



HAL
open science

Risques professionnels dans l'asthme

Orianne Dumas Milne Edwards

► **To cite this version:**

Orianne Dumas Milne Edwards. Risques professionnels dans l'asthme. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2012. Français. NNT : 2012PA11T084 . tel-00914719

HAL Id: tel-00914719

<https://theses.hal.science/tel-00914719>

Submitted on 6 Dec 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.

RESUME

L'importance des facteurs de risque professionnels dans l'asthme est bien établie, mais le rôle de certains agents doit être clarifié. Les objectifs de la thèse sont d'évaluer les liens entre les expositions aux produits de nettoyage et l'asthme, et d'étudier l'impact et la prise en compte du biais du travailleur sain, dans l'étude Epidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (EGEA, 2047 sujets dont 1477 adultes avec des données professionnelles).

L'exposition aux produits de nettoyage a été estimée par une expertise et une matrice emploi-exposition. Chez les femmes, l'asthme actuel était associé à l'exposition aux détartrants (OR=2.4 (1.1-5.3)), et aux sprays (2.9 (1.0-8.1)) et à l'ammoniac (3.1 (1.2-7.8)) chez les aides-soignantes. Les détartrants et l'ammoniac sont des irritants. L'exposition aux produits de nettoyage était associée à l'asthme sévère et sans sensibilisation allergique.

Deux analyses ont souligné l'importance du biais du travailleur sain dans l'asthme. Un biais de sélection à l'embauche a été observé chez des sujets avec un asthme sévère dans l'enfance. Un modèle marginal structural a permis de prendre en compte le biais du travailleur sain dans l'étude de l'effet des expositions professionnelles sur l'expression clinique de l'asthme au cours de la vie. En plus du rôle d'asthmogènes connus, le rôle d'agents moins bien établis, comprenant des irritants (1.6 (1.0-2.4)) était suggéré.

Les résultats sont cohérents avec un rôle des irritants dans l'asthme lié au travail. Ils soutiennent une utilisation plus large d'approches d'analyse causale pour contrôler le biais du travailleur sain dans les études des risques professionnels.

ABSTRACT

It is well-recognized that workplace exposures importantly contribute to the burden of asthma, but the role of some agents needs to be clarified. The aims of the thesis are to evaluate the relationships between occupational exposure to cleaning products and asthma, and to study the impact and the control of the healthy worker effect bias, in the Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma (EGEA, 2047 subjects including 1477 adults with data regarding occupations). Exposure to cleaning products was estimated by an expert assessment and a job-exposure matrix. In women, current asthma was associated with exposure to decalcifiers (OR=2.4 (1.1-5.3)), and to sprays (2.9 (1.0-8.1)) and ammonia (3.1 (1.2-7.8)) in personal care workers. Decalcifiers and ammonia are irritants. Exposure to cleaning products was associated with severe asthma, and asthma without allergic sensitization.

Two analyses underlined the important impact of the healthy worker effect in asthma. A healthy worker hire effect was observed in subjects with severe asthma in childhood. Using a marginal structural model, we studied the effect of occupational exposure on asthma clinical expression over a lifetime, while controlling for the healthy worker effect bias. Elevated risks of asthma were observed, not only for known asthmagens, but also for other agents which role in asthma is less established, including irritants (1.6 (1.0-2.4)).

The results are consistent with a role of irritants in work-related asthma. They support a broader use of causal inference approaches, to control the healthy worker effect bias in studies of occupational risk factors.

REMERCIEMENTS

Mes remerciements s'adressent en premier lieu à mes deux directrices de thèse, Francine Kauffmann et Nicole Le Moual, pour leur encadrement attentif et complémentaire, et pour leurs qualités scientifiques et humaines. Je remercie Francine d'avoir pris le temps de m'apprendre de nombreux aspects de la science et de la recherche. Tout au long de la thèse, elle m'a guidée efficacement dans mes travaux, avec une exigence toujours assortie d'encouragements, et en étant ouverte à mes questionnements et à des discussions. J'ai apprécié la confiance qu'elle m'a accordée, et l'attention qu'elle a portée, dès l'élaboration du sujet de la thèse, aux domaines de recherche qui m'intéressaient plus spécialement. Nicole m'a fait bénéficier plus particulièrement de son expérience dans le domaine des risques professionnels, et j'ai beaucoup appris de ses explications toujours claires et précises, depuis mon stage de master et jusqu'à aujourd'hui. Elle a été très disponible, attentive et à l'écoute, même durant l'année qu'elle a passée à Barcelone. Je la remercie pour sa patience, pour la rigueur et la précision avec laquelle elle relisait toujours mes travaux, pour ses conseils pertinents et instructifs, et enfin pour sa gentillesse constante.

Je remercie Xavier Basagaña qui m'a encadrée sur le volet méthodologique d'une partie des travaux de la thèse, et dont les connaissances en biostatistiques ont été très précieuses. Il a su m'expliquer avec clarté les principes des modèles marginaux structuraux, et a toujours répondu avec beaucoup de précision à mes nombreuses questions. J'ai beaucoup apprécié travailler avec lui.

Je remercie vivement Monsieur Denis Hémon qui me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. J'adresse mes sincères remerciements à Messieurs Neil Pearce et Frédéric de Blay d'avoir accepté de participer au jury de thèse en qualité de rapporteurs et de prendre le temps d'évaluer ce travail. Je remercie Madame Ellen Imbernon et Monsieur Jacques Ameille d'avoir accepté d'être membres de ce jury de thèse.

Les travaux de la thèse ont été réalisés à partir des données de l'étude EGEA (étude Epidémiologique sur les facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme). Je souhaite remercier toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de l'étude, et particulièrement les membres du groupe coopératif EGEA :

Coordination : F Kauffmann ; V Siroux (épidémiologie) ; F Demenais (génétique) ; I Pin (clinique) ; R Nadif (biologie).

Epidémiologie respiratoire : Inserm U 700, Paris M Korobaëff (Egea1), F Neukirch (Egea1) ; Inserm U 707, Paris : I Annesi-Maesano ; Inserm CESP/U 1018, Villejuif : F Kauffmann, N Le Moual, R Nadif, MP Oryszczyn ; Inserm U 823, Grenoble : V Siroux.

Génétique : Inserm U 393, Paris : J Feingold ; Inserm U 946, Paris : E Bouzigon, F Demenais, MH Dizier ; CNG, Evry : I Gut (maintenant CNAG), M Lathrop (maintenant CEPH/ Mc Gill).

Centres cliniques : Grenoble : I Pin, C Pison ; Lyon : D Ecochard (Egea1), F Gormand, Y Pacheco ; Marseille : D Charpin (Egea1), D Vervloet ; Montpellier : J Bousquet ; Paris Cochin : A Lockhart (Egea1), R Matran (maintenant à Lille) ; Paris Necker : E Paty, P Scheinmann ; Paris-Trousseau : A Grimfeld, J Just.

Management des données et de la qualité : Inserm ex-U155 (Egea1) : J Hochez ; Inserm CESP/U 1018, Villejuif : N Le Moual, Inserm ex-U780 : C Ravault ; Inserm ex-U794 : N Chateigner ; Grenoble : J Ferran.

Je remercie également Carole Donnay, René Magis et Marie-Aline Denis pour avoir réalisé l'estimation par expertise des expositions aux produits de nettoyage chez les personnels hospitaliers, et Joëlle Fevotte et Nicole Massin pour avoir évalué l'exposition potentielle aux produits de nettoyage chez tous les sujets d'EGEA.

J'ai eu la chance de rencontrer durant ma thèse de nombreuses personnes qui m'ont beaucoup apporté sur le plan scientifique et humain, au sein de l'équipe ERE, mais aussi lors des séminaires annuels du groupe EGEA et d'autres rencontres scientifiques. Je remercie particulièrement Raphaëlle et Valérie, qui m'ont aidée pour différents points de ce travail. Merci pour les discussions sur la causalité, sur les modèles statistiques, sur l'asthme, sur EGEA..., pour vos conseils avisés sur mes différents travaux, et enfin pour votre sympathie et vos encouragements. Un grand merci à Rachel avec qui j'ai beaucoup apprécié discuter, de sciences ou d'autres sujets, et pour sa gentillesse depuis mon arrivée dans l'équipe. Je remercie aussi Lidwien qui a contribué à certaines étapes de ce travail, pour nos échanges à Paris ou Utrecht. Je remercie sincèrement tous les membres de l'équipe ERE, dans laquelle cela a été un réel plaisir de travailler, pour savoir maintenir cette ambiance agréable et chaleureuse, et pour m'avoir accueillie et soutenue.

Je remercie tous les étudiants, stagiaires, doctorants, post-doctorants des équipes ERE et Biostat, avec qui nous avons partagé des bonnes et mauvaises nouvelles, nos états d'âmes et humeurs quotidiennes, et beaucoup de bons moments depuis plus de trois ans. Je pense particulièrement à Helena, Dorota, Juliette, Marta, Fanny, Margaux, Margarita, Annabelle et Elsa, mais aussi à tous ceux qui sont passés par Villejuif pour des périodes plus courtes.

Enfin, je remercie tous mes proches, mes amis et ma famille, qui m'ont toujours entourée et soutenue. Merci à Nath et Laurine pour tous les papotages qui m'ont sorti la tête de mon travail, pour les secours SAS, et les encouragements très réguliers. Merci à Anna, Alex et Margot d'être là pour moi depuis déjà bien longtemps. Merci à mes frères de me faire rire quand j'ai besoin de décompresser, même depuis Londres, Berlin, Manille ou Phnom Penh. Bon courage à Léo qui se lance dans la même aventure que moi, et à Arthur pour les investigations dans lesquelles il est déjà bien engagé. Enfin, un grand merci à mes parents pour leur aide et leur soutien constant.

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS ISSUES DES TRAVAUX DE LA THESE

Articles publiés / sous presse

Dumas O, Smit L.A.M., Pin I, Kromhout H, Siroux V, Nadif R, Vermeulen R, Heederik D, Hery M, Choudat D, Kauffmann F, Le Moual N. Do young adults with childhood asthma avoid occupational exposures at first hire? *Eur Respir J* 2011;37: 1043-9.

Dumas O, Donnay C, Heederik D, Héry M, Choudat D, Kauffmann F, Le Moual N. Occupational exposure to cleaning products and asthma in female hospital workers. *Occup Environ Med* 2012; 69: 883-889.

Dumas O, Kauffmann F, Le Moual N. Asthme et expositions aux produits de nettoyage. *Arch Mal Prof Environ (accepté)*.

Article en révision

Dumas O, Le Moual N, Siroux V, Heederik D, Garcia-Aymerich J, Varraso R, Kauffmann F, Basagaña X. Work-related asthma. A causal analysis controlling for the healthy worker effect.

Articles soumis

Dumas O, Siroux V, Luu F, Nadif R, Zock JP, Kauffmann F, Le Moual N. Female asthma phenotypes in relation to cleaning.

Dumas O, Siroux V, Le Moual N, Varraso R. Approches d'analyse causale en épidémiologie.

Communications

Dumas O, Smit L.A.M., Pin I, Kromhout H, Siroux V, Nadif R, Vermeulen R, Heederik D, Hery M, Choudat D, Kauffmann F, Le Moual N. Asthme et sélection au travail – phénomène d'auto-sélection au début de la vie professionnelle. *Journées de Recherche Respiratoire*, Strasbourg, 23-24 Octobre 2009.

Dumas O, Smit L.A.M., Pin I, Kromhout H, Siroux V, Nadif R, Vermeulen R, Heederik D, Hery M, Choudat D, Kauffmann F, Le Moual N. Asthme et sélection au travail – phénomène d'auto-sélection au début de la vie professionnelle. *Journée de Recherche de la Faculté de Médecine Paris Sud*, Kremlin-Bicêtre, 2 avril 2010.

Dumas O, Smit L.A.M., Pin I, Kromhout H, Siroux V, Nadif R, Vermeulen R, Heederik D, Hery M, Choudat D, Kauffmann F, Le Moual N. Do young adults with childhood asthma avoid occupational exposures at first hire? *European Respiratory Society Meeting*, Barcelone, 18-22 Septembre 2010, *Eur Respir J* 2010; 36 :613s.

Dumas O, Luu F, Heederik D, Hery M, Siroux V, Nadif R, Choudat D, Zock JP, Kauffmann F, Le Moual N. Occupational exposure to cleaning agents and asthma in women from the EGEA study. *Epidemiology in Occupational Health Meeting*, Oxford, 7-9 Septembre 2011. *Occ Environ Med* 2011; 68 (suppl 1):A30.

Dumas O, Siroux V, Jacquemin B, Pin I, Bousquet J, Nadif R, Kauffmann F, Le Moual N. Occupational asthmogens and total IgE according to asthma status in the EGEA study. *European respiratory Society Meeting*, Amsterdam, 24-28 Septembre 2011, *Eur Respir J* 2011; 38: Suppl. 55, 766s.

Dumas O, Le Moual N, Siroux V, Heederik D, Kauffmann F, Basagaña X. Marginal structural models to quantify and control for the healthy worker effect in asthma: Results From The EGEA Study. *Comprehensive Pneumology Center – Inserm Winter Retreat*, Munich, 2-5 Février 2012.

Dumas O, Le Moual N, Siroux V, Heederik D, Kauffmann F, Basagana X. Marginal structural models to quantify and control for the healthy worker effect in asthma: Results From The EGEA Study. *American Thoracic Society Meeting San Francisco*, 20-23 Mai 2012, *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: A1175

Communication invitée

Dumas O, Le Moual N, Siroux V, Heederik D, Garcia-Aymerich J, Varraso R, Kauffmann F, Basagaña X. Quantifying and controlling the healthy worker effect in asthma studies using marginal structural models. *CREAL, Center for Research in Environmental Epidemiology, Barcelone, Mai 2012*.

