de la carte, les étoiles ont de nombreuses branches de grande taille, mais leur nombre et leur taille tend à diminuer diagonalement jusqu'au bas à droite de la carte, qui se caractérise par la présence d'étoiles presque ponctuelles. Les logements présentant les niveaux de concentration les plus élevés pour plusieurs COV simultanément sont donc situés en haut à gauche de la carte, alors que les logements présentant les niveaux de concentration les plus faibles pour l'ensemble des COV se situent en bas à droite. Par ailleurs, la présence de sous-groupes de logements qualifiables schématiquement de « monopollués » peut être observée : l'étoile correspondante présente une branche très prédominante. Un des COV est donc très prépondérant dans ces logements au regard des autres en termes de niveau de concentration. Pour obtenir un partitionnement plus réduit, une agrégation de certains groupes a ensuite été effectuée à l'aide d'une classification hiérarchique ascendante sous contraintes de voisinage : seuls les groupes voisins sur la carte ont pu être agrégés. Cette étape a été effectuée en excluant les logements monopollués. Enfin, les groupes de logements ont été caractérisés par leur niveau en COV. Les résultats sont donnés sur la figure 1. Au final, 4 grands groupes de logements sont identifiés: les logements fortement pollués par plusieurs COV (8,5%) qui se divisent en 2 sous-groupes, l'un surtout pollué par les hydrocarbures aromatiques (groupe a) et l'autre par les hydrocarbures halogénés (groupe b) ; les logements fortement pollués par un COV principalement (24%) qui se divisent en 8 sous-groupes, chacun associé à un COV différent ; les logements moyennement pollués par plusieurs COV (26,7%) qui se divisent en 2 sous-groupes, l'un surtout pollué par les hydrocarbures aromatiques (groupe c) et l'autre par les aldéhydes (groupe d) ; les logements les plus faiblement pollués par les COV (40%) qui se divisent en 2 sous-groupes, l'un pour lequel les niveaux en COV sont équivalents à ceux de l'échantillon (groupe e) et l'autre pour lequel ils sont inférieurs (groupe e2).

ANNEXE 4: Effets de la pollution de l'air à l'intérieur des domiciles sur la santé respiratoire des personnes âgées

1) Présentation de l'article

Les personnes âgées passent plus de temps à l'intérieur de leur domicile et sont donc d'avantage exposés. Par ailleurs, leur vulnérabilité du fait de leur état de santé détérioré pourrait rendre les effets des polluants plus nocifs. Dans cet article nous avons utilisé les données de l'OQAI afin d'étudier la relation entre les concentrations des COVs de l'air intérieur et les symptômes et les maladies respiratoires chez les personnes âgées en les comparants au reste de la population de l'étude. A parité d'exposition au toluène et o-xylène, un risque plus important d'essoufflements a été observé parmi les personnes âgées comparées aux autres.

2) Article (soumis à Environmental Health Perspective)

Higher prevalence of breathlessness in elderly exposed to indoor aldehydes and VOCs in a representative sample of French dwellings.

Malek Bentayeb^{1,2}, Cécile Billionnet^{1,2}, Mickaël Derbez³, Séverine Kirchner³, Isabella Annesi-Maesano^{1,2}

¹ Epidemiology of Allergic and Respiratory Diseases Department, INSERM UMR-S 707, 27 rue Chaligny, 75012, Paris, FRANCE

² Université Pierre et Marie Curie, Paris 6, UMR S 707: EPAR, Paris F-75012, France

³ Paris Est University - CSTB, OQAI, Champs sur Marne, 77420, France

ABSTRACT

Background: The purpose of this study was to explore respiratory health effects of indoor exposures to aldehydes and volatile organic compounds (VOCs) in elderly living in a population-based representative sample of French dwellings and to compare them to the occupants.

Methods: Data were obtained from the French Indoor Air Quality Observatory in which 30 indoor air pollutants including 20 VOCs were objectively assessed in 490 main dwellings and respiratory symptoms and diseases assessed through a standardized questionnaire in 1012 inhabitants aged over 15 years, 144 of whom were aged over 65 years. Generalized estimating equations (GEE) were used to model the relationship between respiratory health outcomes and pollutants concentrations using the median value of the pollutant distribution to define elevated exposure.

Results: In the studied sample, 10% of the elderly reported chronic bronchitis at the period of the survey (vs. 7% in the rest of the population), 6% usual phlegm (vs. 4%), 12% usual cough (vs. 8%) and 15% past year breathlessness at night (vs. 16%). No significant differences were seen in pollutants levels at home between elderly and the rest of the population. However, the associations between breathlessness and living in dwellings with elevated concentrations of toluene and oxylene respectively were stronger in elderly than in others (Adjusted Odds Ratios (AOR(95% Confidence Interval) = 3.36(1.13, 9.98) and 2.85(1.06, 7.68), respectively). Reversely, the relationship between benzene and phlegm was significant in those aged < 65 years but not in the elderly. Negative associations were found between 1 methoxy 2 propanol and chronic bronchitis in elderly and between styrene and breathlessness in general population. A more pronounced effect of ndecane on past year breathlessness was observed in case of poor ventilation in dwellings of the elderly.

Conclusions: Our results showed a higher risk of breathlessness in elderly exposed to indoor air pollution than in the rest of the exposed population. Further investigations are needed to confirm whether this is due to frailty in elderly.

Keywords: Indoor air pollution, Aged, Respiratory disease, COPD, asthma, VOCs, ventilation.

INTRODUCTION

According to the United Nations, The number of people 65 and older hit about 506 million as of midyear 2008 and will double to 1.3 billion by 2040, accounting for 14 percent of the total global population. By 2050, Europe will continue to be the world's oldest region with its elder population increasing more than fivefold—from 40 million to 219 million (United Nations 2009)

(http://www.un.org/esa/population/publications/WPA2009/WPA2009_WorkingPaper.pdf) (1).

Aging has been associated with a decline in immune defences and respiratory function, and predisposition to respiratory infections (2). Due to their fragility elderly are more susceptible to the effects of air pollution and especially of indoor air pollution. Most people spend over 80% of their times in indoors and the elderly spend even more time at home(3).

Several studies show that air pollutant concentrations are often much higher indoor than outdoor because many pollutants have indoor sources in addition to ambient air pollution that penetrates indoor(4). Indoor air pollutants are chemical, biological and physical. The most common chemical pollutants are environmental tobacco smoke (ETS), volatile organic compounds (VOC) and aldehyde, Particulate Matters (PM), nitrogen dioxide (NO₂), carbon oxides (CO and CO₂)..., biological contaminates are allergens, moulds, dust mites, cockroaches... and physical parameters include ventilation rate, dampness, temperature, radiation...(5).

VOCs or aldehydes significantly impact indoor air quality (6). They have many sources, namely traffic and industrial emissions as outdoor sources, building and furnishing materials, arts and crafts materials, painting, cleaning agents, and personal care products as indoor sources (7). VOCs or aldehydes may cause acute effects

such as headaches and irritation of the nose and eyes (8) and adverse respiratory effects such asthma. Among French schoolchildren, an excess of asthma was observed in school children exposed to concentrations of aldehydes and BTEX (benzene, toluene, ethylene and xylene) higher than the preconized standards in their classrooms (Annesi-Maesano) or dwellings (Hulin). In Swedish dwellings, the prevalence of asthma was higher among subjects living in newly painted dwellings compared to others (9). In an adult population, a significant association was showed between asthma and personal exposure of VOCs, especially aromatic compounds (10).

Few studies have been conducted to assess respiratory health effects of VOCs on elderly populations. Yet, elderly could be more exposed to indoor air pollution because they spend in mean more time in their dwellings than the rest of the population (World Health Organization

http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/128169/e94535.pdf). In one of the rare studies conducted in the elderly population, urinary levels of hippuric acid and methylhippuric acid, which are metabolites of toluene and xylene, respectively, were significantly associated with reduction of forced expiratory volume in 1 s (FEV₁), FEV₁/forced vital capacity (FVC), and forced expiratory flow at 25-75% of FVC (11) thus confirming the potential role of VOCs also in elderly.

The purpose of this study was to determine the respiratory effects of exposures to aldehydes and VOCs, as objectively measured using passive samplers, in elderly living in a population-based representative sample of French dwellings.

MATERIALS AND METHODS

Study population

Data were drawn from the national campaign of the French observatory on indoor air quality (Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI), www.air-interieur.org) conducted between October 1st 2003 and December 21st 2005 in Metropolitan France. The main aim of this campaign was to assess indoor air quality in French dwellings. The secondary objective was to relate air quality to respiratory health. Sampling concerned 55 French departments, 74 municipalities and 19 regions. 567 dwellings were randomly selected including 1612 individuals. 1012 eligible individuals accepted to respond to the health questionnaire, among them 144 subjects aged over 65 years. The sampling method was detailed previously (12-13).

ENVIRONMENTAL ASSESSMENT

In the OQAI campaign, 30 indoor air pollutants were collected in the basis of a hierarchical classification designed by a panel of experts (<http://www.air-interieur.org/>)(12). Among these 30 pollutants, 20 VOCs were measured in dwellings selected during one week in bedroom of the reference person. In each household, the mean concentrations of VOCs were calculated for the week of observation.

Assessed air pollutants included:

-Aldehydes: Formaldehyde, Acetaldehyde, Acroleine, Hexaldehyde;

-Aromatic hydrocarbons: benzene, toluene, m/p-xylenes, o-xylene, 1.2.4-trimethylbenzene, ethylbenzene, styrene;

-Aliphatic hydrocarbons: n-decane, n-undecane; halogenated hydrocarbons: trichloroethylene,

tetrachloroethylene, 1.4-dichlorobenzene; Glycol ethers: 1 metoxy 2 propanol, 2 butoxy ethanol, 2-Butoxyethylacetate, 1-Methoxy-2-propylacetate.

Measurements were performed by radial diffusive sampling onto 2,4-DNPH coated Florisil for Aldehydes. Other VOCs were collected onto carbograph four adsorbents (Radiello, Fondazione Salvatore Maugeri (FSM)). Adsorbed VOCs were extracted through thermodesorption and analyzed by gas phase chromatography equipped with flame ionization detector and/or mass spectrometry. Aldehyde-hydrazones formed in the cartridge were eluted by acetonitrile solvent and analyzed by liquid chromatography associated with a UV detector (12).

In addition to indoor air pollutants, ventilation conditions were measured using extracted air flow which assessed instantaneously the natural ventilation or controlled forced ventilation systems of wet rooms in the dwelling (kitchen, bathroom, shower, toilets). The measurement principle is a hot-wire grid covering the entire opening of the instrument cone (instrument made by SWEMAFLOW) (13). Ventilation is presented as a continuous variable of air-exchange rate at home in the week of the survey expressed in terms of volume of air per hour (vol/h).

RESPIRATORY HEALTH ASSESSMENT

Individuals were interviewed about their respiratory health that having occurred in the year preceding the survey or were usual by completing a standardized self-administered questionnaire derived from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) (<http://www.ecrhs.org/>). Outcomes considered in the analysis included past year breathlessness at night as defined by "woken in the night by breathlessness during the past 12

months” and usual cough and phlegm defined by “Do you have cough almost every day for 3 consecutive months each year” and “Do you have phlegm almost every day for 3 consecutive months each year?” respectively as respiratory symptoms and chronic bronchitis defined on the basis of the question “Do you have cough OR phlegm on most days during periods of at least 3 months each year?” as disease.