TRAVAUX REALISES EN DEHORS DE LA THESE

Articles publiés / sous presse

Donnay C, Denis MA, Magis R, Fevotte J, Massin N, Dumas O, Pin I, Choudat D, Kauffmann F, Le Moual N. Under-estimation of self-reported occupational exposure by questionnaire in hospital workers. *Occup Environ Med* 2011; 68: 611-617.

Le Moual N, Varraso R, Siroux V, Dumas O, Nadif R, Pin I, Zock JP, Kauffmann F. Domestic use of cleaning sprays and asthma activity in females. *Eur Respir J* Published online first: 10 April 2012. doi:10.1183/09031936.00197611

Bédard A, Dumas O, Kauffmann F, Garcia-Aymerich J, Siroux V, Varraso R. Potential confounders in the asthma-diet association: how causal models could help? *Allergy* 2012; 67:1461-3.

Communications

Le Moual N, Varraso R, Siroux R, Dumas O, Nadif R, Pin I, Zock JP, Kauffmann F. The use of household cleaning sprays, asthma severity and asthma control in the EGEA study. *European Respiratory Society Meeting*, Barcelona, 18-22 September 2010, *Eur Respir J* 2010; 36 :1019s-1020s.

Smit LAM, Kogevinas M, Vermeulen R, de Bakker PIW, Bouzigon E, Carsin AE, Curjuric I, Dumas O, Heederik D, Jarvis D, Lathrop M, Le Moual N, Mehta A, Sigsgaard T, Zock JP, Demenais F, Probst-Hensch N, Kauffmann F. HLA Class II Alleles, Occupational Exposures And Asthma: A Candidate Gene-Environment Interaction. *American Thoracic Society Meeting San Francisco*, 20-23 Mai 2012, *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: A3802

Smit LAM, Kogevinas M, Vermeulen R, de Bakker PIW, Bouzigon E, Carsin AE, Curjuric I, Dumas O, Heederik D, Imboden M, Jarvis D, Lathrop M, Le Moual N, Mehta A, Sigsgaard T, Zock JP, Demenais F, Probst-Hensch N, Kauffmann F. Imputed classical HLA II alleles, occupational allergen exposure and adult-onset asthma. *European Respiratory Society Meeting, Vienne*, 1-5 Septembre 2012.

Laurent E, Dumas O, Bousquet J, Metspalu A, Milani L, Kauffmann F, Le Moual N. Asthme et exposition professionnelle chez 50000 sujets du centre de génomique de Tartu - Estonie. *Journées de Recherche Respiratoire, Lille*, 19-20 Octobre 2012

ABBREVIATIONS

ATS : American Thoracic Society

BBC58 : British Birth Cohort 1958

BIT : Bureau International du Travail

BPCO : Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive

CC16 : protéine des cellules sécrétoires de Clara

ECRHS : European Community Respiratory Health Survey

EGEA : Etude épidémiologique sur les facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, l'hyperréactivité bronchique, et l'atopie

ERS : European Respiratory Society

DAG : Directed Acyclic Graphs

HLA : Human Leucocyte Antigen

HRB : Hyperréactivité Bronchique

GINA : Global Initiative for Asthma

GEE : Equations d'estimation généralisées

IC : Intervalle de Confiance

IgE : Immunoglobulines E

ISAAC : International Study of Asthma and Allergies in Childhood

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONAP : Observatoire National des Asthmes Professionnels

OR : Odds Ratio

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

PAARC : Pollution Atmosphérique et Affections Respiratoires Chroniques

PD20 : Dose Provoquant une diminution de 20% du VEMS

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

SAPALDIA : Swiss study on Air Pollution And Lung Diseases in Adults

SENSOR : Sentinel Event Notification Systems for Occupational Risks

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

SWORD : Surveillance of Work-Related and Occupational Respiratory Diseases

TRP : Transient Receptor Potential

VEMS : Volume Expiratoire Maximal en une seconde

PLAN

I – INTRODUCTION	11
II – ETAT DE LA QUESTION.....	14
II.1 - ASTHME LIE AU TRAVAIL	15
A - Aspects cliniques et épidémiologiques	15
B - Asthme et expositions aux produits de nettoyage	29
II.2 - ASPECTS METHODOLOGIQUES POUR LA PRISE EN COMPTE DU BIAIS DU TRAVAILLEUR SAIN	48
A- Biais du travailleur sain (« healthy worker effect »)	48
B - Approches d'analyse causale en épidémiologie	59
III - OBJECTIFS	80
IV - MATERIEL ET METHODES – ASPECTS GENERAUX	81
IV.1 - L'ETUDE EGEA	81
A - Présentation de l'étude	81
B - Définition de l'asthme et des phénotypes associés à l'asthme	84
C - Estimation des expositions professionnelles	88
IV.2 - ANALYSES STATISTIQUES	93
V - RESULTATS ET DISCUSSIONS	95
V.1 - EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES AUX PRODUITS DE NETTOYAGE ET ASTHME	95
A – Asthme et Produits de nettoyage en milieu hospitalier	95
B - Phénotypes d'asthme associés à l'exposition aux produits de nettoyage chez les femmes	111
V.2 - ETUDE DU BIAIS DU TRAVAILLEUR SAIN DANS L'ASTHME	121
A - Asthme et sélection à l'embauche (hire effect).....	121
B - Quantification et contrôle du biais du travailleur sain dans l'asthme par l'utilisation d'un modèle marginal structural.....	138
VI - CONCLUSION GENERALE	157
VI.1 – Discussion générale des résultats	158
VI.2 - Perspectives	163
REFERENCES.....	168
ANNEXES	189

I – INTRODUCTION

L'asthme est une maladie respiratoire chronique commune, qui pourrait toucher plus de 300 millions de personnes dans le monde [1, 2]. L'asthme présente une hétérogénéité clinique importante, associée à une disparité des mécanismes biologiques sous-jacents [3, 4]. L'expression de la maladie est également variable au cours du temps [5-7]. Les déterminants de l'asthme et de son expression clinique sont multiples, et des facteurs tant génétiques qu'environnementaux jouent un rôle [8, 9]. La prévalence de l'asthme a fortement augmenté dans les pays industrialisés depuis la deuxième moitié du vingtième siècle, et commence à augmenter dans les pays en voie de développement [1, 10], ce qui a mis en avant l'importance des facteurs environnementaux ou liés au style de vie dans l'étiologie de la maladie.

L'asthme est aujourd'hui la *première maladie respiratoire professionnelle* dans les pays industrialisés [11]. Plus de 350 agents ont été rapportés comme pouvant causer de l'asthme dans le cadre professionnel [12], et de nouveaux agents sont décrits chaque année [13, 14], avec l'introduction de nouveaux produits chimiques sur le marché [15] et le développement de l'industrie [14]. Des expositions professionnelles peuvent également causer des exacerbations d'un asthme préexistant [16]. L'asthme lié au travail implique au niveau individuel des conséquences cliniques et socio-économiques à long-terme [17-19], et représente un coût important pour la société [20]. Sa prise en charge est considérée comme complexe dans la pratique clinique [21-24].

L'étiologie et les mécanismes physiopathologiques de l'asthme professionnel restent en partie mal compris [12, 15]. Dans certains secteurs professionnels, comme les professions médicales ou paramédicales, les employés sont exposés à plusieurs nuisances à risque pour la santé respiratoire, et les agents en cause dans l'asthme ne sont pas toujours bien identifiés [15, 17]. En particulier, un risque accru d'asthme a été observé pour les professions impliquant des *tâches de nettoyage ou de désinfection*, dans des secteurs d'activité variés, y compris le secteur de la santé [25, 26]. Les produits de nettoyage sont composés de nombreux agents, pouvant être des irritants ou des sensibilisants.

Bien qu'un intérêt grandissant ait été porté à l'effet des produits de nettoyage dans l'asthme, les agents spécifiques en cause et les mécanismes en jeu ont été peu étudiés [26].

L'évaluation de l'impact de santé publique de l'asthme lié au travail repose sur une évaluation valide (non biaisée) des effets des asthmogènes connus sur l'asthme [11]. De plus, pour détecter des nouveaux risques, ou évaluer l'effet d'agents dont le rôle causal n'est pas bien établi, il est capital de limiter les biais dans les estimations des associations. *Le biais du travailleur sain* est un des biais pouvant intervenir dans les études épidémiologiques des risques professionnels [27]. Ce biais a pour origine un phénomène de sélection dans les emplois pouvant présenter des risques pour la santé, des travailleurs suffisamment sains pour réaliser les tâches exigées par l'exercice du métier [28-30]. Ce biais pourrait être particulièrement présent dans les études de l'asthme lié au travail [31], et a pour conséquence une sous-estimation des liens entre les expositions professionnelles et les paramètres de santé étudiés.

L'objectif général de la thèse est d'approfondir les connaissances actuelles sur les relations entre les expositions professionnelles et l'asthme, avec un intérêt particulier pour l'étude du rôle des *expositions professionnelles aux produits de nettoyage*, et pour des aspects méthodologiques liés à la prise en compte du *biais du travailleur sain*.

Tout d'abord, un état des connaissances est présenté sur des aspects cliniques, étiologiques, et méthodologiques. Dans une première partie, l'asthme lié au travail et les liens entre les expositions aux produits de nettoyage et l'asthme sont décrits. Une seconde partie porte sur le biais du travailleur sain, et sur des approches d'analyse causales en épidémiologie.

Après une présentation des objectifs spécifiques de la thèse, l'étude Epidémiologique sur les facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (EGEA), dans laquelle les travaux de la thèse ont été réalisés, est présentée, ainsi que les méthodes utilisées pour estimer les paramètres de santé et les expositions professionnelles.

La partie suivante est consacrée aux résultats. Pour évaluer les liens entre les produits de nettoyage et l'asthme, deux aspects sont abordés, avec un intérêt pour la caractérisation des produits de

nettoyage spécifiques en cause dans l'asthme, puis pour les phénotypes d'asthme spécifiques associés à l'exposition aux produits de nettoyage. Ensuite, le biais du travailleur sain dans l'asthme fait l'objet de deux analyses. La première analyse porte sur le biais de sélection à l'embauche. Dans la deuxième analyse, une méthode issue des approches d'analyse causale est utilisée pour contrôler le biais du travailleur sain dans une étude de l'effet des expositions professionnelles sur l'expression clinique de l'asthme au cours de la vie.

Enfin, une dernière partie comprend une conclusion générale, avec une discussion des résultats, puis une présentation des perspectives de ce travail.

II – ETAT DE LA QUESTION

Cet état de la question sur l'épidémiologie de l'asthme lié au travail est organisé en deux parties traitant d'aspects cliniques et étiologiques d'une part et d'aspects méthodologiques d'autre part. Dans une première partie, après des considérations générales sur l'asthme et l'asthme lié au travail, une revue de la littérature sur le lien entre l'asthme et l'exposition aux produits de nettoyage est présentée. Dans une seconde partie, le problème du biais du travailleur sain en épidémiologie des risques professionnels est exposé. Avec l'émergence d'approches analytiques dites « causales », de nouvelles méthodes ont été proposées pour permettre la prise en compte de ce type de biais complexe. Une vue d'ensemble des approches d'analyses causales en épidémiologie sera présentée, avec une attention particulière consacrée aux modèles marginaux structuraux, qui ont été utilisés dans une partie de ce travail de thèse pour contrôler le biais du travailleur sain dans l'étude de l'asthme lié au travail.

II.1 - ASTHME LIE AU TRAVAIL

A - ASPECTS CLINIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES

Asthme : aspects généraux

Définition, hétérogénéité phénotypique et temporelle

Caractérisation clinique

L'asthme est une maladie chronique des voies aériennes. Traditionnellement, sa caractérisation clinique repose sur la présence d'un trouble ventilatoire obstructif réversible (spontanément ou à l'aide d'un traitement), d'une hyperréactivité bronchique, et d'un ensemble de symptômes : épisodes récurrents d'essoufflement avec des sifflements dans la poitrine, toux, sensation d'oppression thoracique. L'asthme est aussi caractérisé par un processus progressif d'inflammation des voies respiratoires.

Expression variable au cours du temps

L'asthme est une maladie qui peut apparaître à tout âge, mais débute le plus fréquemment dans l'enfance. Son expression clinique est variable au cours du temps, selon plusieurs échelles de temps : le jour (rythme circadien, symptômes diurnes et nocturnes), le mois (par exemple avec des variations selon le cycle menstruel chez les femmes [32]), la saison [7] (par exemple en lien avec la variabilité de facteurs environnementaux comme les allergènes, la pollution, les infections), jusqu'à des variations sur des périodes de plusieurs années puisque les sujets asthmatiques peuvent avoir des périodes de rémission complète, suivies parfois d'une réapparition des symptômes [33]. Chez des sujets avec un asthme actif, des périodes d'inactivité de la maladie durant plusieurs années seraient fréquentes (des périodes d'inactivité de plus de 2 ans ont été décrites pour 75% d'entre eux) [6].

La variabilité temporelle des manifestations aiguës de l'asthme (crises d'asthme, symptômes respiratoires) dépasse le simple schéma liant un facteur déclenchant (stimuli environnemental) au symptôme [5, 7, 34]. Elle est maintenant plutôt décrite comme un système complexe dans lequel des mécanismes immunologiques et inflammatoires interagissent entre eux, et avec éventuellement plusieurs stimuli extérieurs. L'exposition à ces stimuli est aussi variable dans le temps, et leur effet

peut être plus ou moins important selon les périodes de la vie [5, 34, 35]. Ainsi, l'expression de la maladie au cours du temps reste en grande partie imprévisible.

Au-delà des manifestations aiguës de la maladie, l'asthme a des conséquences chroniques. Des études longitudinales ont montré que l'asthme pourrait être persistant pour 70 à 90% des sujets asthmatiques [6, 36-38], même si ces chiffres varient selon les études [39]. Le déclin de la fonction ventilatoire avec l'âge est plus important chez les asthmatiques que chez les sujets sains [38, 40]. De plus, la persistance [41] et les exacerbations sévères de la maladie sont associées à un déclin accéléré de la fonction ventilatoire [42]. Ces manifestations chroniques de l'asthme sont liées à un processus de remodelage bronchique entraînant des modifications structurelles (augmentation de la masse du muscle lisse entourant la paroi bronchique, épaissement de la paroi bronchique, altération de l'intégrité de l'épithélium bronchique), et résultant au moins en partie d'une inflammation prolongée [43]. Des études ont montré que même chez des individus avec un asthme en rémission clinique, l'inflammation des voies aériennes persisterait [44], mais cette hypothèse est discutée [45].

Hétérogénéité phénotypique

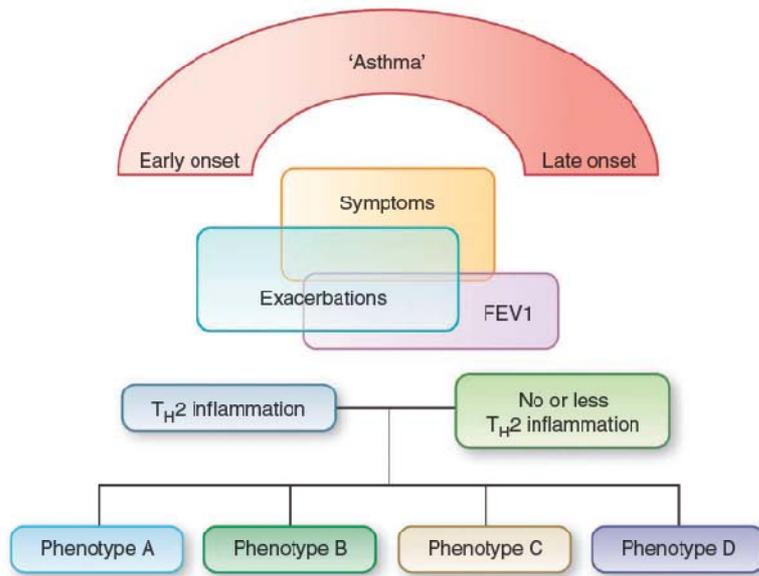
La définition de l'asthme évolue, et bien que le terme « asthme » désigne concrètement un ensemble de caractéristiques cliniques et physiologiques, l'hétérogénéité de la maladie est de plus en plus soulignée [3, 4, 46]. L'hétérogénéité est à la fois clinique (degrés de sévérité, évolution au cours du temps,...), biologique (mécanismes allergiques ou non, différents processus d'inflammation) et étiologique (facteurs de risques multiples, pouvant être liés à différentes formes de la maladie) [3]. Ainsi, la recherche s'oriente de plus en plus vers la caractérisation de différents phénotypes d'asthme, et, au-delà des phénotypes (caractéristiques observable cliniquement), la détermination d'endotypes, c'est-à-dire des chemins biologiques spécifiques expliquant les propriétés observables d'un phénotype [4, 46, 47]. Il a même été suggéré le terme « asthme » désignerait plusieurs maladies distinctes [4] plutôt qu'une seule maladie avec différents phénotypes.

Il a longtemps été admis que les mécanismes allergiques, liés à une réponse immunitaire de type Th2 (c'est-à-dire lié aux lymphocytes T de profil Th2 - T helper de type 2) avaient une place majeure dans l'asthme. Ces dernières décennies, des études épidémiologiques ont montré que l'asthme serait associé à l'allergie, ou attribuable à des allergènes dans seulement environ la moitié des cas, voire moins [48-51]. Dans une étude de l'expression de gènes utilisés comme marqueurs de l'inflammation de type Th2 chez des asthmatiques, un asthme de type Th2 était également observé pour environ la

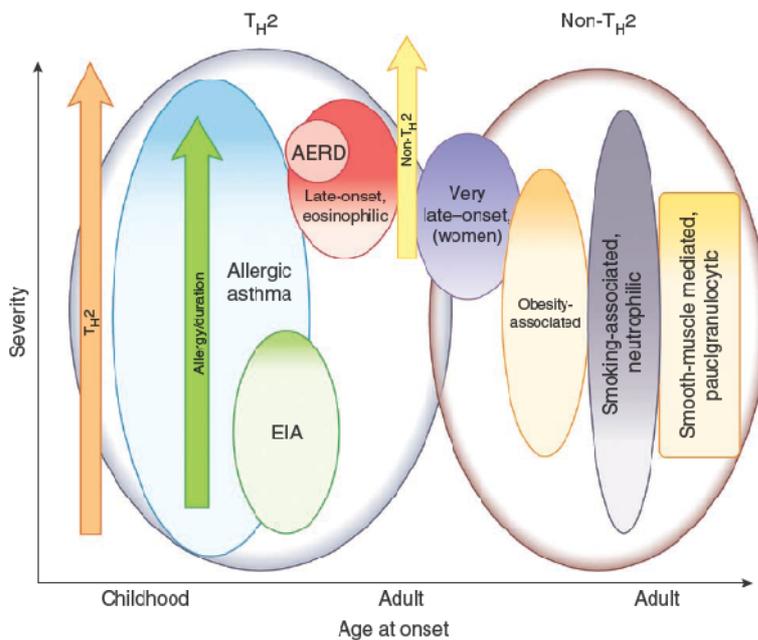
moitié des sujets asthmatiques [52]. Ainsi, une subdivision de l'asthme en « asthme Th2 » et « asthme non-Th2 » est maintenant admise (figure 1). L'âge de début de l'asthme, et la sévérité de la maladie sont deux autres critères majeurs utilisés pour distinguer les phénotypes d'asthme. Il a aussi été proposé que l'asthme sévère pourrait être un phénotype différent de la maladie, avec ses propres mécanismes biologiques, plutôt que l'extrémité du spectre de la maladie ou le résultat d'une progression de la maladie dans le temps [47].

Parmi les phénotypes d'asthme avec un processus immunitaire de type Th2, le phénotype d'asthme le plus courant serait un asthme débutant plus souvent dans l'enfance, plutôt allergique et atopique, avec un niveau de sévérité variable, et souvent persistant à l'âge adulte [4, 39, 52]. L'élément majeur à l'origine des mécanismes allergiques serait une altération de la balance entre les lymphocytes T de profil Th1 (T helper de type 1) et de profil Th2 lors de la maturation du système immunitaire. Une production préférentielle de lymphocytes T de type Th2 serait établie dans l'enfance chez les individus allergiques, et conservée tout au long de la vie. La réponse immunitaire de type Th2 entraîne la production d'immunoglobulines E (IgE) [35] et est plutôt associée à une inflammation éosinophilique [4, 52]. Ce phénotype d'asthme aurait également une forte composante génétique [4]. Des phénotypes d'asthme débutant à l'âge adulte avec une inflammation éosinophilique ont également été décrits. La composante allergique serait moins importante dans ce cas, suggérant un processus immunitaire Th2 différent et plus complexe. Ce phénotype présenterait dès son début des formes sévères de la maladie, pouvant bénéficier de traitements spécifiques [53].

L'asthme non-Th2 a été moins étudié et ses mécanismes sont peu connus [4, 52]. Cette catégorie présente les mêmes caractéristiques cliniques générales que l'asthme Th2 (obstruction des voies respiratoires, hyperréactivité bronchique) [52], mais correspondrait plutôt à des asthmes peu à modérément sévères, en l'absence d'une histoire d'allergie dans l'enfance. Ce phénotype a traditionnellement plus souvent été décrit pour des asthmes commençant à l'âge adulte, mais des données épidémiologiques ont suggéré une place relativement importante de ce phénotype chez les enfants également [50, 54]. L'inflammation neutrophilique pourrait y jouer un rôle plus important. Ce phénotype fait aussi l'objet de recherches sur des thérapies spécifiques [55].



(a)



(b)

Figure 1. Représentations schématiques proposées par S. Wenzel [4] des phénotypes regroupés sous le terme « asthme ». La figure (a) fait apparaître les critères clés le plus souvent utilisés pour caractériser la maladie, comme l'âge de début, les marqueurs de sévérité (fonction ventilatoire, symptômes, exacerbations), et les caractéristiques inflammatoire (profil immunologique de type Th2 ou non). Cette figure fait apparaître les sous-phénotypes à l'origine de ces différents paramètres cliniques et biologiques en incluant des phénotypes latents (phénotypes A à D), qui n'ont pas encore été bien déterminés. La figure (b) représente des « phénotypes » d'asthme communément décrits, selon l'âge de début de la maladie, la sévérité, et le profil inflammatoire.

L'intensité de la couleur représente le niveau de sévérité, et la taille des ellipses la proportion d'individus qui seraient concernés.

AERD – Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease ; EIA – Exercise-Induced Asthma.

Epidémiologie

Définition des phénotypes d'asthme en épidémiologie

En épidémiologie, l'asthme est le plus souvent défini par questionnaire. Des questionnaires internationaux standardisés ont été établis, comprenant des questions sur les crises d'asthme au cours de la vie, ainsi que des questions plus détaillées sur les crises, les symptômes d'asthme et la prise de traitement dans les 12 derniers mois (voir partie « méthodes »). Ces questionnaires permettent des définitions dichotomiques de l'« asthme vie », et de l'« asthme actuel ». Un score de symptômes, basé sur le nombre de réponses positives à des questions sur la présence de symptômes d'asthme dans les 12 derniers mois, a été proposé [56, 57]. Des analyses utilisant ce score ont suggéré que la maladie pourrait être considérée sur une échelle continue plutôt que dichotomique [56].

Des recommandations internationales « GINA » (Global Initiative for Asthma, [58]) ont par ailleurs été établies pour définir les notions de sévérité (paramètre important pour la caractérisation phénotypique [4]) et de contrôle de la maladie (un paramètre important pour la prise en charge de la maladie [59]). Les définitions proposées pour la sévérité et le contrôle combinent des critères de sévérité clinique de la maladie, et de niveau et type de traitements (voir partie « méthodes »). Les paramètres allergiques sont généralement définis par la mesure d'IgE (totales ou spécifiques), ou par des tests allergiques cutanés.

Prévalence

Chez les adultes, la prévalence de l'asthme diagnostiqué par un médecin a été estimée à 4.3% dans le monde, avec de larges variations entre les pays : de 0.2% (Chine) à 21% (Australie) [2]. Les prévalences les plus élevées étaient observées dans les pays industrialisés. Chez les enfants, la prévalence de l'asthme ou de sifflements est généralement plus élevée (10-15%) que chez les adultes [60, 61].

En France, d'après les données de l'étude ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) pour la période 1988-1994, la prévalence de l'asthme actuel variait entre 3.5% et 5.5% selon les centres [62]. Selon des données de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) pour la période 2002-2003, la prévalence de l'asthme (vie) diagnostiqué par un médecin chez des adultes en France était de 10.4%, et la prévalence des sifflements (actuels) était de 15.4% [2]. Dans une enquête française

réalisée en 2006, incluant des enfants et des adultes, la prévalence de l'asthme vie était de 10.2%, et la prévalence de l'asthme actuel était de 6.6% [63].

La prévalence de l'asthme a augmenté dans le monde depuis la deuxième moitié du vingtième siècle [10]. Aujourd'hui, elle continue d'augmenter dans des pays avec une faible prévalence à l'origine, alors qu'elle se stabiliserait, voire diminuerait pour des pays avec une prévalence plus élevée [1, 10]. L'augmentation de prévalence observée depuis 50 ans ne peut être due à des changements génétiques dans les populations, et la recherche des causes environnementales, interagissant éventuellement avec des facteurs génétiques, s'est développée.

Facteurs de risque

Les facteurs de risque associés à l'asthme sont multiples, et peuvent avoir un rôle dans l'apparition de la maladie et/ou dans son évolution et son expression au cours du temps. Le rôle des infections virales dans l'enfance dans l'asthme a été décrit pour différents aspects [9]. D'une part, des infections par certains virus (en particulier le rhinovirus ou le virus syncytial) sont associées à l'apparition de sifflements puis d'asthme dans l'enfance [34], mais leur rôle en tant que déterminant causal ou facteur déclenchant est débattu [35]. Il a récemment été suggéré qu'une interaction entre allergènes et virus pourrait être à l'origine de réponses immunologiques de type Th2 [34]. Les infections sont également associées à des exacerbations de l'asthme [9]. D'autre part, un rôle protecteur des contacts avec des agents infectieux dans l'apparition de la maladie a été suggéré en lien avec l'hypothèse hygiéniste : des études ont montré qu'un grand nombre de grands frères/sœurs ou un mode de garde collectif, favorisant les infections, pouvaient diminuer le risque d'asthme [35]. Grandir dans un environnement microbien diversifié, comme dans des fermes ou en présence d'animaux domestiques est associé à un risque plus faible de maladies allergiques, dont l'asthme (en particuliers les phénotypes d'asthme allergique) [35].

Parmi les expositions environnementales liées à l'asthme, les expositions à des aéro-allergènes jouent un rôle majeur, à la fois dans des environnements clos (intérieur des maisons : acariens, blattes, animaux domestiques) et à l'extérieur (pollens). Un rôle de la pollution atmosphérique (pics de pollution) dans les manifestations aiguës de la maladie (crises, exacerbation des symptômes, hospitalisations,...) a été démontré [64]. Les expositions chroniques à la pollution atmosphérique auraient également un rôle dans le contrôle de l'asthme [65], et dans l'apparition de la maladie, mais cette relation a été plus souvent étudiée chez des enfants que chez des adultes [64, 66]. L'asthme est

associé à des facteurs liés au style de vie, comme les facteurs nutritionnels (alimentation, activité physique, obésité) [67, 68]. Des études suggèrent que l'asthme lié à l'obésité représenterait un phénotype d'asthme particulier [4, 69]. Des facteurs psycho-sociaux comme le stress [70] ou le stress parental [9] seraient également associés à l'asthme et son expression. Le tabagisme maternel, ou l'exposition au tabagisme passif augmente le risque d'asthme chez les enfants [71, 72]. Le rôle du tabagisme actif ou passif chez les adultes dans l'apparition de l'asthme est débattu mais des études récentes ont montré des associations entre le tabagisme actif et l'incidence de l'asthme [71, 73]. De plus, chez des sujets asthmatiques, le tabagisme était associé à la sévérité de l'asthme, à un moins bon contrôle de la maladie, ainsi qu'à un déclin de la fonction ventilatoire dans plusieurs études [71, 73]. Enfin, l'asthme peut résulter d'expositions professionnelles, ce qui sera détaillé par la suite.