Factors considered as potential confounders included age, sex, tobacco smoking habit (never, ex or current smoking), education status, season and moulds at home according to the questionnaire.

STATISTICAL ANALYSIS

Classical statistical methods were used to estimate means, frequencies (percentages), correlation and χ^2 . Week averages of the VOCs concentrations provided in $\mu\text{g}/\text{m}^3$. The prevalence of respiratory health conditions was expressed as a frequencies and percentage of positive responses to the corresponding questions with 95% of CI. Confounders were described in terms of mean (quantitative variables) or percentages (qualitative variables). The correlations between the VOCs concentrations were estimated using the correlation coefficient of Spearman. To assess the associations between exposure to each VOC and health outcomes and because of the non-linearity responses on health for several VOCs exposure was classified as a categorical variable, namely ‘low’ vs. ‘high’ exposure, the latter being defined with respect to median value of the distribution of the evaluated concentrations for each pollutant. The prevalence of health outcomes was calculated in each category of exposure, and unadjusted odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI) were calculated and the associated probability estimated using contingency table for χ^2 test, this because of the lack of linearity

in the association between VOCs concentrations and health outcomes. To select adjustment variable for the model relating exposure to air pollutants to health outcomes, bivariate analyses between potential confounders and respiratory health outcomes (cough, phlegm, breathlessness, chronic bronchitis) were performed. Variables significantly associated with cough, phlegm, breathlessness or chronic bronchitis with a $p < 0.20$ were considered as confounders in the association analysis. Confounders taken into account were gender, age, smoking habit, season of the study, presence of pets, presence of mould, the highest educational level among individuals of the dwelling and the % of the time spent indoors.

The generalized estimating equation approach (GEE) with exchangeable covariance matrix to adjust for correlations within people belonging to the same dwelling was performed to estimate the OR with 95% CI for the relation of exposure to each pollutant to each respiratory outcome adjusted for potential confounders (aOR) using the categorical variable. In order to quantify the effects of indoor air pollution in elderly compared to the rest of population, analysis were stratified by age. A mean comparison between pollutants concentrations in each group was done by using an ANOVA test. In addition, an ANOVA test was done to compare the distribution of the pollutants in each group.

In case of significant relationships between indoor air pollution and respiratory symptom in the elderly, stratification on ventilation of the dwellings was done. Interaction terms between VOCs and respiratory outcomes were also tested in the models. Analyses were performed with SAS software version 9.2 (PROC ANOVA, PROC GENMOD).

RESULTS

Participants and characteristics of population

The population study was constituted by the 1012 eligible (>15 years) individuals living in 490 dwellings that completed the health questionnaire (12). Among the respondents, 14.2% were aged over 65 years with an average age of 71 years, 52% were female. 35% had no studies or had a primary studies, 25% have been to college, 22% to high school and 18% to graduate study. 49% reported that they had never smoked, 39% were ex-smokers and 12% smoke actually. Subjects aged over than 65 years spent 80% of their time indoor against 66% in the rest of population. Regarding symptoms and respiratory health, 10% of the elderly reported that they had chronic bronchitis, 6% phlegm, 12% cough and 15% breathlessness. The corresponding percentages in the rest of the population were respectively : 7%, 4%, 8% and 16%. Participants' social and health characteristics comparing the elderly and the rest of population are shown in table 1.

Table 1. Participants' social and health characteristics.

	All (N=1012)	< 65 years (N=868)	≥ 65 years (N=144)
Demographic			
Women N (%)	527 (52)	452(52)	75 (52)
Age (years) (m±STD)	44 ± 17	39±14	71 ± 4.8
Ethnic Origin (French) N (%)	967 (96)	828(95)	139 (97)
Education			
No studies or primary studies N (%)	83(8)	34(3.95)	49(35)
Until college N (%)	323(32)	287(33)	36(25)
High school N (%)	252(25)	221(25)	31(22)
Graduate study N (%)	344(34)	318(37)	26(18)
Smoking status			
Never smoked N (%)	442(44)	371(42)	71(49)
Ex smoker N (%)	301(30)	245(28)	56(39)
Smoke actually N (%)	268(27)	251(29)	17(12)
Presence indoor Mean (%)	67	66	80
Ventilation Mean (vol/h)	0.761	0.743	0.768
Respiratory health status N [% (CI)]			
Chronic Bronchitis	71 [8(0.06, 0.09)]	57 [7(0.05, 0.09)]	14 [10(0.05, 0.15)]
Usual phlegm	41 [4(0.03, 0.06)]	33 [4(0.03, 0.06)]	8 [6(0.02, 0.1)]
Usual cough	90 [9(0.07, 0.11)]	73 [8(0.07, 0.10)]	17 [12(0.07, 0.17)]
Past year breathlessness at night	160 [16(0.13, 0.18)]	139 [16(0.14, 0.19)]	21 [15(0.09, 0.21)]

VOCs, aldehydes and ventilation

The distribution of VOCs and aldehydes in elderly compared to the rest of population is shown in figure 1. Among the 20 air pollutants measured in the French campaign, we deliberately excluded from the 2-butoxyethylacétate and 1-métoxy-2-propylacétate for which very low concentrations were observed, the median of their concentrations being below the limit of detection with 0.3 µg/m³ and 0.7 µg/m³, respectively. For some pollutants, very low and below LD concentrations were observed. As expected, air pollutants were strongly correlated each other (table 2). In addition, the ANOVA test performed showed that distribution of pollutants didn't differ significantly in elderly' dwellings compared to rest of population ($p > 0.05$).

Ventilation within the household of the elderly was in average 0.768 vol/h against 0.743 vol/h in the rest of the population.

Associations between respiratory health status and VOCs indoor air pollution

The adjusted associations between exposure to VOCs indoor air pollution (categorical variable) and respiratory health outcomes are presented in table 3.

In the elderly, high level of toluene and o-xylene was related to breathlessness with AOR=3.36(1.13, 9.98) and 2.85(1.06, 7.68) respectively. This relationship did not exist in

the rest of the population AOR=0.91(0.59, 1.39) and 0.84(0.55, 1.30) respectively. Reversely, the relationship between benzene and usual phlegm was significant in those aged < 65 years but not in the elderly (AOR= 2.20(1.00, 4.84).

We observed an inverse relationships between styrene and breathlessness in general population and in individuals aged less than 65 years (AOR= 0.64(0.43, 0.95) and 0.58(0.38, 0.89), respectively). The same inverse relationship was found in the elderly between 1 métoxy 2 propanol and chronic bronchitis AOR= 0.10(0.01, 0.82). No other significant relationships were observed.

In the final model, interactions between VOCs and aldehydes and respiratory symptoms were explored but the only interactions that appeared to be significant were between toluene, o-xylene and past year breathlessness at night ($p < 0.05$).

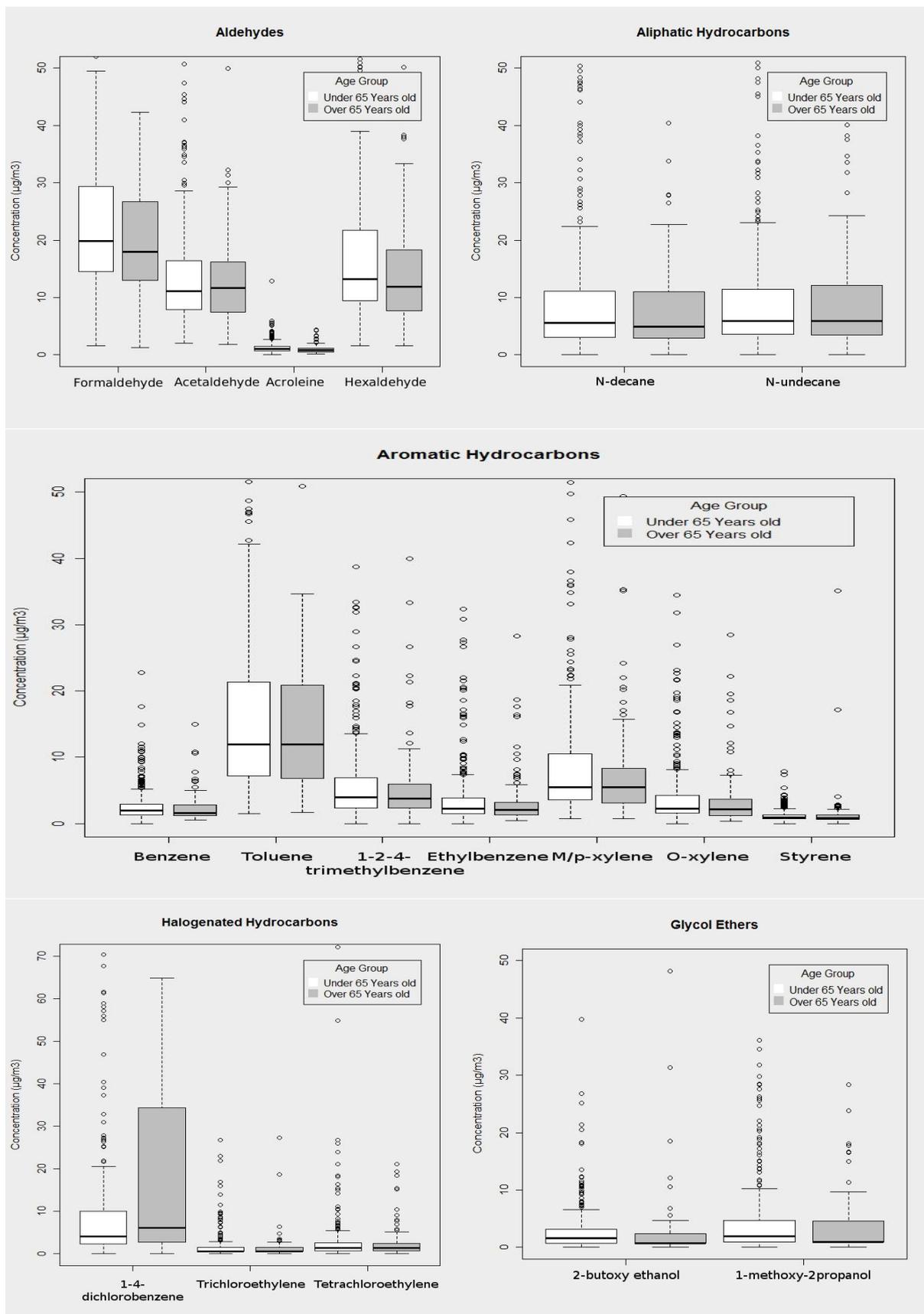


Figure 1 Distribution of VOCs in the elderly compared to the rest of population.

Air pollution levels (in mg/m³) measured in dwellings during one week.