L'asthme a également une composante génétique : plus de 150 gènes ont été identifiés comme associés à l'asthme ou à des traits cliniques similaires [8]. Les études pan-génomiques ont trouvé des associations plausibles biologiquement du point de vue de la physiopathologie de l'asthme [46, 74]. Ces études ont également mis en avant l'hétérogénéité de la maladie : des associations avec différents loci étaient par exemple observées selon l'âge de début de l'asthme [74, 75]. Cependant, l'identification de loci associés à la maladie un à un ne permet de comprendre qu'une faible partie de la composante génétique de l'asthme [8], et la recherche s'oriente vers l'étude d'interactions gène x gène ou gène x environnement, et la compréhension de mécanismes épigénétiques modulant l'expression des gènes [8, 46]. Récemment, une étude a construit des scores de prédiction à partir des SNPs (« single nucleotide polymorphism ») les plus fortement associés à l'asthme (en testant l'inclusion d'un nombre croissant de SNPs) [76]. Ces scores étaient construits afin de déterminer les associations de combinaisons de variants génétiques avec des phénotypes précis d'asthme et de sifflements dans l'enfance. Cette démarche s'inscrit dans la recherche de caractérisation d'endotypes pour l'asthme [4].

Différences liées au sexe ou au genre

La prévalence, l'incidence, et les exacerbations de l'asthme sont plus élevées chez les garçons que chez les filles avant la puberté, mais plus élevées chez les femmes que chez les hommes ensuite [7, 32]. A l'âge adulte, la différence de prévalence entre hommes et femmes est particulièrement marquée après 35 ans, et augmente avec l'âge [37]. De manière générale, les hommes ont plus souvent un asthme allergique que les femmes [32, 37]. Dans l'étude longitudinale européenne

ECHRS, chez des adultes qui ont été suivis 8 à 10 ans après une enquête initiale, l'incidence de l'asthme allergique était similaire chez les hommes et chez les femmes, alors que l'incidence de l'asthme non allergique était environ trois fois plus importante chez les femmes [37]. Des études ont suggéré qu'à l'âge adulte, les femmes pourraient avoir un asthme plus sévère et moins bien contrôlé que les hommes [77, 78]. Ces différences peuvent être liées à des caractéristiques liées au sexe (déterminants biologiques) ou au genre (déterminants socioculturels ou environnementaux). La taille et la structure des poumons [32], les caractéristiques immunologiques, et les facteurs hormonaux [77-79] peuvent être des déterminants biologiques des différences observées entre hommes et femmes. Les événements impliquant des changements hormonaux sont liés aux réactions allergiques chez les femmes [77, 79], et au niveau d'éosinophiles et à l'allergie chez les femmes asthmatiques [78]. Les déterminants de l'asthme liés au genre peuvent être des expositions professionnelles [80], domestiques [81] ou environnementales, ou des facteurs de risques liés au comportement comme le tabagisme, ou l'alimentation [32]. De plus, des caractéristiques biologiques pourraient impliquer une plus grande sensibilité à certaines expositions [37]. Enfin, une partie des différences pourraient être liées à une perception et une déclaration différente des symptômes respiratoires entre hommes et femmes [32]. Ainsi, il a été recommandé que les différences possibles entre hommes et femmes soient non seulement prises en compte, mais également replacées au centre des recherches sur les facteurs de risque de l'asthme [32, 82].

Asthme et expositions professionnelles

Des relations entre l'exercice de certains métiers et l'apparition ou l'aggravation de l'asthme ont été décrites depuis plusieurs siècles [83]. L'asthme professionnel n'a cependant été reconnu comme une entité clinique que dans la deuxième moitié du 20^{ème} siècle, avec le développement de méthodes de diagnostic permettant l'identification des agents en cause [83]. L'asthme est aujourd'hui la maladie professionnelle respiratoire la plus fréquente dans le monde [11]. A partir d'études en population, il a été estimé que 10-15% des asthmes débutant à l'âge adulte seraient attribuables à des expositions professionnelles [84]. De plus, plus de 20% des adultes avec un asthme connaîtraient des exacerbations de la maladie sur leur lieu de travail [16].

En France, d'après les données de l'ONAP (Observatoire National des Asthmes Professionnels), l'incidence annuelle moyenne de l'asthme professionnel est de 24 cas par million de travailleurs, et

9% des asthmes ont une cause d'origine professionnelle [85]. Cependant, seulement 200 à 300 cas d'asthme professionnel sont indemnisés chaque année, évoquant une sous-déclaration de l'asthme comme maladie professionnelle [86]. Cette sous-déclaration peut être liée à une réticence des travailleurs à entreprendre des démarches administratives (complexité des démarches, peur de perdre son emploi, réparation jugée inadéquate,...) [85, 87], ou à une sous-reconnaissance par les médecins de l'asthme professionnel [87, 88].

Définitions

Les expositions professionnelles peuvent jouer un rôle dans l'apparition de l'asthme comme dans l'évolution de la maladie au cours du temps (figure 2). Le terme « **asthme professionnel** » désigne en général l'asthme *causé* par une exposition professionnelle. L'asthme professionnel est défini plus formellement comme « un type d'asthme dû à des causes et conditions attribuables à un environnement de travail particulier, et non à des stimuli présents en dehors du lieu de travail » [12, 15]. Jusqu'ici, la recherche s'est largement concentrée sur ce premier aspect de l'asthme lié au travail. L'influence de l'environnement de travail sur l'expression clinique et l'évolution de la maladie, dans les cas où l'asthme est préexistant, est moins bien connue, mais reçoit un intérêt grandissant depuis quelques années [16, 89-91]. L'« **asthme exacerbé par le travail** » désigne une détérioration due aux conditions de travail d'un asthme préexistant, quelles que soient la fréquence ou la durée de cette détérioration, et qu'il y ait ou non des changements permanents dans la sévérité de la maladie [16]. La distinction entre asthme professionnel et asthme exacerbé par le travail a des implications en termes de stratégies de traitement et de décisions médico-légales [92].

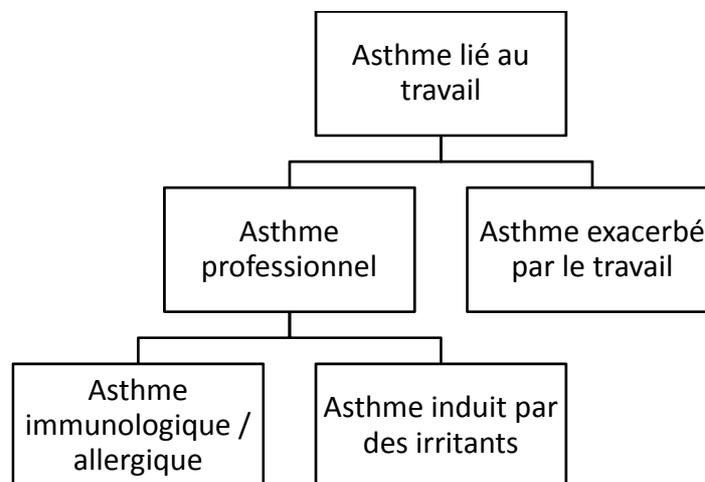


Figure 2. Les différents types d'asthme lié au travail. Adapté de Tarlo et al. [17].

Agents en cause et mécanismes physiopathologiques

Asthme causé par des expositions professionnelles

Les mécanismes physiopathologiques de l'asthme professionnel dépendent du type d'agent en cause, et restent mal connus dans certains cas. Deux grands types d'asthme professionnel ont été décrits, concernant des mécanismes et des types d'agents différents. Maestrelli et al. [12] et Malo et al. [15] ont récemment fait l'état des connaissances actuelles concernant les mécanismes physiopathologiques et les agents pouvant causer un asthme professionnel.

L'asthme professionnel dit *immunologique* [12] ou *allergique* [15] est le plus fréquent. Il apparaît après une période de latence suivant la première exposition, correspondant au temps nécessaire à l'acquisition d'une sensibilisation immunologique à l'agent en cause. Ce type d'asthme est causé par des agents sensibilisants, qui sont classés selon leur poids moléculaire (tableau 1). Les agents de haut poids moléculaire sont souvent des protéines d'origine animale ou végétales (farine, protéines animales, latex, enzymes...).

Tableau 1. Principaux asthmes professionnels non IgE-dépendants et IgE-dépendants. Adapté de Maestrelli et al. [12]

Agent	Poids moléculaire	Mécanisme physiopathologique	
		IgE-dépendant	Non IgE-dépendant
Polyisocyanates	Petit	+	+
Acides anhydrides	Petit	+	
Allergènes d'animaux de laboratoires	Haut	+	
Latex	Haut	+	
Acide plicatique	Petit	+	+
Autres poussières de bois	Petit	+	+
Farine	Haut	+	
Sels de platine	Petit	+	
Enzymes	Haut	+	
Produits de nettoyage	Petit		+

Les agents de petit poids moléculaire sont souvent des produits chimiques (di-isocyanates, anhydrides, produits de nettoyage, produits pharmaceutiques) ou des métaux (sels de platine, aluminium,...) [15]. L'acide plicatique contenu dans certaines poussières de bois (cèdre rouge) est également un agent de petit poids moléculaire pouvant causer un asthme [93]. Les agents de haut poids moléculaire agissent selon le mécanisme bien connu des allergènes respiratoires, et induisent

une réponse immunologique *IgE-dépendante*. La reconnaissance de l'allergène par les IgE spécifiques à la surface des mastocytes, des basophiles, et éventuellement des macrophages, des cellules dendritiques, des éosinophiles et des plaquettes, donne lieu à une cascade d'évènements entraînant une réponse inflammatoire dans la muqueuse et la sous-muqueuse bronchique [12, 94]. Pour la plupart des agents de petit poids moléculaire, le mécanisme immunologique précis n'est pas bien connu, et ne serait pas IgE-dépendant. Pour une minorité d'agents de petit poids moléculaire (par exemple les sels de platine), une réaction immunologique avec présence d'IgE spécifiques a été décrite [95]. Ces agents ne forment pas à eux seuls des antigènes complets, mais s'associent à des protéines humaines présentes dans la muqueuse des voies respiratoires pour former un complexe haptène-porteur pouvant induire des réactions immunologiques non IgE-dépendantes ou IgE-dépendantes [95, 96]. Les caractéristiques cliniques de l'asthme immunologique causé par des mécanismes IgE-dépendant ou non IgE-dépendant sont similaires, avec un processus inflammatoire caractérisé par la présence, entre autres, d'éosinophiles et/ou de neutrophiles [95]. Il est possible que pour les agents de petit poids moléculaire, la réponse immunitaire soit de type Th2 [12], ou de type mixte Th1/Th2 [95]. Dans la pratique clinique, le diagnostic d'un asthme professionnel allergique et l'identification de l'agent causal peuvent être facilités par des tests de provocation spécifiques [94, 97, 98].

L'asthme professionnel dit ***non immunologique*** ou ***non allergique*** (~10% des asthmes professionnels [92]) est lié à l'exposition à des irritants. Les irritants sont des agents dont l'effet ne dépend pas d'une sensibilisation spécifique préalable [96]. L'asthme induit par des irritants a tout d'abord été décrit par Brooks en 1985 [99] comme le « syndrome d'irritation aiguë des bronches » [100] (« reactive airway dysfunction syndrome »). Ce type d'asthme est classiquement décrit comme étant causé *par une seule exposition à haute concentration* (« accident d'inhalation ») à des irritants. Suite à cette exposition massive, et sans temps de latence, des symptômes cliniquement similaires à l'asthme (toux, sifflements et dyspnée) apparaissent, avec une hyper-réactivité bronchique [100]. Parmi les agents les plus souvent rapportés comme la cause de ce type d'asthme dans le cadre professionnel, on trouve des produits chimiques divers, les produits de nettoyage, le chlore, les solvants, ou les fumées de pot d'échappement [92]. Potentiellement tout agent présent à haute concentration sous forme de vapeur ou d'aérosol pourrait avoir un rôle irritant [15]. Par exemple, le formaldéhyde (utilisé comme produit de désinfection) ou l'anhydride trimellitique (utilisé dans

l'industrie comme agent plastifiant ou durcisseur) ont été décrits comme des sensibilisants (de petit poids moléculaire) à faible concentration, et comme irritants à des plus hautes concentrations [13, 101, 102].

Plus récemment, il a été suggéré que des *expositions répétées à des faibles doses d'irritants* pouvaient également induire un asthme, et qu'il existerait donc un asthme induit par des irritants avec un temps de latence [92, 103-106]. Un parallèle pourrait être fait avec la dermatite professionnelle [105, 106], qui peut être due à des allergènes ou à des irritants, avec un temps de latence dans les deux cas [107].

Les mécanismes physiopathologiques de l'asthme induit par des irritants sont très mal connus [100]. Les irritants pourraient altérer la perméabilité de la muqueuse bronchique, qui perdrait ses propriétés protectrices [12, 95]. L'altération de l'épithélium bronchique pourrait entraîner une exposition des terminaisons nerveuses, et induire la libération de médiateurs de l'inflammation (inflammation neurogène) [12, 108]. Il n'est pas encore bien déterminé si les irritants auraient un effet seuls, ou uniquement en association à une exposition à des allergènes, ou chez des individus déjà atopiques [92, 103, 105, 109, 110]. Plusieurs hypothèses ont été formulées [95, 96, 103, 105]: les dommages causés par les irritants pourraient faciliter le passage de la barrière épithéliale par les allergènes et favoriser la réponse allergique (un effet adjuvant a été suggéré pour le formaldéhyde [109] et pour les composés d'ammonium quaternaire [110, 111]); inversement, des individus avec une sensibilisation allergique préalable pourraient engendrer une réponse exagérée à l'exposition aux irritants. Ce type d'hypothèses a également été fait dans des études de l'effet sur l'asthme de certains polluants atmosphériques (fumées de diesel, ozone, NO₂), dans lesquelles le rôle de l'atopie, ou d'interactions entre expositions à des irritants et à des allergènes est discuté [66, 72]. Pour l'asthme professionnel induit par les irritants, les tests de provocation spécifiques ont rarement une valeur diagnostique [17, 94].

Asthme exacerbé par des expositions professionnelles

Comme pour l'asthme professionnel, de nombreux agents peuvent causer des exacerbations de l'asthme au travail. Les agents et les mécanismes physiopathologiques de l'asthme exacerbé par le travail sont moins bien connus que ceux de l'asthme professionnel. Les métiers dans lesquels sont fréquemment observés des cas d'asthme exacerbé par le travail sont souvent différents des métiers

typiquement associés à l'asthme professionnel [16]. Les irritants pourraient être plus souvent en cause que les allergènes, mais le rôle de ces deux types d'agent a été suggéré. D'autres expositions, comme le stress émotionnel, la température ou l'effort physique pourraient jouer un rôle. Les mécanismes liés aux exacerbations de l'asthme en général ont été moins étudiés que les mécanismes d'apparition de l'asthme. Dans le cas des exacerbations de l'asthme liées à des conditions de travail, il est possible que des expositions faibles à de multiples irritants, ou à des expositions mixtes allergènes/irritants soient en cause [16].

Conséquences cliniques et socio-économiques

L'asthme lié au travail a des conséquences cliniques et socio-économiques importantes. Dans l'étude française EGEA, les expositions professionnelles à des asthmogènes étaient associées à un asthme sévère [112]. L'asthme professionnel a des conséquences cliniques à long terme [19], et peut devenir une condition chronique nécessitant une prise en charge médicale prolongée [113, 114]. L'évitement de l'agent causal permet de limiter les conséquences de la maladie, mais malgré cela, les symptômes, l'inflammation et l'hyperréactivité bronchique persistent chez une majorité de sujets [114-116]. Une détérioration de l'asthme est observée chez les travailleurs qui restent exposés [17]. Plus le retrait de l'exposition intervient tôt chez les travailleurs avec des symptômes, meilleur est le pronostic à long terme [117]. L'asthme professionnel induit par des irritants aurait des conséquences cliniques à long terme au moins aussi mauvaises que l'asthme induit par des sensibilisants [92, 118]. De plus, les traitements habituels auraient une efficacité moindre pour l'asthme lié aux irritants [92]. Au-delà des conséquences cliniques individuelles, une étude récente suggère que les expositions professionnelles paternelle ou maternelle à des asthmogènes pourraient causer un asthme chez l'enfant [119], avec la possibilité que les parents transportent des allergènes professionnels sur leurs vêtements jusqu'à leur domicile.

L'asthme professionnel comme l'asthme exacerbé par le travail ont également d'importantes conséquences économiques (perte de revenu, chômage) et psycho-sociales (détresse psychologique, trouble de l'humeur et anxiété) [18, 120, 121]. La qualité de vie liée à la santé serait moins bonne chez des patients avec un asthme lié au travail, même après retrait de l'exposition, que chez des patients avec un asthme sans origine professionnelle [18, 120]. L'évitement complet de l'exposition à l'agent causal est en général nécessaire pour l'amélioration des conditions de santé, même avec un

traitement [17, 24, 122]. Cela implique généralement des conséquences financières importantes [18], en particulier chez ceux qui ont dû changer d'employeur. Ainsi, la prise en charge de l'asthme lié au travail est considérée comme complexe dans la pratique clinique [21, 22, 24].

B - ASTHME ET EXPOSITIONS AUX PRODUITS DE NETTOYAGE

Cette partie fait l'objet d'un article (revue de la littérature) accepté pour publication dans la revue Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement.

Les professions médicales et paramédicales ont été au centre de plusieurs études sur les maladies respiratoires et allergiques depuis le début des années 1990, initialement en lien à un risque élevé d'allergie et d'asthme dû à l'exposition au latex [123]. A la fin des années 1980, l'utilisation de gants en latex à usage unique a fortement augmenté [124, 125]. Ces gants contenaient souvent une poudre facilitant leur mise en place. Cette poudre n'est pas elle-même un allergène, mais favorise l'inhalation des protéines allergènes de latex en jouant le rôle de vecteur de ces protéines [125]. Ainsi, la prévalence des allergies respiratoires au latex a fortement augmenté dans les années 1990, en particulier chez les professionnels de santé [126, 127]. Depuis le début des années 2000, des politiques de prévention ont été mises en place (dans divers pays, y compris en France), recommandant l'usage de gants en latex seulement si nécessaire, promouvant les gants à faible teneur en protéines de latex, et limitant l'utilisation de gants poudrés [125, 128]. Ces politiques se sont traduites par une baisse de l'utilisation des gants en latex poudrés, et des cas d'asthme lié au latex depuis le début des années 2000 [125, 127]. En parallèle, le potentiel asthmogène de nombreuses expositions présentes dans les professions de santé a été soulevé [15, 91, 123], avec en particulier un rôle des produits de désinfection ou de nettoyage. Les personnels médicaux et paramédicaux pourraient être particulièrement exposés aux produits de nettoyage, notamment en milieu hospitalier, avec une augmentation des tâches de nettoyage et de désinfection dans le cadre de la prévention contre les infections nosocomiales [129, 130].

L'exposition aux produits de nettoyage est fréquente, dans des milieux professionnels variés et dans le cadre domestique. Depuis une dizaine d'années, le rôle de ces produits dans l'asthme a été de plus en plus étudié. Un lien entre produits de nettoyage et asthme a été observé dans plusieurs secteurs d'activité, y compris le secteur de la santé [25, 26]. Les produits de nettoyage sont composés de nombreux agents chimiques, pouvant être des irritants ou des sensibilisants. De plus, les tâches de nettoyage sont souvent associées à des expositions à d'autres nuisances potentiellement

asthmogènes : le latex, les poussières, les acariens, les moisissures [25, 131]. Dans ce chapitre, après une brève présentation des produits de nettoyage et de désinfection ayant potentiellement un effet sur la santé respiratoire, les travaux portant sur le lien entre produits de nettoyage et asthme seront détaillés.

Types de produits et mécanismes physiopathologiques

Le terme « produit de nettoyage » inclut parfois, en plus des produits utilisés pour nettoyer les surfaces, les produits utilisés pour désinfecter (c'est-à-dire permettant d'éliminer les microbes) des surfaces ou des instruments. Les produits de nettoyage et de désinfection contiennent de très nombreuses substances chimiques, utilisées à des fins multiples, comme faciliter le retrait et empêcher la redéposition de la saleté et des poussières, désinfecter, détartrer, dégraisser, et également maintenir une apparence agréable, faire briller des surfaces, ou parfumer [132, 133].

Les produits de désinfection sont des produits très réactifs, et ont un potentiel irritant et/ou sensibilisant [132]. Les produits utilisés pour la désinfection dans les établissements de soins sont souvent les composés d'ammonium quaternaire, le glutaraldéhyde, le formaldéhyde, la chlorhexidine, et la chloramine-T. L'oxyde d'éthylène est également utilisé pour la stérilisation à froid d'instruments ou de matériel médico-chirurgical [124]. Tous ces produits pourraient causer de l'asthme, avec des mécanismes encore mal connus. Les composés d'ammonium quaternaire et le formaldéhyde pourraient agir comme des irritants ou des sensibilisants, selon le niveau d'exposition (concentration du produit) [101, 132], ou avoir un effet adjuvant [109-111]. La chloramine-T serait un sensibilisant [132].

L'eau de javel, l'ammoniac et les composés d'ammonium quaternaire sont des produits chimiques souvent retrouvés dans la composition des produits de nettoyage [132]. L'utilisation d'eau de javel dans le cadre du ménage domestique varie de façon importante selon les pays : dans l'étude ECRHS, 17% des sujets déclaraient utiliser de l'eau de javel en Suisse, alors qu'ils étaient 83% en France et 92% en Espagne [134]. Le mélange de produits, comme l'eau de javel avec des produits acides ou de l'ammoniac, peut engendrer la libération de vapeurs de chlore ou de chloramines et des accidents d'inhalation liés à la présence d'irritants en forte concentration [133]. L'eau de javel et l'ammoniac sont aussi des irritants quand ils sont utilisés seuls [132, 135]. L'utilisation d'eau de javel peut par exemple engendrer la libération de chloramines par réaction avec la matière organique présente sur les surfaces à nettoyer [134, 136]. Les autres produits de nettoyage incluent les acides, utilisés

comme détartrants, et les solvants comme l'alcool ou l'éther de glycol, utilisés pour dissoudre les substances grasses, qui pourraient également avoir des propriétés irritantes. Des enzymes introduites depuis une vingtaine d'années dans les produits détergents (notamment utilisés en milieu hospitalier pour nettoyer les instruments médicaux) ont été décrites comme la cause de cas d'asthme professionnel [137, 138]. Dans les années 1960, l'introduction d'enzymes dans des lessives en poudre (pour augmenter leur efficacité) avait déjà été reconnue comme pouvant causer de l'asthme, avec des mécanismes IgE-dépendant [138]. Un potentiel sensibilisant a été décrit pour des composés de cires utilisées pour lustre les surfaces [132, 133], et pour les parfums, présents dans de nombreux produits de nettoyage, et contenant des terpènes comme le limonène [132, 139].

Les produits de nettoyage peuvent causer des affections respiratoires autres que l'asthme, bien que présentant des symptômes similaires (sifflements, dyspnée, ou toux), comme le syndrome de dysfonction des cordes vocales, la bronchite éosinophilique, ou une hyperréactivité sensorielle liée aux odeurs chimiques [97, 140].

L'exposition à ces produits par voie respiratoire peut être due à l'évaporation de composés volatils au moment de l'application du produit [133]. L'utilisation de produits sous forme pulvérisée (sprays) facilite l'inhalation d'agents volatils et non volatils [129]. En dehors de la méthode d'application du produit, les niveaux d'exposition par inhalation varient en fonction des produits utilisés (propriétés de volatilité des produits, niveau de dilution des produits), du nombre de différents produits appliqués dans un même espace, et des caractéristiques du lieu de nettoyage (aération, volume). L'exposition serait par exemple faible pour les tâches de nettoyage des sols (pas d'utilisation de sprays, produits assez dilués et contenant peu de composés organiques volatils) et forte pour des tâches de nettoyage de salles de bain, impliquant une application successive de nombreux produits, souvent sous forme de spray et dans des environnements de petit volume [129]. Des mesures quantitatives des composés organiques volatils générés durant des tâches de nettoyage habituelles ont montré une présence des particules dans l'air jusqu'à 20 minutes après la fin de la réalisation de la tâche [141].

Exposition aux produits de nettoyage : un risque émergent dans l'asthme

Etudes de cas

Les cas d'asthme causé par une exposition à un produit de nettoyage rapportés dans la littérature ont été synthétisés par Quirce et al. [132] et Jaakkola et al. [25]. Plusieurs études ont rapporté des cas d'asthme professionnel causé par des composés d'ammonium quaternaire, confirmés par des tests de provocation bronchique spécifiques [142-145]. Des chloramines, libérées par la réaction entre l'eau de javel utilisée pour désinfecter l'eau des piscines et la matière organique (sueur, urine) présente dans l'eau, ont été identifiées comme la cause d'asthme professionnel chez trois employés de piscine [136]. Des tests de provocation positifs pour une exposition par inhalation à de l'eau de javel ont par ailleurs été décrits chez des sujets avec une hyperréactivité bronchique [146], et chez des employés de ménage, même pour des concentrations relativement faibles [135]. Des cas d'asthme professionnels ont également été décrits en lien à une exposition à la chloramine T, à de l'ammoniac ou à de l'acide chlorhydrique [132]. Plus récemment, des études ont rapporté des cas d'asthme/rhinite professionnels ou d'asthme lié au travail causé par des enzymes contenues dans des détergents chez des personnels du secteur médical chargés du nettoyage d'instruments médicaux [137], ou par l'acide éthylène diamine tétraacétique (EDTA) contenu dans les détergents/désinfectants utilisés sous forme d'aérosols chez des personnels de santé ou de ménage [147]. Mäkelä et al. [131] ont rapporté une série de vingt cas de femmes personnels de ménage avec un asthme professionnel. Les produits de nettoyage en cause étaient le plus souvent des détergents, mais les moisissures étaient la cause de l'asthme dans environ la moitié des cas.

Données de surveillance ou de registre

Des études de surveillance de l'asthme au travail, ou basées sur des données de registre, menées dans les années 1990-2000, ont mis en évidence dans divers pays la place importante de l'asthme causé par des produits de nettoyage et de désinfection (tableau 2). Des secteurs d'activité variés étaient concernés, mais une attention plus particulière a été portée sur le secteur de la santé, les professions médicales et paramédicales étant fréquemment retrouvées parmi les professions sujettes à l'asthme lié au travail.

Les personnels de santé et/ou les personnels de ménage faisaient partie des professions à risque accru d'asthme dans des études en Finlande [148], aux Etats-Unis [149-152], au Canada [153], et en France [154].