Box plots (fifth percentile, first quartile, Mean, median, third quartile, ninety-fifth percentile)

Table 2. Correlations between VOCs and aldehydes

	Acetaldehyde	Acroleine	Hexaldehyde	N-decane	N-undecane	Benzene	Toluene	1,2,4 trimethylbenzene	Ethylbenzene	M/P-xylene	O-xylene	Styrene	1,4 dichlorobenzene	Trichloroethylene	Tetrachloroethylene	2-butoxyethanol	1-methoxy-2-propanol
Formaldehyde	0.3	0.50*	0.57*	0.28*	0.25*	0.13*	0.31*	0.33*	0.29*	0.30*	0.27*	0.37*	0.11	0.09	0.08	0.37*	0.23*
Acetaldehyde	1	0.72*	0.53*	0.31*	0.31*	0.35*	0.40*	0.39*	0.36*	0.32*	0.31*	0.44*	0.26*	0.12*	0.08	0.28*	0.28*
Acroleine		1	0.52*	0.31*	0.29*	0.37*	0.34*	0.34*	0.33*	0.30*	0.27*	0.43*	0.16*	0.13*	0.08	0.32*	0.25*
Hexaldehyde			1	0.35*	0.34*	0.01	0.3*	0.40*	0.27*	0.26*	0.26*	0.38*	0.13*	0.10*	0.15*	0.42*	0.34*
N decane				1	0.84*	0.16*	0.29*	0.61*	0.43*	0.40*	0.45*	0.35*	0.30*	0.18*	0.15*	0.20*	0.17*
N undecane					1	0.14*	0.25*	0.56*	0.38*	0.35*	0.40*	0.35*	0.25*	0.11	0.08	0.16*	0.15*
Benzene						1	0.65*	0.39*	0.65*	0.63*	0.56*	0.38*	0.05	0.16*	0.12*	0.13*	0.07
Toluene							1	0.57*	0.78*	0.78*	0.73*	0.45*	0.14*	0.14*	0.12*	0.26*	0.14*
1,2,4 trimethylbenzene								1	0.66*	0.66*	0.67*	0.43*	0.16*	0.12*	0.09*	0.21*	0.21*
Ethylbenzene									1	0.95*	0.91*	0.53*	0.16*	0.20*	0.17*	0.21*	0.11
M,P xylene										1	0.91*	0.46*	0.13*	0.17*	0.16*	0.19*	0.10
O xylene											1	0.49*	0.15*	0.17*	0.15*	0.21*	0.12*
Styrene												1	0.21*	0.30*	0.30*	0.35*	0.24*
1,4 dichlorobenzene													1	0.21*	0.28*	0.19*	0.14*
Trichloroethylene														1	0.49*	0.16*	0.04
Tetrachloroethylene															1	0.22*	0.07
2-butoxyethanol																1	0.26*
1-methoxy-2-propanol																	1

* P<0.0001

Table 3 : Association between respiratory outcomes and concentrations of indoor VOCs in the elderly compared to the rest of population

	Past year breathlessness at night			Chronic Bronchitis		
	All	< 65 years	≥ 65 years	All	< 65 years	≥ 65 years
	(N=1012)	(N=868)	(N=144)	(N=1012)	(N=868)	(N=144)
Aldehydes						
Formaldehyde	0.85(0.58, 1.23)	0.71(0.47, 1.07)	2.32(0.91, 5.93)	1.25(0.75, 2.11)	1.16(0.64, 2.07)	1.77(0.56, 5.54)
Acetaldehyde	1.04(0.71, 1.52)	0.94(0.62, 1.41)	2.01(0.77, 5.25)	1.03(0.61, 1.75)	1.15(0.64, 2.08)	0.66(0.21, 2.06)
Acroleine	1.07(0.73, 1.58)	1.03(0.68, 1.55)	1.43(0.53, 3.87)	1.53(0.90, 2.63)	1.80(0.97, 3.35)	0.82(0.26, 2.58)
Hexaldehyde	0.83(0.57, 1.20)	0.71(0.47, 1.08)	2.04(0.80, 5.22)	0.81(0.48, 1.34)	0.81(0.46, 1.44)	0.79(0.26, 2.34)
Aliphatic						
Hydrocarbons						
N decane	1.11(0.76, 1.64)	0.99(0.65, 1.52)	2.38(0.90, 6.27)	1.05(0.61, 1.78)	0.87(0.48, 1.57)	2.33(0.72, 7.50)
N undecane	0.95(0.65, 1.37)	0.88(0.58, 1.34)	1.39(0.53, 3.65)	0.92(0.53, 1.56)	0.91(0.50, 1.69)	0.90(0.28, 2.87)
Aromatic						
Hydrocarbons						
Benzene	0.93(0.63, 1.37)	0.90(0.59, 1.38)	1.10(0.40, 3.00)	1.40(0.83, 2.38)	1.73(0.92, 3.26)	0.59(0.16, 2.11)
Toluene	1.08(0.74, 1.58)	0.91(0.59, 1.39)	3.36(1.13, 9.98)*⁺	1.11(0.65, 1.91)	1.20(0.64, 2.27)	0.85(0.26, 2.74)
1,2,4 trimethylbenzene	0.99(0.67, 1.44)	0.87(0.57, 1.32)	2.23(0.84, 5.94)	1.24(0.74, 2.11)	1.58(0.86, 2.89)	0.47(0.13, 1.63)
Ethylbenzene	0.93(0.63, 1.37)	0.84(0.54, 1.30)	1.70(0.64, 4.51)	1.29(0.75, 2.22)	1.16(0.62, 2.14)	2.00(0.59, 6.71)
M,P xylene	0.95(0.64, 1.37)	0.86(0.56, 1.32)	1.61(0.60, 4.31)	1.36(0.74, 2.50)	1.34(0.73, 2.45)	1.66(0.49, 5.58)
O xylene	1.00(0.68, 1.47)	0.84(0.55, 1.30)	2.85(1.06, 7.68)*⁺	1.46(0.86, 2.48)	1.57(0.86, 2.87)	1.09(0.33, 3.58)
Styrene	0.64(0.43, 0.94)*	0.79(0.47, 1.34)	1.08(0.40, 2.90)	0.99(0.58, 1.64)	1.16(0.63, 2.10)	0.50(0.15, 1.65)
Halogenated						
Hydrocarbons						
1,4 dichlorobenzene	0.91(0.62, 1.32)	0.84(0.55, 1.28)	1.46(0.55, 3.87)	0.92(0.54, 1.53)	0.85(0.48, 1.53)	1.20(0.34, 4.19)
Trichloroethylene	1.24(0.85, 1.82)	1.10(0.72, 1.67)	2.81(1.02, 7.76)*	1.50(0.90, 2.53)	1.47(0.83, 2.61)	1.67(0.52, 5.34)
Tetrachloroethylene	1.23(0.85, 1.82)	1.12(0.73, 1.68)	2.48(0.89, 6.85)	1.27(0.76, 2.13)	1.24(0.70, 2.21)	1.39(0.42, 4.55)
Glycol ethers						
2 butoxy ethanol	0.91(0.61, 1.34)	0.81(0.53, 1.25)	1.80(0.67, 4.81)	0.92(0.54, 1.55)	1.03(0.57, 1.87)	0.54(0.15, 1.87)
1 metoxy 2 propanol	0.81(0.54, 1.17)	0.80(0.53, 1.22)	0.76(0.26, 2.22)	0.75(0.45, 1.24)	1.01(0.57, 1.80)	0.10(0.01, 0.82)*

Values are odds ratios (OR) and 95% confidence interval (95% CI) obtained the generalized estimating equation approach adjusted for age, sex, tobacco smoking habit, education status, season, presence of pets, moulds and % of the time spent indoors.

Exposure was defined with respect to the median value of the distribution of the evaluated concentrations at home.

*P < 0.05, + Interaction : P < 0.05.

	Past year cough			Past year phlegm		
	All	< 65 years	≥ 65 years	All	< 65 years	≥ 65 years
Aldehydes						
Formaldehyde	1.12(0.62, 2.07)	1.11(0.55, 2.22)	1.23(0.34, 4.35)	1.25(0.67, 2.36)	1.11(0.56, 2.19)	2.18(0.48, 9.88)
Acetaldehyde	0.93(0.50, 1.69)	1.15(0.55, 2.37)	0.44(0.12, 1.61)	1.15(0.61, 2.15)	1.27(0.62, 2.57)	0.77(0.18, 3.26)
Acroleine	1.07(0.58, 1.97)	1.33(0.65, 2.75)	0.48(0.11, 2.05)	1.41(0.74, 2.71)	1.73(0.81, 3.67)	0.63(0.14, 2.79)
Hexaldehyde	0.69(0.37, 1.25)	0.64(0.32, 1.27)	0.86(0.25, 2.92)	1.12(0.61, 2.11)	1.26(0.62, 2.55)	0.72(0.17, 3.05)
Aliphatic						
Hydrocarbons						
N decane	0.99(0.53, 1.84)	0.84(0.41, 1.70)	1.66(0.47, 5.83)	0.97(0.51, 1.84)	0.91(0.44, 1.89)	1.22(0.31, 4.85)
N undecane	0.85(0.44, 1.59)	0.86(0.41, 1.80)	0.77(0.21, 2.78)	0.92(0.48, 1.71)	1.01(0.49, 2.07)	0.58(0.13, 2.48)
Aromatic						
Hydrocarbons						
Benzene	0.95(0.51, 1.75)	1.34(0.62, 2.88)	0.25(0.04, 1.35)	1.68(0.88, 3.22)	2.20(1.00, 4.84)*	0.60(0.13, 2.63)
Toluene	1.10(0.60, 2.05)	1.19(0.55, 2.57)	0.90(0.25, 3.26)	1.49(0.77, 2.88)	1.75(0.81, 3.76)	0.81(0.19, 3.38)
1,2,4 trimethylbenze	0.96(0.51, 1.76)	1.17(0.56, 2.44)	0.49(0.12, 1.92)	1.44(0.77, 2.74)	1.80(0.87, 3.71)	0.60(0.14, 2.50)
Ethylbenzene	1.16(0.62, 2.20)	0.94(0.45, 1.99)	2.14(0.56, 8.14)	1.40(0.74, 2.69)	1.29(0.63, 2.66)	2.03(0.45, 9.09)
M,P xylene	1.36(0.74, 2.50)	1.25(0.61, 2.58)	1.76(0.46, 6.67)	1.41(0.75, 2.66)	1.32(0.65, 2.66)	1.92(0.41, 8.88)
O xylene	1.56(0.86, 2.88)	1.80(0.87, 3.72)	1.04(0.28, 3.87)	1.36(0.72, 2.58)	1.53(0.74, 3.16)	0.84(0.19, 3.62)
Styrene	0.85(0.46, 1.55)	1.02(0.49, 2.10)	0.45(0.11, 1.74)	1.18(0.64, 2.18)	1.54(0.74, 3.16)	0.38(0.07, 1.88)
Halogenated						
Hydrocarbons						
1,4 dichlorobenzene	0.94(0.51, 1.71)	0.88(0.44, 1.77)	1.16(0.30, 4.42)	0.74(0.39, 1.39)	0.78(0.38, 1.57)	0.58(0.13, 2.47)
Trichloroethylene	1.13(0.62, 2.07)	1.16(0.58, 2.31)	1.07(0.30, 3.77)	1.75(0.94, 3.28)	1.69(0.83, 3.44)	2.03(0.47, 8.68)
Tetrachloroethyle	0.97(0.52, 1.76)	0.98(0.49, 1.96)	0.89(0.24, 3.22)	1.50(0.80, 2.82)	1.47(0.72, 2.98)	1.66(0.38, 7.20)
Glycol ethers						
2 butoxy ethanol	0.77(0.41, 1.43)	0.89(0.44, 1.81)	0.47(0.11, 1.84)	1.27(0.69, 2.36)	1.55(0.75, 3.20)	0.53(0.11, 2.54)
1 metoxy 2 propanol	0.60(0.33, 1.09)	/	/	0.81(0.44, 1.50)	1.05(0.52, 2.11)	0.17(0.01, 1.53)

Values are odds ratios (OR) and 95% confidence interval (95% CI) obtained the generalized estimating equation approach adjusted for age, sex, tobacco smoking habit, education status, season, presence of pets, moulds and % of the time spent indoors. Exposure was defined with respect to the median value of the distribution of the evaluated concentrations at home.

*P < 0.05., + Interaction : P < 0.05.

Stratification on ventilation in the dwellings was analysed in breathlessness and significant related pollutants and presented in table 4.

N-decane was significantly related to past year breathlessness in poor ventilation compared to normal ventilation with AOR = 3.66 (1.16, 11.53). Borderline significance associations was observed between past year breathlessness in poor ventilation and toluene and trichloroethylene AOR=2.76 (0.88, 8.63) and 3.27 (0.94, 11.41), respectively.

DISCUSSION

This study explored the relationship between exposure to VOCs and aldehydes and respiratory health outcomes. In our knowledge this is the first epidemiological study conducted in representative French dwellings focusing on respiratory health effects of indoor VOCs and aldehydes air pollution among elderly compared to the rest of the population in a same sample.

Most of the investigations into the health effects of air pollution have been conducted for outdoor air pollutants, such as particulate matter (PM₁₀), nitrogen dioxide (NO₂), ozone (O₃)...(14-18). Major pollutants investigated indoors are ETS and PM10 (19-24). VOCs have indoor and outdoor sources and

concentrations indoors are two to five-fold higher than outdoors (25-26). Elderly are more exposed to indoor air pollutants than the rest of the population due to reduced outdoor activities. They spend more times indoors (8). In our study population, persons aged over than 65 years spent 80% of their time at home compared with the rest of population who spent only 66% of their time indoors (table 1).

Our results showed among elderly a significant relationship between VOCs and breathlessness. Toluene and o-xylene were associated with an increased prevalence of breathlessness in elderly compared to the rest of the population in spite of the fact that exposure to such pollutants did no differ in the two age groups. These results are in agreement with a study conducted by Yoon et al. on 154 subjects aged over 65 years having showed that an exposure to toluene and xylene had a harmful effect on pulmonary function in elderly people (11). In our knowledge, no other epidemiological investigation studied the respiratory effects of indoor VOCs among elderly.

In our study no significant relationship was observed among elderly between exposure to VOCs and, cough, phlegm and chronic bronchitis suggesting that VOCs may act on lung function, of which

Table 4. Stratification on ventilation in the relationship between breathlessness and VOCs

	Past year breathlessness	
	Poor ventilation	Normal ventilation
Formaldehyde	2.43(0.78, 7.55)	1.50(0.23, 9.77)
N-decane	3.66(1.16, 11.53)*	5.89(0.70, 49.41)
Toluene	2.76(0.88, 8.63) [¶]	4.22(0.60, 29.37)
O-xylene	2.37(0.76, 7.40)	2.91(0.47, 17.95)
Trichloroethylene	3.27(0.94, 11.41) [¶]	5.76(0.65, 50.51)

*[¶]P<0.10

dyspnea is a proxy. However, no pulmonary function was available in our study to confirm this hypothesis. In another population of elderly we found that air pollution was also related to breathlessness. As the association between breathlessness at night and SO₂ was of borderline significance with an AOR (95% CI: 1.64 (0.91, 2.96) (16).

Due to strong correlations between pollutants (table 2) it's not allowed to analyse them in the same model. However, we analysed the relationship between health outcomes and all pollutants in the same model by using a global VOC's score utilized previously in the same population (12). To describe briefly the global VOC score: VOCs including aldehydes concentrations were categorized as 0 if less than the median value and 1 if greater. The global VOC score was then defined as the sum of the categorized VOCs. As a result, the global VOC score is the number of air pollutants in the dwellings for which elevated (> median value) concentrations were found. In the models, the global VOC score, which ranged 0–20, was fitted as a continuous variable. No significant relationship was observed between the global VOC score and past year breathlessness, chronic bronchitis, usual cough and phlegm in both elderly and the rest of population.

In regards of ventilation, previous study showed that increases rates should result in reduced prevalence of negative respiratory and health outcomes (27). Our study is in agreement of this result, stratification on ventilation showed a pronounced effect of n-decane, toluene and trichloroethylene on past year breathlessness in case of poor ventilation in dwellings of the elderly (table 4).

Strengths of this survey are the selection process of a population by a random sample

on 567 dwellings representative of the entire French sample of dwellings. Other strong point of our study is its exposure assessments. Indoor air concentrations of VOCs were objectively measured by using passive samplers in the bedroom of the reference person of the household. In addition, our analysis were adjusted on several risk factor such as gender, age, smoking habit, season, presence of pets, presence of mould, the highest educational level among individuals of the dwelling and the percentage of the time spent indoors.

Our study presents also certain limitations. Measurements of exposure were conducted for one week. It may be not representative of past year exposure. Outdoor air pollution was not considered in a study. Symptoms and respiratory disease were assessed by questionnaire and not confirmed by a physician. Of note, our sample contained only 144 subjects aged more than 65 years old compared to the rest of population (868 subjects); this sample does not allow us to generalize the obtained results. Whether elderly may be more susceptible to air pollution-related respiratory morbidity (28-30) cannot be established by our study.

CONCLUSION

A comparison between elderly and the rest of population regarding respiratory health effects of indoor air pollution by aldehydes and VOCs exposure shows a higher prevalence of breathlessness in elderly compared to the rest of the population in spite of similar levels of the pollutants in the dwellings. This could be due to the fact that elderly spend more times indoors and are thus more exposed than the others. Further investigations are needed to investigate whether the elderly are frailer than the rest of population regarding adverse effects of indoor air pollution.

REFERENCES

1. United-Nations. Word population aging, Division DoEaSAP; December 2009.
2. Boita F, Couderc LJ, Crestani B, de Wazieres B, Devillier P, Ferron C, et al. [Evaluation of pulmonary function in the elderly. Intergroupe Pneumo Geriatrie SPLF-SFSGG]. *Rev Mal Respir*. 2006 Dec;23(6):619-28.
3. Simoni M, Jaakkola MS, Carrozzi L, Baldacci S, Di Pede F, Viegi G. Indoor air pollution and respiratory health in the elderly. *Eur Respir J Suppl*. 2003 May;40:15s-20s.
4. Payne-Sturges DC, Burke TA, Breyse P, Diener-West M, Buckley TJ. Personal exposure meets risk assessment: a comparison of measured and modeled exposures and risks in an urban community. *Environ Health Perspect*. 2004 Apr;112(5):589-98.
5. Bakke JV, Norback D, Wieslander G, Hollund BE, Florvaag E, Haugen EN, et al. Symptoms, complaints, ocular and nasal physiological signs in university staff in relation to indoor environment - temperature and gender interactions. *Indoor Air*. 2008 Apr;18(2):131-43.
6. Wang S, Ang HM, Tade MO. Volatile organic compounds in indoor environment and photocatalytic oxidation: state of the art. *Environ Int*. 2007 Jul;33(5):694-705.
7. Sexton K, Mongin SJ, Adgate JL, Pratt GC, Ramachandran G, Stock TH, et al. Estimating volatile organic compound concentrations in selected microenvironments using time-activity and personal exposure data. *J Toxicol Environ Health A*. 2007 Mar 1;70(5):465-76.
8. Viegi G, Simoni M, Scognamiglio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L, et al. Indoor air pollution and airway disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004 Dec;8(12):1401-15.
9. Wieslander G, Norback D, Bjornsson E, Janson C, Boman G. Asthma and the indoor environment: the significance of emission of formaldehyde and volatile organic compounds from newly painted indoor surfaces. *Int Arch Occup Environ Health*. 1997;69(2):115-24.
10. Arif AA, Shah SM. Association between personal exposure to volatile organic compounds and asthma among US adult population. *Int Arch Occup Environ Health*. 2007 Aug;80(8):711-9.
11. Yoon HI, Hong YC, Cho SH, Kim H, Kim YH, Sohn JR, et al. Exposure to volatile organic compounds and loss of pulmonary function in the elderly. *Eur Respir J*. Dec;36(6):1270-6.
12. Billionnet C, Gay E, Kirchner S, Leynaert B, Annesi-Maesano I. Quantitative assessments of indoor air pollution and respiratory health in a population-based sample of French dwellings. *Environ Res*. Apr;111(3):425-34.
13. Kirchner S, Arenes J, Cochet C, Derbez D, Duboudin C. Air quality in French homes. *Environnement, Risques et Sante*. 2007;6:259-69.
14. Anderson HR, Atkinson RW, Bremner SA, Marston L. Particulate air pollution and hospital admissions for cardiorespiratory diseases: are the elderly at greater risk? *Eur Respir J Suppl*. 2003 May;40:39s-46s.
15. Bentayeb M, Helmer C, Raheison C, Dartigues JF, Tessier JF, Annesi-Maesano I. Bronchitis-like symptoms and proximity air pollution in French elderly. *Respir Med*. 2010 Jun;104:880-8.
16. Filleul L, Le Tertre A, Baldi I, Tessier JF. Difference in the relation between daily mortality and air pollution among elderly and all-ages populations in southwestern France. *Environ Res*. 2004 Mar;94:249-53.

17. Lee JT, Son JY, Cho YS. The adverse effects of fine particle air pollution on respiratory function in the elderly. *Sci Total Environ*. 2007 Oct 15;385:28-36.
18. Medina-Ramon M, Zanobetti A, Schwartz J. The effect of ozone and PM10 on hospital admissions for pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease: a national multicity study. *Am J Epidemiol*. 2006 Mar 15;163:579-88.
19. Hussein T, Glytsos T, Ondracek J, Dohanyosova P, Zdimar V, Hameri K, et al. Particle size characterization and emission rates during indoor activities in a house. *Atmospheric Environment*. 2006 Jul;40(23):4285-307.
20. Jaakkola MS. Environmental tobacco smoke and health in the elderly. *Eur Respir J*. 2002 Jan;19(1):172-81.
21. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Zock JP, Toren K, Burney P. Effect of passive smoking on respiratory symptoms, bronchial responsiveness, lung function, and total serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey: a cross-sectional study. *Lancet*. 2001 Dec 22-29;358(9299):2103-9.
22. Lanki T, Ahokas A, Alm S, Janssen NA, Hoek G, De Hartog JJ, et al. Determinants of personal and indoor PM2.5 and absorbance among elderly subjects with coronary heart disease. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2007 Mar;17(2):124-33.
23. Downs SH, Schindler C, Liu LJ, Keidel D, Bayer-Oglesby L, Brutsche MH, et al. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med*. 2007 Dec 6;357(23):2338-47.
24. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*. 2007 Sep 1;370(9589):751-7.
25. Sexton K, Adgate JL, Ramachandran G, Pratt GC, Mongin SJ, Stock TH, et al. Comparison of personal, indoor, and outdoor exposures to hazardous air pollutants in three urban communities. *Environ Sci Technol*. 2004 Jan 15;38(2):423-30.
26. Wallace LA. Personal exposure to 25 volatile organic compounds. EPA's 1987 team study in Los Angeles, California. *Toxicol Ind Health*. 1991 Sep-Nov;7(5-6):203-8.
27. Sundell J, Levin H, Nazaroff WW, Cain WS, Fisk WJ, Grimsrud DT, et al. Ventilation rates and health: multidisciplinary review of the scientific literature. *Indoor Air*. 2011 Jun;21(3):191-204.
28. Delfino RJ, Murphy-Moulton AM, Burnett RT, Brook JR, Becklake MR. Effects of air pollution on emergency room visits for respiratory illnesses in Montreal, Quebec. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Feb;155(2):568-76.
29. Morgan G, Corbett S, Wlodarczyk J. Air pollution and hospital admissions in Sydney, Australia, 1990 to 1994. *Am J Public Health*. 1998 Dec;88(12):1761-6.
30. Prescott GJ, Cohen GR, Elton RA, Fowkes FG, Agius RM. Urban air pollution and cardiopulmonary ill health: a 14.5 year time series study. *Occup Environ Med*. 1998 Oct;55(10):697-704