Le secteur de la santé était souvent parmi les secteurs les plus représentés pour l'asthme lié au travail. Il représentait 16% des cas d'asthme lié au travail aux Etats-Unis [150] (premier secteur professionnel à risque dans 3 des 4 états inclus dans l'étude) et 12% des cas d'asthme professionnel en France [154] (deuxième secteur d'activité à risque après les boulangers). Une majorité de cas d'asthme lié au travail dans le secteur de la santé concernait des professions en milieu hospitalier [150], d'infirmier [150, 153], mais également d'aides-soignants et de personnel de ménage [153]. Dans plusieurs études, les produits de nettoyage (agents spécifiques souvent non précisés) ou de désinfection (glutaraldéhyde, formaldéhyde, ammoniums quaternaires) représentaient les agents les plus fréquemment en cause, devant ou au même titre que le latex [150, 153, 155, 156].

Par ailleurs, les personnels de ménage représentaient 4% des cas d'asthme professionnel (sixième métier à risque) en France [154]. Des systèmes de surveillance ont identifié les produits de nettoyage comme en cause dans 12% des cas d'asthme lié au travail aux Etats-Unis [151], et 9% des cas d'asthme professionnel en Catalogne [157]. Dans une étude américaine [150], les produits spécifiques en cause étaient dans la majorité des cas classés en « produit de nettoyage ou désinfectant non spécifié ». Parmi les produits spécifiés, l'eau de javel, les acides/bases/oxydants, l'ammoniac, et le mélange d'eau de javel et d'ammoniac sont les plus souvent rapportés [151].

En France, alors qu'il a été suggéré que le nombre de cas d'asthme lié au travail serait globalement en baisse sur la période 2001-2009, les cas associés à une exposition aux produits de nettoyage augmentaient de façon non significative, et une augmentation significative était observée pour les composés d'ammonium quaternaire [155]. Ces données reposent sur le Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P), établi en 2001, comprenant 32 centres de médecine professionnelle. Au sein de ce réseau, le signalement des cas est systématique et obligatoire. Cette augmentation était observée en particulier chez les personnels soignants, chez qui par ailleurs les cas associés au latex et aux aldéhydes étaient en baisse.

Les données de surveillance incluent souvent seulement les cas d'asthme professionnel [154-157], mais parfois aussi les cas d'asthme exacerbé par le travail [149-153]. D'après les données du système de surveillance américain SENSOR, parmi les cas d'asthme lié au travail causé par une exposition à un

produit de nettoyage, 80% étaient des cas d'asthme professionnel [151]. Parmi les cas d'asthme lié au travail chez les personnels hospitaliers [150], 23% des cas d'asthme lié au travail étaient des cas d'asthme aggravé par le travail (vs. 18% dans les autres secteurs professionnels). Au Canada [153], les personnels soignants représentaient 5% des demandes d'indemnisations pour asthme professionnel et 18% des demandes d'indemnisation pour asthme exacerbé par le travail.

Enfin, ces études montrent que les femmes sont plus concernées par l'asthme lié à l'exposition aux produits de nettoyage que les hommes : d'après les données SENSOR, parmi les cas d'asthme liés au travail causé par un produit de nettoyage, 75% étaient des femmes [151], et parmi les cas d'asthme liés au travail chez des personnes de santé, 93% étaient des femmes [150]. Ce même chiffre (93% de femmes) était observé pour les demandes d'indemnisation pour asthme lié au travail chez les personnels de santé dans une étude Canadienne [153]. Dans une population représentative de la population américaine générale pour la période 2001-2004, les femmes représentaient 79% des travailleurs dans le secteur de la santé [158].

Les études de surveillance ont donc mis en avant la place importante de l'exposition aux produits de nettoyage dans l'asthme lié au travail, en particulier chez les personnels de santé. Ce type d'étude présente cependant des limites : le caractère volontaire et non obligatoire des signalements dans la plupart des systèmes de surveillance implique une probable sous-estimation des taux d'incidence [85, 154]. Les variations entre les pays peuvent être dues à des différences dans la qualité / l'efficacité des systèmes de reconnaissance et de compensation des maladies professionnelles [11], ce qui génère des biais. Ces études fournissent par ailleurs une information limitée, et éventuellement biaisée sur les agents en cause [85]. Par exemple, il est possible que la place de plus en plus importante du lien entre asthme et certains produits de nettoyage dans la littérature scientifique ait en partie influencé le diagnostic des médecins concernant le type d'agent en cause [147].

Tableau 2. Données de surveillance sur l'asthme lié au travail et l'exposition aux produits de nettoyage				
Références	Type de données	Phénotypes	Exposition	Résultats
Karjalainen et al., 2001 [148]	Finlande, 1986-1998 Combinaison de données de registre (remboursements de traitements pour asthme) / données de recensement	Asthme débutant à l'âge adulte et persistant	Professions	Les personnels de santé et de ménage faisaient partie des professions à risque accru d'asthme débutant à l'âge adulte et persistant.
Reinisch et al., 2001 [152] ; Rosenman et al., 2003 [151] ; Pechter et al., 2005 [150] ; Mazurek et al., 2008 [149]	Etats-Unis, 1993-2000 4 états : Massachussets, New Jersey, Michigan, Californie Système de surveillance SENSOR (Sentinel Event Notification Systems for Occupational Risks)	Cas d'asthme lié au travail	Professions, agents en cause	<ul style="list-style-type: none"> • Données de Californie 1993-1996 [152] : les gardiens d'immeuble / personnels de ménage était la profession avec le taux le plus élevé d'asthme lié au travail • 4 états 1993- 1997 [151] : cas d'asthme ayant pour cause une exposition à un produit de nettoyage (12%). Il s'agissait le plus souvent de femmes (75%), d'asthme professionnel (80%), d'expositions ayant lieu dans le secteur médical (39%) et dans les professions de personnels de ménage (22%) ou infirmiers ou aides-soignants (20%). • 4 états 1993-1997 [150]: cas d'asthme chez les personnels de santé (16%, 1^{er} secteur à risque dans 3 des 4 états). Il s'agissait en très large majorité de femmes (93%). La plupart des cas (63%) travaillaient dans des hôpitaux, et la profession la plus représentée était les infirmiers (40%). Les produits de nettoyage étaient l'agent en cause le plus fréquemment décrit (24% des cas), et par ailleurs, le glutaraldéhyde et le formaldéhyde (produits de désinfection) étaient en cause dans respectivement 9% et 5% des cas. En comparaison aux autres cas d'asthme lié au travail, les cas chez les personnels hospitaliers étaient plus souvent des cas d'asthme aggravé par le travail (23% vs 18%). • 4 états, 1993-2000 [149] : cas d'asthme dans le secteur éducatif (9%). Les produits de nettoyage étaient la 4^{ème} cause (8% des cas).
Kopferschmitt-Kubler et al., 2002 [154]	France, 1997 Système de surveillance ONAP (Observatoire National des Asthmes Professionnels)	Cas d'asthme professionnel	Professions	Personnels soignants (12% des cas) en deuxième position après les boulangers (24%). Les personnels de ménage représentaient 4% des cas (sixième position).

Références	Type de données	Phénotypes	Exposition	Résultats
McDonald et al., 2005 [156]	Royaume-Uni, 1992-2001 Système de surveillance SWORD (Surveillance of Work-Related and Occupational Respiratory Diseases)	Cas d'asthme professionnel	Agent en cause, type de métier	Personnels soignants fréquemment concernés par l'asthme professionnel. Le glutaraldéhyde était identifié comme agent en cause aussi souvent que le latex.
Orriols et al., 2005 [157]	Espagne (Catalogne), 2002 Système de surveillance	Nouveaux cas de maladies professionnelles respiratoire	Agent en cause, type de métier	Les produits de nettoyage étaient à la 3 ^{ème} place des agents les plus fréquemment en cause dans l'asthme professionnel (9%), et à la 2 ^{ème} place pour les accidents d'inhalation (22%).
Liss et al., 2011 [153]	Canada (Ontario), 1998-2002 Données de surveillance	Demandes d'indemnisation liées à un asthme professionnel ou un asthme exacerbé par le travail	Agent en cause, type de métier	Personnels de santé : 5% et 18% des demandes d'indemnisation pour asthme professionnel et asthme exacerbé par le travail respectivement. Ces demandes concernaient en large majorité des femmes (93%), et la profession la plus représentée était les infirmiers (30%). Les aides-soignants et les personnels de ménage représentaient respectivement 9% et 6% des demandes. Pour l'asthme exacerbé par le travail, l'agent en cause était le plus souvent un produit de nettoyage (20%).
Paris et al., 2012 [155]	France, 2001-2009 Système de surveillance RNV3P (Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles), avec signalement des cas systématique	Cas d'asthme lié au travail	Agent en cause, type de métier	De manière générale, le nombre de cas avait tendance à baisser entre 2001 et 2009, mais avec des variations selon les secteurs d'activité, et les agents en cause. Les cas associés aux produits de nettoyage augmentaient (ns). Augmentation significative pour les composés d'ammonium quaternaire, en particulier chez les personnels de santé (chez qui par ailleurs les cas associés au latex et aux aldéhydes étaient en baisse).

Etudes épidémiologiques

Dans des études épidémiologiques, des associations avec l'asthme ont été mises en évidence pour les professions de santé ou de ménage, ou l'exposition aux produits de nettoyage (tableau 3). La plupart de ces études sont transversales, et disposent d'informations limitées sur l'exposition aux produits spécifiques en cause.

Etudes sans information sur les produits spécifiques

Des risques accrus d'asthme (selon les études, asthme actuel ou asthme débutant à l'âge adulte) liés à des professions médicales ou paramédicales ont été observés dans des études américaines [158-160], en particulier chez les femmes [158, 160]. Un risque élevé d'asthme a aussi été rapporté chez les employés de ménage en général [159, 161], chez ceux travaillant dans des écoles [162] ou au domicile de particuliers [163].

Dans la vaste étude française PAARC (Pollution Atmosphérique et Affections Respiratoires Chroniques) [164], des associations ont été observées entre l'asthme et les métiers d'aide-soignant en institution, et l'exposition aux produits de nettoyage (estimée par une matrice emploi-exposition spécifique pour l'asthme, voir chapitre IV.1.C). L'enquête PAARC a été conduite en 1975, et donc avant l'augmentation de l'utilisation des gants en latex dans le secteur de la santé. L'association observée avec l'exposition aux produits de nettoyage n'était donc probablement pas due à une exposition simultanée au latex. L'exposition aux produits de nettoyage était par ailleurs souvent associée à l'exposition à des produits chimiques hautement réactifs. Une analyse prenant en compte l'exposition exclusive aux produits chimiques ne montrait pas d'associations significatives alors que l'association avec les produits de nettoyage persistait. Dans l'étude française EGEA (1991-1995), l'exposition aux produits de nettoyage estimée par la même matrice emploi-exposition était associée à l'asthme [165] et à l'asthme sévère débutant à l'âge adulte [112].

Dans les études citées précédemment, le caractère transversal et les définitions utilisées pour l'asthme permettaient difficilement de déterminer si les associations observées représentaient majoritairement de l'asthme professionnel ou correspondaient à un asthme exacerbé par le travail.

Une étude américaine transversale [123] chez les personnels de santé incluant des médecins (généralistes ou spécialistes de médecine du travail ou de pneumologie) et des infirmiers, a montré

un lien entre l'asthme « incident » (avec début de la maladie après avoir commencé à exercer ce métier) et l'exposition aux produits de nettoyage, estimée par une matrice emploi-exposition construite pour cette étude. Ces liens étaient observés pour les tâches de désinfection des instruments médicaux et de nettoyage de surfaces. Par la suite, dans cette étude, Arif et al. [166] ont montré que ce risque était particulièrement élevé chez les infirmiers (définition large incluant par exemple les aides-soignants).

Seule l'étude ECRHS, une large cohorte représentative de la population européenne, démarrée sur la période 1990-1995 et avec un suivi en 1998-2003, a permis une évaluation prospective du lien entre les métiers ou les expositions professionnelles et l'apparition de l'asthme [167]. L'apparition de l'asthme était associée au métier d'infirmier, et un risque accru mais non significatif était également observé pour les personnels de ménage ou de soin. L'apparition de l'asthme était aussi associée à l'exposition aux produits de nettoyage, estimée par la matrice emploi-exposition précédemment citée.

Une étude transversale dans la même population a montré un risque élevé d'exacerbations sévères de la maladie chez les infirmiers [90].

Etudes avec une information sur les produits spécifiques

Certaines études ont cherché à déterminer quels produits spécifiques étaient en cause dans la relation entre l'asthme et l'exposition aux produits de nettoyage. Toutes ces études ont utilisé des questionnaires pour estimer l'exposition à des produits de nettoyage spécifiques.

Certaines de ces études ont été conduites chez des personnels de ménage au Brésil et en Espagne [139, 140, 168, 169]. Dans l'étude brésilienne, chez des employés d'entreprises de nettoyage [168], la plupart des tâches et produits de nettoyage n'étaient pas associés à l'asthme et/ou la rhinite, mais des associations étaient observées pour l'usage de détergents chez les femmes, et d'ammoniac chez les hommes. Chez des employés de ménage à domicile en Espagne [169], l'asthme et/ou la bronchite chronique étaient associés à l'usage d'eau de javel, d'ammoniac, et de sprays dégraissants. Dans une étude de panel [140] incluant uniquement les sujets avec une histoire récente d'asthme ou de bronchite chronique, des exacerbations au travail des symptômes des voies respiratoires inférieures étaient associées à l'usage d'eau de javel et de sprays. Chez des employés de nettoyage [139], un risque accru d'asthme actuel était observé chez les personnels employés en hôpital. Concernant les

produits spécifiques, des associations significatives étaient observées avec le score de symptômes d'asthme (mais pas l'asthme actuel), pour l'acide chlorhydrique, l'ammoniac, et des produits généraux (dégraissants, produits à usages multiples, produits parfumés,...).

Des études ont porté spécifiquement sur l'exposition aux produits de nettoyage chez des personnels de santé. Dans une étude transversale des données européennes d'ECRHS II [170], l'exposition aux produits de nettoyage chez les infirmiers et autres personnels de santé a été étudiée en lien avec l'apparition de l'asthme. L'utilisation d'ammoniac et/ou d'eau de javel, et de produits sous forme de spray, était associée à l'incidence de l'asthme.