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie du manuscrit

1. Accordini S, Janson C, Svanes C, et al. The Role of Smoking in Allergy and Asthma: Lessons from the ECRHS. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012.
2. AFSSET. Valeurs guides de qualité d'air intérieur - Le formaldéhyde. . Maisons-Alfort: Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail, 2007.
3. Andersen I, Lundqvist GR, Molhave L, et al. Human response to controlled levels of toluene in six-hour exposures. *Scand J Work Environ Health* 1983;9(5):405-18.
4. Annesi-Maesano I, Agabiti N, Pistelli R, et al. Subpopulations at increased risk of adverse health outcomes from air pollution. *Eur Respir J Suppl* 2003;40:57s-63s.
5. Annesi-Maesano I, Hulin M, Lavaud F, et al. Poor air quality in classrooms related to asthma and rhinitis in primary schoolchildren of the French 6 Cities Study. *Thorax* 2012.
6. Anthracopoulos MB, Antonogeorgos G, Liolios E, et al. Increase in chronic or recurrent rhinitis, rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren in Greece: three surveys during 1991-2003. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20(2):180-6.
7. Arif AA, Shah SM. Association between personal exposure to volatile organic compounds and asthma among US adult population. *Int Arch Occup Environ Health* 2007;80(8):711-9.
8. Baena-Cagnani CE, Gomez RM, Baena-Cagnani R, et al. Impact of environmental tobacco smoke and active tobacco smoking on the development and outcomes of asthma and rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(2):136-40.
9. Bardana EJ, Jr. Indoor pollution and its impact on respiratory health. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(6 Suppl 3):33-40.
10. Becher R, Hongslo JK, Jantunen MJ, et al. Environmental chemicals relevant for respiratory hypersensitivity: the indoor environment. *Toxicol Lett* 1996;86(2-3):155-62.
11. Behrens T, Maziak W, Weiland SK, et al. Symptoms of asthma and the home environment. The ISAAC I and III cross-sectional surveys in Munster, Germany. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;137(1):53-61.
12. Belanger K, Gent JF, Triche EW, et al. Association of indoor nitrogen dioxide exposure with respiratory symptoms in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(3):297-303.
13. Belanger K, Triche EW. Indoor combustion and asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28(3):507-19, vii.
14. Bentayeb M, Billionnet C, Derbez M, et al. Higher prevalence of breathlessness in elderly exposed to indoor aldehydes and VOCs in a representative sample of French dwellings. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 2012;Submitted.
15. Bentayeb M, Simoni M, Norback D, et al. Indoor Air pollution and respiratory health In elderly. *Int J Environ Res Public Health* 2012;Submitted.
16. Bernstein JA, Alexis N, Bacchus H, et al. The health effects of non-industrial indoor air pollution. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(3):585-91.

17. Billionnet C, Gay E, Kirchner S, et al. Quantitative assessments of indoor air pollution and respiratory health in a population-based sample of French dwellings. *Environ Res* 2011;111(3):425-34.
18. Blanc PD, Eisner MD, Katz PP, et al. Impact of the home indoor environment on adult asthma and rhinitis. *J Occup Environ Med* 2005;47(4):362-72.
19. Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, et al. *Classification and Regression Trees*. New York: Chapman & Hall (Wardworth); 1984.
20. Bush RK, Portnoy JM, Saxon A, et al. The medical effects of mold exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2):326-33.
21. Carlsten C, Brauer M, Dimich-Ward H, et al. Combined exposure to dog and indoor pollution: incident asthma in a high-risk birth cohort. *Eur Respir J* 2011;37(2):324-30.
22. Casset A, Marchand C, Purohit A, et al. Inhaled formaldehyde exposure: effect on bronchial response to mite allergen in sensitized asthma patients. *Allergy* 2006;61(11):1344-50.
23. Cerveri I, Cazzoletti L, Corsico AG, et al. The Impact of Cigarette Smoking on Asthma: A Population-Based International Cohort Study. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;158(2):175-83.
24. Chaix B, Chauvin P. L'apport des modèles multiniveau dans l'analyse contextuelle en épidémiologie sociale : une revue de littérature. 2002;50:489-99.
25. Cheraghi M, Salvi S. Environmental tobacco smoke (ETS) and respiratory health in children. *Eur J Pediatr* 2009;168(8):897-905.
26. Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, et al. Increase of asthma and allergic rhinitis prevalence in young Italian men. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;111(3):278-83.
27. D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, et al. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy* 2007;62(9):976-90.
28. D'Amato G, Cecchi L, D'Amato M, et al. Urban air pollution and climate change as environmental risk factors of respiratory allergy: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20(2):95-102; quiz following
29. Dales RE, Miller D, White J. Testing the association between residential fungus and health using ergosterol measures and cough recordings. *Mycopathologia* 1999;147(1):21-7.
30. Dassonville C, Demattei C, Detaint B, et al. Assessment and predictors determination of indoor airborne fungal concentrations in Paris newborn babies' homes. *Environ Res* 2008;108(1):80-5.
31. Dassonville C, Demattei C, Laurent AM, et al. Assessment and predictor determination of indoor aldehyde levels in Paris newborn babies' homes. *Indoor Air* 2009;19(4):314-23.
32. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med* 2010;29(9):1037-57.
33. Devalia JL, Rusznak C, Herdman MJ, et al. Effect of nitrogen dioxide and sulphur dioxide on airway response of mild asthmatic patients to allergen inhalation. *Lancet* 1994;344(8938):1668-71.
34. Diez U, Kroessner T, Rehwagen M, et al. Effects of indoor painting and smoking on airway symptoms in atopy risk children in the first year of life results of the LARS-study. Leipzig Allergy High-Risk Children Study. *Int J Hyg Environ Health* 2000;203(1):23-8.
35. DiFranza JR, Aligne CA, Weitzman M. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics* 2004;113(4 Suppl):1007-15.

36. Duboudin C. Pollution inside the home: descriptive analyses. *Environnement Risques Santé* 2010;9(1).
37. Durrleman S, Simon R. Flexible regression models with cubic splines. *Stat Med* 1989;8(5):551-61.
38. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006;355(21):2226-35.
39. Ellison-Loschmann L, Sunyer J, Plana E, et al. Socioeconomic status, asthma and chronic bronchitis in a large community-based study. *Eur Respir J* 2007;29(5):897-905.
40. Emenius G, Svartengren M, Korsgaard J, et al. Building characteristics, indoor air quality and recurrent wheezing in very young children (BAMSE). *Indoor Air* 2004;14(1):34-42.
41. Erbas B, Chang JH, Dharmage S, et al. Do levels of airborne grass pollen influence asthma hospital admissions? *Clin Exp Allergy* 2007;37(11):1641-7.
42. Esplugues A, Ballester F, Estarlich M, et al. Indoor and outdoor concentrations and determinants of NO₂ in a cohort of 1-year-old children in Valencia, Spain. *Indoor Air* 2010;20(3):213-23.
43. European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9(4):687-95.
44. Ezratty V, Bonay M, Neukirch C, et al. Effect of formaldehyde on asthmatic response to inhaled allergen challenge. *Environ Health Perspect* 2007;115(2):210-4.
45. Fishbein L. An overview of environmental and toxicological aspects of aromatic hydrocarbons. II. Toluene. *Sci Total Environ* 1985;42(3):267-88.
46. Fisk WJ, Lei-Gomez Q, Mendell MJ. Meta-analyses of the associations of respiratory health effects with dampness and mold in homes. *Indoor Air* 2007;17(4):284-96.
47. Flamant-Hulin M, Caillaud D, Sacco P, et al. Air pollution and increased levels of fractional exhaled nitric oxide in children with no history of airway damage. *J Toxicol Environ Health A* 2010;73(4):272-83.
48. Fuentes-Leonarte V, Tenias JM, Ballester F. Environmental factors affecting children's respiratory health in the first years of life: a review of the scientific literature. *Eur J Pediatr* 2008;167(10):1103-9.
49. Garrett MH, Hooper MA, Hooper BM, et al. Respiratory symptoms in children and indoor exposure to nitrogen dioxide and gas stoves. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(3):891-5.
50. Garrett MH, Rayment PR, Hooper MA, et al. Indoor airborne fungal spores, house dampness and associations with environmental factors and respiratory health in children. *Clin Exp Allergy* 1998;28(4):459-67.
51. Gilbert NL, Gauvin D, Guay M, et al. Housing characteristics and indoor concentrations of nitrogen dioxide and formaldehyde in Quebec City, Canada. *Environ Res* 2006;102(1):1-8.
52. Gotschi T, Heinrich J, Sunyer J, et al. Long-term effects of ambient air pollution on lung function: a review. *Epidemiology* 2008;19(5):690-701.
53. Greenland S. The effect of misclassification in the presence of covariates. *Am J Epidemiol* 1980;112(4):564-9.
54. Grimaldi F, Déoux S. Chapitre 4: Polluants atmosphériques intérieurs. *L'air et la santé*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion, 2003:35-53.

55. Gueguen R, Zins M, Nakache J. Utilisation des modèles marginaux et des modèles mixtes dans l'analyse de données longitudinales (1992-1996) concernant mariage et consommation d'alcool des femmes de la cohorte GAZEL. . *Rev Statistique Appliquée* 2000;48(3):57-73.
56. Harrell FE. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*. New-York: Springer-Verlag; 2001.
57. Henderson J, Sherriff A, Farrow A, et al. Household chemicals, persistent wheezing and lung function: effect modification by atopy? *Eur Respir J* 2008;31(3):547-54.
58. Herbarth O, Matysik S. Decreasing concentrations of volatile organic compounds (VOC) emitted following home renovations. *Indoor Air* 2010;20(2):141-6.
59. Heroux ME, Clark N, Van Ryswyk K, et al. Predictors of indoor air concentrations in smoking and non-smoking residences. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7(8):3080-99.
60. Hubbard A, Ahern J, Fleischer N, et al. To GEE or Not to GEE. Comparing Population Average and Mixed Models for Estimating the Associations Between Neighborhood Risk Factors and Health. *Epidemiology* 2010;21:467-74.
61. Hulin M, Moularat S, Kirchner S, et al. Positive associations between respiratory outcomes and fungal index in rural inhabitants of a representative sample of French dwellings. *Int J Hyg Environ Health* 2012.
62. Hulin M, Simoni M, Viegic G, et al. Respiratory health and indoor air pollutants based on measurement exposure assessments. *ERJ* 2012;in press.
63. Jaakkola JJ, Parise H, Kislitsin V, et al. Asthma, wheezing, and allergies in Russian schoolchildren in relation to new surface materials in the home. *Am J Public Health* 2004;94(4):560-2.
64. Jaakkola MS. Environmental tobacco smoke and health in the elderly. *Eur Respir J* 2002;19(1):172-81.
65. Jacob B, Ritz B, Gehring U, et al. Indoor exposure to molds and allergic sensitization. *Environ Health Perspect* 2002;110(7):647-53.
66. Janson C. The effect of passive smoking on respiratory health in children and adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(5):510-6.
67. Jedrychowski W, Maugeri U, Gomola K, et al. Effects of Domestic Gas Cooking and Passive Smoking on Chronic Respiratory Symptoms and Asthma in Elderly Women. *Int J Occup Environ Health* 1995;1(1):16-20.
68. Jenkins HS, Devalia JL, Mister RL, et al. The effect of exposure to ozone and nitrogen dioxide on the airway response of atopic asthmatics to inhaled allergen: dose- and time-dependent effects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(1):33-9.
69. Kachigan SK. *Multivariate Statistical Analysis: A Conceptual Introduction*. New York: NY: Radius Press; 1991.
70. Kelly FJ, Dunster C, Mudway I. Air pollution and the elderly: oxidant/antioxidant issues worth consideration. *Eur Respir J Suppl* 2003;40:70s-5s.
71. Kirchner S, Arenes J, Cochet C, et al. Air quality in French homes. *Environnement, Risques et Santé* 2007;6:259-69.
72. Knox RB, Suphioglu C, Taylor P, et al. Major grass pollen allergen Lol p 1 binds to diesel exhaust particles: implications for asthma and air pollution. *Clin Exp Allergy* 1997;27(3):246-51.

73. Koenig JQ, Mar TF, Allen RW, et al. Pulmonary effects of indoor- and outdoor-generated particles in children with asthma. *Environ Health Perspect* 2005;113(4):499-503.
74. Korpi A, Jarnberg J, Pasanen AL. Microbial volatile organic compounds. *Crit Rev Toxicol* 2009;39(2):139-93.
75. Kurosaka F, Terada T, Tanaka A, et al. Risk factors for wheezing, eczema and rhinoconjunctivitis in the previous 12 months among six-year-old children in Himeji City, Japan: food allergy, older siblings, day-care attendance and parental allergy history. *Allergol Int* 2011;60(3):317-30.
76. La Grutta S, Ferrante G, Malizia V, et al. Environmental effects on fractional exhaled nitric oxide in allergic children. *J Allergy (Cairo)* 2012;2012:916926.
77. Laumbach RJ, Kipen HM. Respiratory health effects of air pollution: update on biomass smoke and traffic pollution. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(1):3-11; quiz 2-3.
78. Leal C, Bean K, Thomas F, et al. Multicollinearity in Associations Between Multiple Environmental Features and Body Weight and Abdominal Fat: Using Matching Techniques to Assess Whether the Associations are Separable. *American Journal of Epidemiology* 2012;In press(doi: 10.1093/aje/kwr434).
79. Leikauf GD. Hazardous air pollutants and asthma. *Environ Health Perspect* 2002;110 Suppl 4:505-26.
80. Liccardi G, Annesi-Maesano I, Salzillo A, et al. Can dog allergen alone, if combined with indoor pollution, be responsible for asthma in children? *Eur Respir J* 2011;38(3):744-5: author reply 5-6.
81. Lin S, Jones R, Munsie JP, et al. Childhood asthma and indoor allergen exposure and sensitization in Buffalo, New York. *Int J Hyg Environ Health* 2011;215(3):297-305.
82. Lotvall J, Ekerljung L, Ronmark EP, et al. West Sweden Asthma Study: prevalence trends over the last 18 years argues no recent increase in asthma. *Respir Res* 2009;10:94.
83. Martins PC, Valente J, Papoila AL, et al. Airways changes related to air pollution exposure in wheezing children. *Eur Respir J* 2012;39(2):246-53.
84. Mauderly JL, Samet JM. Is there evidence for synergy among air pollutants in causing health effects? *Environ Health Perspect* 2009;117(1):1-6.
85. McConnell R, Berhane K, Gilliland F, et al. Air pollution and bronchitic symptoms in Southern California children with asthma. *Environ Health Perspect* 1999;107(9):757-60.
86. McConnell R, Berhane K, Molitor J, et al. Dog ownership enhances symptomatic responses to air pollution in children with asthma. *Environ Health Perspect* 2006;114(12):1910-5.
87. McGwin G, Lienert J, Kennedy JI. Formaldehyde exposure and asthma in children: a systematic review. *Environ Health Perspect*;118(3):313-7.
88. Mendell MJ. Indoor residential chemical emissions as risk factors for respiratory and allergic effects in children: a review. *Indoor Air* 2007;17(4):259-77.
89. Mendell MJ, Mirer AG, Cheung K, et al. Respiratory and allergic health effects of dampness, mold, and dampness-related agents: a review of the epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect* 2011;119(6):748-56.
90. Moreau D, Ledoux S, Choquet M, et al. Prevalence and severity of asthma in adolescents in France. Cross-sectional and retrospective analyses of a large population-based sample. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(7):639-48.

91. Moshhammer H, Fletcher T, Heinrich J, et al. Gas cooking is associated with small reductions in lung function in children. *Eur Respir J* 2010;36(2):249-54.
92. Motta AC, Marliere M, Peltre G, et al. Traffic-related air pollutants induce the release of allergen-containing cytoplasmic granules from grass pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;139(4):294-8.
93. Moularat S, Robine E, Ramalho O, et al. Detection of fungal development in a closed environment through the identification of specific VOC: demonstration of a specific VOC fingerprint for fungal development. *Sci Total Environ* 2008;407(1):139-46.
94. Myhrvold A, Olsen E, Lauridsen O. Indoor environment in schools – pupils' health and performance in regard to CO2 concentrations. Presented at International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Nagoya, Japan, 1996.
95. Niedoszytko M, Gruchala-Niedoszytko M, Chelminska M, et al. Persistent impact of cigarette smoking on asthma. *J Asthma* 2008;45(6):495-9.
96. Nielsen GD, Larsen ST, Olsen O, et al. Do indoor chemicals promote development of airway allergy? *Indoor Air* 2007;17(3):236-55.
97. Norback D, Bjornsson E, Janson C, et al. Asthmatic symptoms and volatile organic compounds, formaldehyde, and carbon dioxide in dwellings. *Occup Environ Med* 1995;52(6):388-95.
98. Norback D, Walinder R, Wieslander G, et al. Indoor air pollutants in schools: nasal patency and biomarkers in nasal lavage. *Allergy* 2000;55(2):163-70.
99. OQAI. National Housing Survey. Air quality in French homes. Final report from the Indoor Air Quality Observatory. November. 2006.
100. OQAI. *Qualité d'air intérieur, qualité de vie. 10 ans de recherche pour mieux respirer*. CSTB; 2011.
101. Pattenden S, Antova T, Neuberger M, et al. Parental smoking and children's respiratory health: independent effects of prenatal and postnatal exposure. *Tob Control* 2006;15(4):294-301.
102. Peden DB, Setzer RW, Jr., Devlin RB. Ozone exposure has both a priming effect on allergen-induced responses and an intrinsic inflammatory action in the nasal airways of perennially allergic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(5):1336-45.
103. Pilotto LS, Nitschke M, Smith BJ, et al. Randomized controlled trial of unflued gas heater replacement on respiratory health of asthmatic schoolchildren. *Int J Epidemiol* 2004;33(1):208-14.
104. Pilotto LS, Smith BJ, Nitschke M, et al. Industry, air quality, cigarette smoke and rates of respiratory illness in Port Adelaide. *Aust N Z J Public Health* 1999;23(6):657-60.
105. Qian Z, Zhang J, Korn LR, et al. Factor analysis of household factors: are they associated with respiratory conditions in Chinese children? *Int J Epidemiol* 2004;33(3):582-8.
106. Riedi CA, Rosario NA, Ribas LF, et al. Increase in prevalence of rhinoconjunctivitis but not asthma and atopic eczema in teenagers. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15(3):183-8.
107. Roberts S. A new model for investigating the mortality effects of multiple air pollutants in air pollution mortality time-series studies. *J Toxicol Environ Health A* 2006;69(6):417-35.
108. Roberts S, Martin MA. Using supervised principal components analysis to assess multiple pollutant effects. *Environ Health Perspect* 2006;114(12):1877-82.

109. Roux E, Hyvelin JM, Savineau JP, et al. Human isolated airway contraction: interaction between air pollutants and passive sensitization. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):439-45.
110. Ruczinski I, Kooperberg C, LeBlanc M. Logic Regression. *Journal of Computational and Graphical Statistics* 2003;12, Number 3(13):475–511.
111. Rumchev K, Spickett J, Bulsara M, et al. Association of domestic exposure to volatile organic compounds with asthma in young children. *Thorax* 2004;59(9):746-51.
112. Rumchev KB, Spickett JT, Bulsara MK, et al. Domestic exposure to formaldehyde significantly increases the risk of asthma in young children. *Eur Respir J* 2002;20(2):403-8.
113. Russell G. The childhood asthma epidemic. *Thorax* 2006;61(4):276-8.
114. Scannell C, Chen L, Aris RM, et al. Greater ozone-induced inflammatory responses in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(1):24-9.
115. SCHER. Opinion on risk assessment on indoor air quality. European commission, 2007.
116. Schwender H, Ruczinski I. Logic regression and its extensions. *Adv Genet* 2010;72:25-45.
117. Sherriff A, Farrow A, Golding J, et al. Frequent use of chemical household products is associated with persistent wheezing in pre-school age children. *Thorax* 2005;60(1):45-9.
118. Simoni M, Annesi-Maesano I, Sigsgaard T, et al. School air quality related to dry cough, rhinitis and nasal patency in children. *Eur Respir J* 2010;35(4):742-9.
119. Simoni M, Biavati P, Carrozzi L, et al. The Po River Delta (North Italy) Indoor Epidemiological Study: Home Characteristics, Indoor Pollutants, and Subjects' Daily Activity Pattern. *Indoor Air* 1998;8:70-9.
120. Simoni M, Cai GH, Norback D, et al. Total viable molds and fungal DNA in classrooms and association with respiratory health and pulmonary function of European schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(8):843-52.
121. Simoni M, Jaakkola MS, Carrozzi L, et al. Indoor air pollution and respiratory health in the elderly. *Eur Respir J Suppl* 2003;40:15s-20s.
122. Singer BC, Destailats H, Hodgson AT, et al. Cleaning products and air fresheners: emissions and resulting concentrations of glycol ethers and terpenoids. *Indoor Air* 2006;16(3):179-91.
123. Sly PD. The early origins of asthma: who is really at risk? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11(1):24-8.
124. Sly PD, Flack F. Susceptibility of children to environmental pollutants. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1140:163-83.
125. Subramanian SV, James O'Malley A. Modeling Neighborhood Effects: The Futility of Comparing Mixed and Marginal Approaches. *Epidemiology* 2010;21(4):475–81.
126. Sunyer J, Jarvis D, Pekkanen J, et al. Geographic variations in the effect of atopy on asthma in the European Community Respiratory Health Study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(5):1033-9.
127. Torrent M, Sunyer J, Garcia R, et al. Early-life allergen exposure and atopy, asthma, and wheeze up to 6 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(5):446-53.
128. Troise C, Voltolini S, Delbono G, et al. Allergy to pollens from Betulaceae and Corylaceae in a Mediterranean area (Genoa, Italy)--a ten-year retrospective study. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1992;2(6):313-7.