Chez des personnels de santé aux Etats-Unis [171], l'asthme professionnel était associé à l'exposition aux chloramines. Peu de sujets avaient un asthme professionnel, et un manque de puissance a pu empêcher de détecter certaines associations. L'asthme exacerbé par le travail était associé à l'utilisation d'eau de javel et de formaldéhyde. Les sujets avec des symptômes d'asthme sur le lieu de travail, s'améliorant en dehors du lieu de travail, mais dont l'asthme n'a jamais été diagnostiqué par un médecin étaient définis comme ayant des symptômes d'asthme liés au travail. Les symptômes d'asthme liés au travail étaient associés avec l'eau de javel, les produits de nettoyage abrasifs, les produits pour nettoyer les toilettes, les détergents, l'ammoniac, le glutaraldéhyde, les chloramines, et l'oxyde d'éthylène.

Enfin, deux études ont mis en évidence des liens entre l'exposition à des produits de nettoyage lors du ménage à domicile et l'asthme. Ces associations ont été observées essentiellement pour l'utilisation de produits sous forme de spray. Dans l'étude Européenne ECRHS, l'utilisation hebdomadaire de sprays à domicile était associée à l'incidence de l'asthme avec un effet dose-réponse [172]. Chez les femmes de l'étude EGEA, l'usage d'au moins deux types de sprays par semaine était associé à l'asthme actuel, au score de symptômes d'asthme, et à l'asthme peu ou pas contrôlé [173].

Etudes avec des informations sur les phénotypes d'asthme

Très peu d'études ont porté sur la caractérisation du lien entre produits de nettoyage et phénotypes d'asthme. Dans un sous-échantillon de la population ECRHS, Zock et al. [174] ont comparé les

caractéristiques cliniques et immunologiques d'employés de nettoyage avec celles de travailleurs non exposés à des astmogènes, ou exposés à des produits de haut ou de petit poids moléculaire (autres que des produits de nettoyage). Les résultats suggéraient des mécanismes non IgE-dépendant pour les produits de nettoyage. Une association plus forte avec l'asthme était observée chez les individus non atopiques pour les produits de nettoyage comme pour les produits de petit poids moléculaire. Parmi les asthmatiques, les employés de nettoyage et les travailleurs exposés aux produits de petit poids moléculaire étaient significativement moins souvent atopiques que des travailleurs non exposés. Dans une étude cas-témoin taiwanaise, Wang et al. [175] ont analysé les liens entre l'exposition professionnelle (estimée par matrice emploi-exposition) à des astmogènes, dont les produits de nettoyage industriels, et l'asthme atopique ou non atopique. L'exposition aux produits de nettoyage était plus fortement liée à l'asthme non atopique qu'à l'asthme atopique, en particulier pour l'asthme débutant à l'âge adulte.

Dans l'étude EGEA [173], chez les femmes, l'exposition domestique aux produits sous forme de spray était associée à un asthme plus sévère et avec un niveau élevé d'IgE, mais avec un asthme non éosinophilique.

Récemment, il a été montré chez des sujets âgés de plus de 50 ans de l'étude suisse SAPALDIA (Swiss study on Air Pollution And Lung Diseases in Adults) [176] que l'usage domestique de sprays et de produits parfumés pourrait être associé à une réduction dans la variabilité du rythme cardiaque, pouvant indiquer un risque accru de maladies cardio-vasculaires. Ces associations étaient plus fortes chez les individus présentant des troubles respiratoires obstructifs (asthme exclu).

Des pathologies de la peau ont également été décrites en lien avec l'utilisation de produits de nettoyage. Les employés de ménage pourraient avoir un risque accru d'irritations de la peau [177] et de dermatite des mains [178]. Les symptômes cutanés pourraient être associés à des symptômes d'asthme lié au travail chez les employés de ménage [177].

Tableau 3. Etudes épidémiologiques de la relation entre asthme et l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage				
Références	Type de données	Phénotypes	Expositions	Résultats
Kennedy et al., 2000 [165] Le Moual et al., 2005 [112]	France, 1991-1995 Etude transversale (EGEA)	Asthme vie, asthme sévère	Nuisances asthmogènes	<ul style="list-style-type: none"> • Association entre exposition aux produits de nettoyage et asthme [165] • Association entre exposition aux produits de nettoyage et asthme sévère débutant à l'âge adulte [112]
Zock et al., 2002 [174]	Europe, 1991-1995 Etude transversale (ECRHS I)	Asthme actuel, symptômes respiratoires, fonction ventilatoire, HRB, atopie	Professions, nuisances asthmogènes	Risque accru d'asthme chez les employés de ménage en comparaison à des employés de bureau. Parmi les sujets avec un asthme actuel, les employés de ménage étaient moins souvent atopiques que les employés de bureau.
Arif et al., 2003 [159]	Etats-Unis, 1988-1994 Etude transversale	Asthme lié au travail (vie) ou sifflements liés au travail (12 derniers mois)	Professions	Risque accru d'asthme et/ou de sifflements liés à des professions médicales ou paramédicales, et chez des employés de ménage
Jaakkola et al., 2003 [161]	Finlande, 1997-2000 Etude transversale	Asthme incident	Professions	Risque accru d'asthme chez des employés de ménage
Medina-Ramon et al., 2003 [163] Medina-Ramon et al., 2005 [169] Medina-Ramon et al., 2006 [140]	Espagne, 2000-2002 Etude transversale	Asthme actuel et/ou bronchite chronique	Professions, Produits de nettoyage spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> • Risque accru d'asthme chez des femmes employées comme personnel de ménage à domicile en comparaison avec des femmes jamais employées comme personnel de ménage [163] • Etude cas-témoins nichée chez les femmes employées de ménage : asthme et/ou bronchite chronique associés à l'usage d'eau de javel, d'ammoniac, et de sprays dégraissants [169]. • Etude de panel incluant uniquement les sujets avec une histoire récente d'asthme ou de bronchite chronique : exacerbations au travail des symptômes des voies respiratoires inférieures associées à l'usage d'eau de javel et de sprays [140].
Le Moual et al., 2004 [164]	France, 1975 Etude transversale (PAARC)	Asthme vie ou asthme débutant à l'âge adulte	Professions / nuisances asthmogènes	Risque accru d'asthme dans les métiers d'aide-soignant en institution, et chez les individus exposés aux produits de nettoyage.
Bang et al., 2005 [160]	Etats-Unis, 2001 Etude transversale (National Health Interview Survey)	Asthme actuel	Professions	Risque accru d'asthme lié à des professions médicales ou paramédicales, surtout chez les femmes

Références	Type de données	Phénotypes	Expositions	Résultats
De Fatima-Maçaira et al., 2007 [168]	Brésil, 2002-2003 Etude transversale (Employés d'entreprise de nettoyage)	Asthme et/ou rhinite	Produits de nettoyage spécifiques	La plupart des tâches et produits de nettoyage n'étaient pas associés à l'asthme et/ou la rhinite, mais des associations étaient observées pour l'usage de détergents chez les femmes, et l'ammoniac chez les hommes
Kogevinas M et al., 2007 [167]	Europe, 1990-1995 et 1998-2003 Etude longitudinale (ECRHS I – ECRHS II)	Apparition de l'asthme entre ECRHS I et ECRHS II	Professions / nuisances asthmogènes	L'apparition de l'asthme était associée au métier d'infirmier, et un risque accru mais non significatif était également observé pour les personnels de ménage ou de soin. L'apparition de l'asthme était associée à l'exposition aux produits de nettoyage industriels.
Mirabelli et al., 2007 [170]	Europe, 1998-2003 Etude transversale (ECRHS II)	Apparition de l'asthme	Produits de nettoyage spécifiques (infirmiers, personnel de santé)	Risque élevé d'asthme observé chez les aides-soignants en institution et les techniciens en hôpital. Utilisation d'ammoniac et/ou d'eau de javel, et de produits sous forme de spray associée à l'asthme.
Delclos et al., 2007 [123] Arif et al., 2009 [166] Arif et al., 2012 [171]	Etats-Unis, 2003-2004 Etude transversale (chez des personnels de santé : médecins généralistes ou spécialisés en médecine du travail ou en pneumologie, et infirmiers)	Asthme débutant après avoir commencé à exercer ce métier ; Asthme professionnel, asthme exacerbé par le travail, ou symptômes d'asthme lié au travail	Produits / tâches de nettoyage Analyse factorielle pour classer les produits	<ul style="list-style-type: none"> • Association entre expositions aux produits de nettoyage et asthme, pour les tâches de désinfection des instruments médicaux et de nettoyage de surfaces [123]. • Risque particulièrement élevé chez les infirmiers (définition large incluant par exemple les aides-soignants) [166] • 2 axes de l'analyse factorielle : produits utilisés pour tâches générales de nettoyage ; produits utilisés pour nettoyer / stériliser les instruments médicaux. <p>Symptômes d'asthme liés au travail associés avec deux groupes de produits, et en particulier avec l'eau de javel, les produits de nettoyage abrasifs, les produits pour nettoyer les toilettes, les détergents, et l'ammoniac ; le glutaraldéhyde, les chloramines, et l'oxyde d'éthylène.</p> <p>Asthme exacerbé par le travail associé à l'utilisation d'eau de javel et de formaldéhyde.</p> <p>Asthme professionnel uniquement associé à l'exposition aux chloramines [171].</p>

Références	Type de données	Phénotypes	Expositions	Résultats
Obadia et al., 2009 [162]	Canada (Ontario), Etude transversale (chez principalement des personnels employés dans des écoles)	Asthme vie ou débutant après avoir commencé à exercer ce métier ; symptômes respiratoires (12 derniers mois)	Tâches de nettoyage	Risque accru d'asthme chez des employés de ménage. Chez les hommes, associations entre les symptômes d'asthme lié au travail pour les tâches de cirage/décapage des sols, nettoyage des tapis.
Mc Hugh et al., 2010 [158]	Etats-Unis, 2001-2004 Etude transversale (National Health and Nutrition Examination Survey)	Asthme actuel	Professions	Risque accru d'asthme lié à des professions médicales ou paramédicales, surtout chez les femmes
Wang et al., 2010 [175]	Tawain, 2006-2009 Etude cas-témoin transversale	Asthme actuel non atopique ou atopique	Nuisances asthmogènes	Risque accru d'asthme non atopique lié à l'exposition aux produits de nettoyage industriels
Henneberger et al., 2010 [90]	Europe, 1998-2003 Etude transversale (ECRHS II)	Exacerbations sévères de l'asthme dans les 12 derniers mois	Professions	Association entre exacerbations sévères de l'asthme et le métier d'infirmier
Vizcaya et al., 2011 [139]	Espagne, 2007-2008 Etude transversale (Employés de nettoyage)	Asthme actuel, score de symptômes d'asthme	Produits de nettoyage spécifiques	Parmi les différents lieux d'activités, seuls les employés de ménage travaillant dans des hôpitaux avaient un risque significativement plus élevé d'asthme actuel. Associations significatives avec le score de symptômes d'asthme, pour l'acide chlorhydrique, l'ammoniac, et des produits généraux (dégraissants, produits à usages multiples, produits parfumés,...).

Aspects méthodologiques : méthodes d'estimation des expositions dans les études épidémiologiques

L'estimation des expositions professionnelles par la déclaration des sujets est une méthode simple qui permet d'estimer l'exposition à de nombreux agents spécifiques pour des périodes précises dans de larges populations [179]. Dans les études en population générale, l'estimation des expositions aux produits de nettoyage par déclaration des sujets a été la méthode la plus utilisée [139, 140, 168-171]. Des questionnaires spécifiques ont été mis en place dans le cadre de l'étude ECRHS, d'une part concernant le ménage à domicile [172], et d'autre part avec des modules spécifiques pour les infirmiers (ou autres personnels de santé) [170] et les personnels de ménage. Ces questionnaires ont été adaptés dans plusieurs études [130, 176]. La méthode d'estimation des expositions par questionnaires a cependant d'importantes limites, puisqu'elle repose sur la capacité des sujets à donner une information fiable et précise de leur exposition [179]. Quand il s'agit d'expositions passées, il peut être difficile pour un sujet de se souvenir de certaines expositions. La réponse des sujets peut par ailleurs être liée aux connaissances personnelles des sujets, à leur perception des expositions, ou à leur état de santé, ce qui peut entraîner des biais de classement différentiels [27]. Enfin, certains types d'expositions, comme des produits chimiques spécifiques (par exemple la chloramine T), peuvent être mal connus des sujets, et les questions posées peuvent être mal comprises [130, 179-181].

L'estimation par expertise est souvent considérée comme la meilleure approche individuelle d'estimation des expositions professionnelles dans les études en population générale [181]. Cette méthode, proposée initialement par Siemiatycki et al. en 1982 [182] dans le cadre de l'étude des cancers professionnels, consiste à recueillir, dans un premier temps, un descriptif détaillé de l'histoire professionnelle des sujets, avec des informations précises sur le secteur d'activité, l'intitulé du métier et les tâches effectuées. Ces informations sont ensuite examinées par des experts (médecins du travail, hygiénistes industriels) qui évaluent au cas par cas l'exposition des sujets, avec parfois différents paramètres : probabilité, intensité, fréquence,.... La validité de cette méthode dépend de la compétence des experts et de leur connaissance du milieu professionnel en question, et de l'information disponible sur les métiers. Les études ayant évalué la validité d'estimations par

expertise ont montré de larges variations selon le type d'agent étudié [181, 183, 184]. Il s'agit par ailleurs d'une méthode d'estimation coûteuse et difficilement réalisable dans de grandes populations. Dans le cadre de l'étude des risques professionnels de l'asthme, une estimation par expertise a été réalisée pour la première fois pour l'exposition aux produits de nettoyage chez des personnels hospitaliers dans l'étude EGEA [130] (voir partie méthodes, chapitre IV.1.C).