129. Viegi G, Maio S, Simoni M, et al. The epidemiological link between ageing and respiratory diseases. *European Respiratory Monograph* 2009;43: 1–17.
130. Viegi G, Simoni M, Scognamiglio A, et al. Indoor air pollution and airway disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(12):1401-15.
131. Vittinghoff E, Glidden DV, Shiboski SC, et al. *Regression Methods in Biostatistics*. New York: Springer; 2008.
132. WHO. WHO Air Quality Guidelines for Europe, second edition. Copenhagen, Denmark: World Health Organization, 2000.
133. WHO. Effects of air pollution on children's health and development. Copenhagen, Denmark: World Health Organization, 2005.
134. WHO. Fuel for life: household energy and health. Copenhagen, Denmark: World Health Organization 2006.
135. WHO. Health and Environment in Europe: Progress Assessment. Copenhagen, Denmark: World Health Organization, 2010.
136. Wolkoff P. Volatile Organic Compounds Sources, Measurements, Emissions, and the Impact on Indoor Air Quality. *Indoor Air* 1995;5(S3):5-73.
137. Wolkoff P, Nielsen GD. Non-cancer effects of formaldehyde and relevance for setting an indoor air guideline. *Environ Int* 2010;36(7):788-99.
138. Woodcock A, Custovic A. ABC of allergies. Avoiding exposure to indoor allergens. *BMJ* 1998;316(7137):1075-8.
139. Yoon HI, Hong YC, Cho SH, et al. Exposure to volatile organic compounds and loss of pulmonary function in the elderly. *Eur Respir J* 2010;36(6):1270-6.
140. Zhao Z, Zhang Z, Wang Z, et al. Asthmatic symptoms among pupils in relation to winter indoor and outdoor air pollution in schools in Taiyuan, China. *Environ Health Perspect* 2008;116(1):90-7.
141. Zollner IK, Weiland SK, Piechotowski I, et al. No increase in the prevalence of asthma, allergies, and atopic sensitisation among children in Germany: 1992-2001. *Thorax* 2005;60(7):545-8.

Bibliographie des articles publiés

- Anthracopoulos MB, Antonogeorgos G, Liolios E, et al. Increase in chronic or recurrent rhinitis, rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren in Greece: three surveys during 1991-2003. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20(2):180-6.
- Arif AA, Shah SM. Association between personal exposure to volatile organic compounds and asthma among US adult population. *Int Arch Occup Environ Health* 2007;80(8):711-9.
- Bair E, Hastie T, Paul D, et al. Prediction by Supervised Principal Components. *Journal of the American Statistical Association* 2006;101(March):119-37.
- Bastien P, Esposito Vinzi V, Tenenhaus M. PLS generalised linear regression. *Computational Statistics & Data Analysis* 2005;48:17-46.
- Bateson TF, Coull BA, Hubbell B, et al. Panel discussion review: session three--issues involved in interpretation of epidemiologic analyses--statistical modeling. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2007;17 Suppl 2:S90-6.
- Bateson TF, Schwartz J. Who is sensitive to the effects of particulate air pollution on mortality? A case-crossover analysis of effect modifiers. *Epidemiology* 2004;15(2):143-9.
- Becher R, Hongslo JK, Jantunen MJ, et al. Environmental chemicals relevant for respiratory hypersensitivity: the indoor environment. *Toxicol Lett* 1996;86(2-3):155-62.
- Belsley DA, Kuh E, Welsch RE. *Regression diagnostics. Identifying influential data and sources of collinearity.* . New York: John Wiley; 1980.
- Belsley DA. *Conditioning Diagnostics: Collinearity and Weak Data in Regression.* New York: Wiley-Interscience; 1991.
- Berenbaum MC. What is synergy? *Pharmacol Rev* 1989;41(2):93-141.
- Bernstein JA, Alexis N, Bacchus H, et al. The health effects of non-industrial indoor air pollution. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(3):585-91.
- Billionnet C, Gay E, Kirchner S, et al. Quantitative assessments of indoor air pollution and respiratory health in a population-based sample of French dwellings. *Environ Res* 2011.
- Blanc PD, Eisner MD, Katz PP, et al. Impact of the home indoor environment on adult asthma and rhinitis. *J Occup Environ Med* 2005;47(4):362-72.
- Bobb JF, Peng RD, Dominici C. *Reduced Bayesian Hierarchical Models: Estimating Health Effects of Simultaneous Exposure to Multiple Pollutants.* Johns Hopkins University, Dept of Biostatistics Working Papers 2011;Working Paper 230.
- Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, et al. *Classification and Regression Trees.* New York: Chapman & Hall (Wardworth); 1984.
- Breiman L. Random Forests. *Machine Learning* 2001;45(1):5-32.

- Carroll R, Ruppert D, Stefanski L. Measurement error in nonlinear models. London: Chapman and Hall; 1995.
- Casset A, Marchand C, Purohit A, et al. Inhaled formaldehyde exposure: effect on bronchial response to mite allergen in sensitized asthma patients. *Allergy* 2006;61(11):1344-50.
- Chatterjee S, Hadi AS. Regression Analysis by Example. 4 ed. New York: Wiley; 1977.
- Chun H, Keles S. Sparse partial least squares regression for simultaneous dimension reduction and variable selection. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 2010;72(1):3-25.
- Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, et al. Increase of asthma and allergic rhinitis prevalence in young Italian men. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;111(3):278-83.
- Conti DV, Gauderman WJ. SNPs, haplotypes, and model selection in a candidate gene region: the SIMPL analysis for multilocus data. *Genet Epidemiol* 2004;27(4):429-41.
- Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med* 2010;29(9):1037-57.
- Diez U, Kroessner T, Rehwagen M, et al. Effects of indoor painting and smoking on airway symptoms in atopy risk children in the first year of life results of the LARS-study. Leipzig Allergy High-Risk Children Study. *Int J Hyg Environ Health* 2000;203(1):23-8.
- Dominici F, Peng RD, Barr CD, et al. Protecting human health from air pollution: shifting from a single-pollutant to a multipollutant approach. *Epidemiology* 2010;21(2):187-94.
- Dominici F, Sheppard L, Clyde M. Health Effect of air pollution. A statistical Review. *International Statistical Review* 2003;71(2):243-76.
- Dominici F, Wang C, Crainiceanu C, et al. Model selection and health effect estimation in environmental epidemiology. *Epidemiology* 2008;19(4):558-60.
- Duboudin C. Pollution inside the home: descriptive analyses - Part II: Identification of groups of homogenous homes in terms of pollution. *Environnement Risques et Santé* 2010;9(1):27-38.
- Durrleman S, Simon R. Flexible regression models with cubic splines. *Stat Med* 1989;8(5):551-61.
- Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006;355(21):2226-35.
- Ellison-Loschmann L, Sunyer J, Plana E, et al. Socioeconomic status, asthma and chronic bronchitis in a large community-based study. *Eur Respir J* 2007;29(5):897-905.
- Emenius G, Svartengren M, Korsgaard J, et al. Building characteristics, indoor air quality and recurrent wheezing in very young children (BAMSE). *Indoor Air* 2004;14(1):34-42.
- Erbas B, Chang JH, Dharmage S, et al. Do levels of airborne grass pollen influence asthma hospital admissions? *Clin Exp Allergy* 2007;37(11):1641-7.
- European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9(4):687-95.

- Ezratty V, Bonay M, Neukirch C, et al. Effect of formaldehyde on asthmatic response to inhaled allergen challenge. *Environ Health Perspect* 2007;115(2):210-4.
- Freund RJ, Littell RC. *SAS System for Regression 3ed.*: Cary, NC:SAS Institute.; 2000.
- Greenland S. Methods for epidemiologic analyses of multiple exposures: a review and comparative study of maximum-likelihood, preliminary-testing, and empirical-Bayes regression. *Stat Med* 1993;12(8):717-36.
- Greenland S. The effect of misclassification in the presence of covariates. *Am J Epidemiol* 1980;112(4):564-9.
- Harrell FE. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*. New-York: Springer-Verlag; 2001.
- Hellgren J, Lillienberg L, Jarlstedt J, et al. Population-based study of non-infectious rhinitis in relation to occupational exposure, age, sex, and smoking. *Am J Ind Med* 2002;42(1):23-8.
- Holberg CJ, O'Rourke MK, Lebowitz MD. Multivariate analysis of ambient environmental factors and respiratory effects. *Int J Epidemiol* 1987;16(3):399-410.
- Hong YC, Leem JH, Ha EH, et al. PM(10) exposure, gaseous pollutants, and daily mortality in Incheon, South Korea. *Environ Health Perspect* 1999;107(11):873-8.
- Hopke PK, Ito K, Mar T, et al. PM source apportionment and health effects: 1. Intercomparison of source apportionment results. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2006;16(3):275-86.
- Hu W, Mengersen K, McMichael A, et al. Temperature, air pollution and total mortality during summers in Sydney, 1994-2004. *Int J Biometeorol* 2008;52(7):689-96.
- Hulin M, Caillaud D, Annesi-Maesano I. Indoor air pollution and childhood asthma: variations between urban and rural areas. *Indoor Air* 2010;20(6):502-14.
- Ito K, Christensen WF, Eatough DJ, et al. PM source apportionment and health effects: 2. An investigation of intermethod variability in associations between source-apportioned fine particle mass and daily mortality in Washington, DC. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2006;16(4):300-10.
- Janson C, Anto J, Burney P, et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J* 2001;18(3):598-611.
- Janssen NA, Hoek G, Brunekreef B, et al. Personal sampling of particles in adults: relation among personal, indoor, and outdoor air concentrations. *Am J Epidemiol* 1998;147(6):537-47.
- Kan H, London SJ, Chen G, et al. Season, sex, age, and education as modifiers of the effects of outdoor air pollution on daily mortality in Shanghai, China: The Public Health and Air Pollution in Asia (PAPA) Study. *Environ Health Perspect* 2008;116(9):1183-8.
- Katsouyanni K, Pantazopoulou A, Touloumi G, et al. Evidence for interaction between air pollution and high temperature in the causation of excess mortality. *Arch Environ Health* 1993;48(4):235-42.

- Kelsall JE, Samet JM, Zeger SL, et al. Air pollution and mortality in Philadelphia, 1974-1988. *Am J Epidemiol* 1997;146(9):750-62.
- Kim E, Hopke PK. Source apportionment of fine particles in Washington, DC, utilizing temperature-resolved carbon fractions. *J Air Waste Manag Assoc* 2004;54(7):773-85.
- Kim JY, Burnett RT, Neas L, et al. Panel discussion review: session two--interpretation of observed associations between multiple ambient air pollutants and health effects in epidemiologic analyses. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2007;17 Suppl 2:S83-9.
- Kirchner S, Arenes J, Cochet C, et al. Air quality in French homes. *Environnement, Risques et Santé* 2007;6:259-69.
- Kirchner S, Derbez M, Duboudin C, et al. Indoor air quality in French dwellings, Indoor Air Quality and Climate, Copenhagen, Denmark. 2008.
- Koop L, Tole L. Measuring the health effects of air pollution: To what extent can we really say that people are dying from bad air? *J Environ Econ Manage* 2004;47:30-54.
- Koutrakis P, Spengler JD. Source apportionment of ambient particles in steubenville, oh using specific rotation factor analysis. *Atmospheric Environment* 1987;21(7):1511-9.
- Kuchenhoff H. An exact algorithm for estimating breakpoint in segmented generalized linear models. *Computational Statistics* 1997;12(2):235-47.
- Laden F, Neas LM, Dockery DW, et al. Association of fine particulate matter from different sources with daily mortality in six U.S. cities. *Environ Health Perspect* 2000;108(10):941-7.
- Leikauf GD. Hazardous air pollutants and asthma. *Environ Health Perspect* 2002;110 Suppl 4:505-26.
- Linares C, Diaz J. Short-term effect of PM(2.5) on daily hospital admissions in Madrid (2003-2005). *Int J Environ Health Res* 2010;20(2):129-40.
- Lorenzo JJ, Sanchez-Marin P. Comments on "Isobolographic analysis for combinations of a full and partial agonist: curved isoboles". *J Pharmacol Exp Ther* 2006;316(1):476-8; author reply 9.
- Lotvall J, Ekerljung L, Ronmark EP, et al. West Sweden Asthma Study: prevalence trends over the last 18 years argues no recent increase in asthma. *Respir Res* 2009;10:94.
- Mar TF, Ito K, Koenig JQ, et al. PM source apportionment and health effects. 3. Investigation of inter-method variations in associations between estimated source contributions of PM2.5 and daily mortality in Phoenix, AZ. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2006;16(4):311-20.
- Marshall RJ. The use of classification and regression trees in clinical epidemiology. *J Clin Epidemiol* 2001;54(6):603-9.
- Mauderly JL, Burnett RT, Castillejos M, et al. Is the air pollution health research community prepared to support a multipollutant air quality management framework? *Inhal Toxicol* 2010;22 Suppl 1:1-19.
- Mauderly JL, Samet JM. Is there evidence for synergy among air pollutants in causing health effects? *Environ Health Perspect* 2009;117(1):1-6.

- McConnell R, Berhane K, Gilliland F, et al. Air pollution and bronchitic symptoms in Southern California children with asthma. *Environ Health Perspect* 1999;107(9):757-60.
- McGwin G, Lienert J, Kennedy JI. Formaldehyde exposure and asthma in children: a systematic review. *Environ Health Perspect*;118(3):313-7.
- Moreau D, Ledoux S, Choquet M, et al. Prevalence and severity of asthma in adolescents in France. Cross-sectional and retrospective analyses of a large population-based sample. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(7):639-48.
- Mortimer K, Neugebauer R, Lurmann F, et al. Air pollution and pulmonary function in asthmatic children: effects of prenatal and lifetime exposures. *Epidemiology* 2008;19(4):550-7; discussion 61-2.
- Nielsen GD, Wolkoff P. Cancer effects of formaldehyde: a proposal for an indoor air guideline value. *Arch Toxicol* 2010;84(6):423-46.
- Norback D, Bjornsson E, Janson C, et al. Asthmatic symptoms and volatile organic compounds, formaldehyde, and carbon dioxide in dwellings. *Occup Environ Med* 1995;52(6):388-95.
- O'Brien RM. A Caution Regarding Rules of Thumb for Variance Inflation Factors. *Quality and Quantity* 2007;41(5):673-90.
- OQAI. National Housing Survey. Air quality in French homes. Final report from the Indoor Air Quality Observatory November. 2006.
- Ozkaynak H, Thurston GD. Associations between 1980 U.S. mortality rates and alternative measures of airborne particle concentration. *Risk Anal* 1987;7(4):449-61.
- Paatero P, Tapper U. Positive matrix factorization: A non-negative factor model with optimal utilization of error estimates of data values. *Environmetrics* 1994;5:111-26.
- Peel JL, Tolbert PE, Klein M, et al. Ambient air pollution and respiratory emergency department visits. *Epidemiology* 2005;16(2):164-74.
- Penard-Morand C, Charpin D, Raheison C, et al. Long-term exposure to background air pollution related to respiratory and allergic health in schoolchildren. *Clin Exp Allergy* 2005;35(10):1279-87.
- Peng RD, Bell ML. Spatial misalignment in time series studies of air pollution and health data. *Biostatistics* 2010;11(4):720-40.
- Pope CA, 3rd, Burnett RT, Thun MJ, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *Jama* 2002;287(9):1132-41.
- Qian Z, Chapman RS, Hu W, et al. Using air pollution based community clusters to explore air pollution health effects in children. *Environ Int* 2004;30(5):611-20.
- Qian Z, He Q, Kong L, et al. Respiratory responses to diverse indoor combustion air pollution sources. *Indoor Air* 2007;17(2):135-42.
- Qian Z, He Q, Lin HM, et al. High temperatures enhanced acute mortality effects of ambient particle pollution in the "oven" city of Wuhan, China. *Environ Health Perspect* 2008;116(9):1172-8.

- Qian Z, Zhang J, Korn LR, et al. Factor analysis of household factors: are they associated with respiratory conditions in Chinese children? *Int J Epidemiol* 2004;33(3):582-8.
- Ramsay TO, Burnett RT, Krewski D. The effect of concurvity in generalized additive models linking mortality to ambient particulate matter. *Epidemiology* 2003;14(1):18-23.
- Ren C, Tong S. Health effects of ambient air pollution--recent research development and contemporary methodological challenges. *Environ Health* 2008;7:56.
- Richardson S. [Methodological problems in health-environment ecological studies]. *C R Acad Sci III* 2000;323(7):611-6.
- Riedi CA, Rosario NA, Ribas LF, et al. Increase in prevalence of rhinoconjunctivitis but not asthma and atopic eczema in teenagers. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15(3):183-8.
- Roberts S, Martin M. Investigating the mixture of air pollutants associated with adverse health outcomes. *Atmospheric Environment* 2006;40:984-91.
- Roberts S, Martin MA. Using supervised principal components analysis to assess multiple pollutant effects. *Environ Health Perspect* 2006;114(12):1877-82.
- Roberts S. A new model for investigating the mortality effects of multiple air pollutants in air pollution mortality time-series studies. *J Toxicol Environ Health A* 2006;69(6):417-35.
- Roberts S. Interactions between particulate air pollution and temperature in air pollution mortality time series studies. *Environ Res* 2004;96(3):328-37.
- Roux E, Hyvelin JM, Savineau JP, et al. Human isolated airway contraction: interaction between air pollutants and passive sensitization. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):439-45.
- Rumchev K, Brown H, Spickett J. Volatile organic compounds: do they present a risk to our health? *Rev Environ Health* 2007;22(1):39-55.
- Rumchev K, Spickett J, Bulsara M, et al. Association of domestic exposure to volatile organic compounds with asthma in young children. *Thorax* 2004;59(9):746-51.
- Rumchev KB, Spickett JT, Bulsara MK, et al. Domestic exposure to formaldehyde significantly increases the risk of asthma in young children. *Eur Respir J* 2002;20(2):403-8.
- Russell G. The childhood asthma epidemic. *Thorax* 2006;61(4):276-8.
- Samet J, Zeger S, Kelsall J, et al. Does weather confound or modify the association of particulate air pollution with mortality? An analysis of the Philadelphia data, 1973-1980. *Environ Res* 1998;77(1):9-19.
- Sarnat JA, Marmur A, Klein M, et al. Fine particle sources and cardiorespiratory morbidity: an application of chemical mass balance and factor analytical source-apportionment methods. *Environ Health Perspect* 2008;116(4):459-66.
- Schmid K, Kuwert T, Drexler H. Radon in indoor spaces: an underestimated risk factor for lung cancer in environmental medicine. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(11):181-6.

- Schreuder AB, Larson TV, Sheppard L, et al. Ambient woodsmoke and associated respiratory emergency department visits in Spokane, Washington. *Int J Occup Environ Health* 2006;12(2):147-53.
- Schwender H, Ruczinski I. Logic regression and its extensions. *Adv Genet* 2010;72:25-45.
- Sherrif A, Farrow A, Golding J, et al. Frequent use of chemical household products is associated with persistent wheezing in pre-school age children. *Thorax* 2005;60:45-9.
- Simoni M, Biavati P, Carrozzi L, et al. The Po River Delta (North Italy) Indoor Epidemiological Study: Home Characteristics, Indoor Pollutants, and Subjects' Daily Activity Pattern. *Indoor Air* 1998;8:70-9.
- Smedje G, Norback D. Incidence of asthma diagnosis and self-reported allergy in relation to the school environment--a four-year follow-up study in schoolchildren. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(11):1059-66.
- Song XH, Polissar AV, Hopke PK. Sources of fine particle composition in the northeastern US. *Atmospheric Environment* 2001;35:5277-86.
- Suh HH, Zanobetti A, Schwartz J, et al. Chemical Properties of Air Pollutants and Cause-Specific Hospital Admissions among the Elderly in Atlanta, GA. *Environ Health Perspect* 2011.
- Sunyer J, Jarvis D, Pekkanen J, et al. Geographic variations in the effect of atopy on asthma in the European Community Respiratory Health Study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(5):1033-9.
- Thomas DC, Jerrett M, Kuenzli N, et al. Bayesian model averaging in time-series studies of air pollution and mortality. *J Toxicol Environ Health A* 2007;70(3-4):311-5.
- Thomas DC, Witte JS, Greenland S. Dissecting effects of complex mixtures: who's afraid of informative priors? *Epidemiology* 2007;18(2):186-90.
- Thurston G, Spengler J. A quantitative assessment of source contributions to inhalable particulate matter pollution in metropolitan Boston. *Atmos Environ* 1985;19:9-26.
- Thurston GD, Ito K, Mar T, et al. Workgroup report: workshop on source apportionment of particulate matter health effects--intercomparison of results and implications. *Environ Health Perspect* 2005;113(12):1768-74.
- Torrent M, Sunyer J, Garcia R, et al. Early-life allergen exposure and atopy, asthma, and wheeze up to 6 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(5):446-53.
- Ulm K. A statistical method for assessing a threshold in epidemiological studies. *Stat Med* 1991;10(3):341-9.
- Vedal S, Brauer M, White R, et al. Air pollution and daily mortality in a city with low levels of pollution. *Environ Health Perspect* 2003;111(1):45-52.
- Vedal S, Kaufman JD. What does multi-pollutant air pollution research mean? *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(1):4-6.
- Viegi G, Simoni M, Scognamiglio A, et al. Indoor air pollution and airway disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(12):1401-15.

- Vittinghoff E, Glidden DV, Shiboski SC, et al. Regression Methods in Biostatistics. New York: Springer; 2008.
- Wang TN, Ko YC, Chao YY, et al. Association between indoor and outdoor air pollution and adolescent asthma from 1995 to 1996 in Taiwan. *Environ Res* 1999;81(3):239-47.
- Wong CM, Ou CQ, Thach TQ, et al. Does regular exercise protect against air pollution-associated mortality? *Prev Med* 2007;44(5):386-92.
- Woodcock A, Custovic A. ABC of allergies. Avoiding exposure to indoor allergens. *BMJ* 1998;316(7137):1075-8.
- Zeger SL, Thomas D, Dominici F, et al. Exposure measurement error in time-series studies of air pollution: concepts and consequences. *Environ Health Perspect* 2000;108(5):419-26.
- Zeka A, Schwartz J. Estimating the independent effects of multiple pollutants in the presence of measurement error: an application of a measurement-error-resistant technique. *Environ Health Perspect* 2004;112(17):1686-90.
- Zhang J, Smith KR. Indoor air pollution: a global health concern. *Br Med Bull* 2003;68:209-25.
- Zhao Z, Zhang Z, Wang Z, et al. Asthmatic symptoms among pupils in relation to winter indoor and outdoor air pollution in schools in Taiyuan, China. *Environ Health Perspect* 2008;116(1):90-7.
- Zollner IK, Weiland SK, Piechotowski I, et al. No increase in the prevalence of asthma, allergies, and atopic sensitisation among children in Germany: 1992-2001. *Thorax* 2005;60(7):545-8.