L'estimation par matrice emploi-exposition est une méthode moins coûteuse et adaptée à des grandes populations. La première matrice emploi-exposition destinée à des enquêtes en population générale a été développée par Hoar et al. en 1980 [185, 186] pour estimer l'exposition à des carcinogènes. Depuis, des matrices ont été construites pour estimer l'exposition à de nombreuses nuisances, et cette méthode est très largement utilisée en épidémiologie professionnelle [187, 188]. Une matrice emploi-exposition est un tableau bidimensionnel (axe des emplois / axe des expositions) associant à chaque emploi un degré d'exposition à une liste de nuisances. Elle permet d'attribuer de façon automatique une exposition à un sujet, en fonction de son historique professionnel. Les métiers sont généralement codés selon des normes standardisées (nationales ou internationales). Certaines matrices emploi-exposition ont été construites dans des populations spécifiques dans lesquelles une information sur l'exposition était déjà disponible, via (rarement) des mesures individuelles, ou des estimations par questionnaire [181]. Dans ces cas, la construction de la matrice consistait à affecter à un groupe de sujets ayant un métier et des tâches similaires la moyenne des mesures individuelles dans ce groupe. Il a été montré que cette stratégie d'évaluation de l'exposition basée sur un groupe et non sur un individu était souvent plus efficace pour estimer l'association entre exposition et maladie de façon non biaisée, en particulier quand la composante temporelle de la variabilité de l'exposition (variabilité intra-sujets) était large par rapport à la variabilité entre les sujets d'un même groupe [189, 190]. Le plus souvent, pour des applications à des populations non industrielles, les matrices emploi-exposition sont construites par des hygiénistes industriels ou des experts qui déterminent un niveau d'exposition pour chaque code de métier. Dans tous les cas, le niveau d'exposition affecté à chaque sujet correspond à une situation d'exposition moyenne pour un groupe de travailleurs. Dans la construction de la matrice, il est en général recommandé de favoriser la spécificité par rapport à la sensibilité, spécialement quand la prévalence de l'exposition est faible [188, 191].

Dans la littérature, deux matrices emploi-exposition ont été décrites pour estimer l'exposition aux produits de nettoyage. La matrice Asthme (<http://cesp.vjf.inserm.fr/asthmajem/index.htm>) [112, 165, 167] permet d'estimer l'exposition (oui/non) à des nuisances asthmogènes, y compris les produits de nettoyage industriels. Une autre matrice a été développée par Delclos et al. [123] pour estimer les expositions à risque pour l'asthme chez les personnels de santé, et classe les sujets selon leur expositions, entre autres, à trois types de tâches de nettoyage/désinfection, et aux latex. Avec ces deux matrices, l'exposition aux produits de nettoyage est estimée en grandes catégories, mais l'exposition aux produits spécifiques n'est pas disponible.

Chez des personnels de santé, Delclos et al. [192] ont évalué la sensibilité et la spécificité des estimations des expositions aux produits de nettoyage par questionnaire par rapport aux estimations par la matrice emploi-exposition. Un biais de classement différentiel dans l'estimation par questionnaire était suggéré : la sensibilité était plus élevée chez les asthmatiques que chez les non-asthmatiques pour les produits ayant une odeur perceptible. Par ailleurs, une analyse dans l'étude EGEA [130] chez des personnels hospitaliers a montré que l'exposition déclarée par les sujets était sous-estimée par rapport à une estimation par expertise, en particulier pour certains produits (formaldéhyde, ammoniac, composés d'ammonium quaternaire), et dans certains types de métiers (infirmiers, aides-soignants, personnels de ménage). Cette étude suggère également des erreurs de classement différentielles, en particulier pour l'usage d'eau de javel : les asthmatiques sous-estimaient moins leur exposition que les non-asthmatiques.

Conclusion

En conclusion, il est maintenant établi que l'exposition aux produits de nettoyage est liée à la fois à l'apparition de l'asthme et à des exacerbations d'asthmes préexistants. Il reste cependant de nombreuses questions sur les produits spécifiques impliqués et leurs mécanismes d'action. Les produits de nettoyage contiennent à la fois des substances sensibilisantes et irritantes qui pourraient être en cause dans l'asthme. Ainsi, des mécanismes immuno-dépendants ou non immuno-dépendants pourraient être en jeu. Pour les irritants, l'effet des expositions à haute concentration, mais aussi l'effet d'expositions répétées à des concentrations faibles ou modérées doivent être considérés. Les phénotypes spécifiques de l'asthme en lien avec l'exposition aux produits de nettoyage ont été très peu étudiés. Si le rôle de plusieurs produits a été suggéré (eau de javel,

ammoniac, sprays, désinfectants), les expositions étaient toujours estimées à partir de la déclaration des sujets seule. Cette méthode est éventuellement sujette à un biais de classement différentiel, qui pourrait mener à une surestimation des liens entre exposition et maladie. D'autres expositions moins bien connues des travailleurs (formaldéhyde, composés d'ammonium quaternaire) pourraient être sous-déclarées. La nécessité d'étudier les liens entre les expositions professionnelles à des produits de nettoyage spécifiques estimées par des méthodes objectives, et différents phénotypes d'asthme est donc soulevée.

II.2 - ASPECTS METHODOLOGIQUES POUR LA PRISE EN COMPTE DU BIAIS DU TRAVAILLEUR SAIN

Le biais du travailleur sain est un problème complexe et difficile à prendre en compte en épidémiologie des risques professionnels. Comme nous allons le montrer, ce biais peut particulièrement affecter les études de l'asthme lié au travail. Le développement récent de méthodes statistiques basées sur des approches d'analyse causale offre de nouvelles possibilités pour la prise en compte de biais complexes en épidémiologie. Dans ce chapitre, après avoir présenté le biais du travailleur sain dans un contexte général puis dans le cadre de l'asthme lié au travail, les approches d'analyse causale en épidémiologie seront décrites, avec une attention particulière pour les modèles marginaux structuraux.

A- BIAIS DU TRAVAILLEUR SAIN (« HEALTHY WORKER EFFECT »)

Le biais du travailleur sain (« healthy worker effect ») est un des biais typiquement rencontrés en épidémiologie professionnelle [27]. Dans ce chapitre, ce biais sera d'abord présenté dans un cadre général, puis dans le contexte des études des risques professionnels dans l'asthme.

Le biais du travailleur sain en épidémiologie des risques professionnels

Occuper un emploi nécessite d'être en suffisamment bonne santé pour travailler et exercer les tâches particulières liées à l'exercice du métier. Ainsi, les travailleurs en général, ou certaines catégories de travailleurs, ont tendance à avoir une meilleure santé que la population générale (incluant des travailleurs et des personnes non employées), ou que d'autres catégories de travailleurs dont le métier n'implique pas de pouvoir réaliser les mêmes tâches. Si ces catégories de sujets, qui peuvent avoir tendance à être en moins bonne santé, sont utilisées comme groupe de comparaison, l'effet des risques professionnels sur les événements de santé étudiés peut être sous-estimé [27, 28, 30, 193].

Des situations typiques dans lesquelles le biais du travailleur sain intervient sont des études de mortalité dans des cohortes industrielles, comparant la mortalité dans un groupe de travailleurs (exposés à certains risques) à la mortalité de la population générale, et observant, de façon inattendue, des taux de mortalité standardisés inférieurs à 1 [27, 193, 194]. Quand, comme dans ce cas, les associations observées sont négatives (alors qu'une association positive est attendue), la présence d'un biais du travailleur sain est suggérée. Dans certains cas, les associations observées peuvent être positives, mais sous-estimées.

Le biais du travailleur sain a été décrit comme un biais de sélection (sélection des sujets suffisamment sains pour travailler et exercer un métier précis) [30, 195] ou comme un biais de confusion (des facteurs impliquent que la distribution des sujets dans les groupes comparés n'est pas comparable pour le risque de maladie) [27, 30, 193]. Le biais du travailleur sain est généralement décomposé en deux phénomènes distincts, correspondant à deux étapes de sélection des travailleurs en bonne santé. La première étape de sélection est appelée « *sélection à l'embauche* » (« hire effect ») : pour qu'un sujet commence un travail (soit embauché), il faut que le sujet lui-même et son employeur estiment que sa santé est suffisamment bonne pour exercer une activité, et les tâches particulières à cette activité. Ainsi, les sujets en moins bonne santé entrent moins dans la population active, ou dans certains métiers. La deuxième étape de sélection est appelée « *sélection en cours d'emploi* » (« survivor effect ») et intervient chez les travailleurs qui observent une détérioration de leur santé, liée ou non au fait de travailler ou aux conditions de travail [196]. Ces travailleurs peuvent avoir tendance à quitter leur emploi, c'est-à-dire devenir inactifs ou changer de métier, ou à modifier les conditions d'exercice de leur métier, par exemple en évitant d'exercer certaines tâches, ou en se protégeant de certaines expositions (usage de masque) [29, 31, 196]. Ainsi, les sujets en moins bonne santé quittent plus souvent la population active, certains métiers, ou évitent plus souvent certaines tâches.

Le biais du travailleur sain a été décrit le plus souvent dans des études de mortalité conduites dans des cohortes professionnelles [27]. Il intervient de manière analogue dans les études de morbidité centrées sur la survenue d'un événement. Par exemple, si la mesure de l'effet de l'exposition est un taux d'incidence standardisé, l'analogie peut-être faite avec les situations où on s'intéresse à un taux de mortalité standardisé [29]. Mais dans les études de morbidité, l'intérêt peut être porté sur une

plus grande variété de types d'évènements de santé, avec notamment des paramètres de santé qui évoluent dans le temps [29]. Par ailleurs, le biais du travailleur sain peut intervenir en population générale ou dans des études cas-témoins, et pas seulement en cohortes professionnelles. Dans la suite de ce chapitre, le biais du travailleur sain, et les méthodes qui ont été proposées pour le minimiser, seront présentés, d'une part dans le contexte des études de la survenue d'un évènement (par exemple la mortalité) dans des cohortes professionnelles, et d'autre part dans le contexte plus large des études de morbidité en général.

Etudes de la survenue d'un évènement en cohorte professionnelle

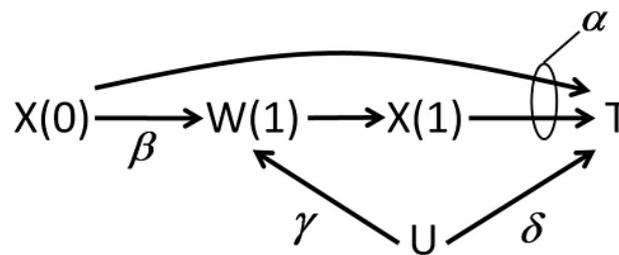
Dans la figure 3 [197, 198], des graphiques de causalité représentant des situations typiques de biais de travailleur sain sont présentés. Ces graphiques correspondent à des situations biais de sélection *en cours d'emploi* pouvant intervenir dans une étude de la *survenue d'un évènement de santé* en lien avec une certaine exposition, conduite dans une cohorte industrielle. Le biais du travailleur sain intervient via l'effet d'un *état de santé non mesuré*, qui influence à la fois le statut d'emploi (et donc le niveau d'exposition), et la survenue de l'évènement de santé étudié.

Dans le graphique (a) de la figure 3, U peut correspondre à un état de santé général, ou à certains facteurs de risque pour la survenue de l'évènement de santé d'intérêt (T) qui influenceraient également le statut d'emploi (par exemple, des conditions socio-économiques). L'estimation de l'effet d'intérêt α (effet de l'exposition X sur la survenue de l'évènement de santé T) est biaisée, d'une part à cause de l'effet de l'exposition X(0) sur le statut d'emploi ultérieur W(1) (un tel effet peut arriver si des travailleurs plus exposés observent un déclin dans leur santé et quittent leur emploi); et d'autre part, à cause de l'effet de facteurs de confusion non mesurés U sur le statut d'emploi W(1).

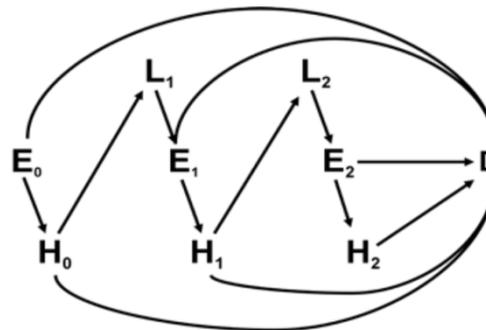
Dans le graphique (b), l'exposition E influence l'état de santé non mesuré H, qui lui-même influence l'exposition ultérieure (uniquement) via le temps d'inemploi L, et l'évènement de santé étudié D. On peut imaginer que H représente des symptômes de la maladie intervenant avant la survenue de l'évènement (par exemple mortalité), ou alors un état de santé général, mais qui serait influencé par l'exposition, et qui serait en cause dans l'évènement étudié D.

Bien que les deux graphiques de la figure 3 représentent des hypothèses proches sur la façon dont intervient le biais du travailleur sain, des différences peuvent être notées : dans le graphique (a), il

est supposé que l'état de santé général U , *non lié* à l'exposition professionnelle, influence le statut d'emploi. Dans le graphique (b), seules les modifications de l'état de santé *causées* par l'exposition professionnelle sont considérées (H). Par ailleurs, dans le graphique (a), une flèche directe est représentée entre l'exposition X et le statut d'emploi W , alors qu'on peut imaginer que l'exposition influence le statut d'emploi via une modification de l'état de santé, comme cela est représenté par H dans le graphique (b).



(a)



(b)

Figure 3. Graphiques représentant des situations possibles de « healthy worker survivor effect » dans des études de cohorte de travailleurs. (a) reproduit de de Naimi et al. [197] et (b) reproduit de Chevrier et al. [198].

(a) X représente une exposition professionnelle variant dans le temps ($X(0)$ et $X(1)$). $W(1)$ représente le statut d'emploi (employé ou non) au temps 1. T représente la survenue de l'évènement de santé d'intérêt. U représente un (ou des) facteur(s) de confusion non mesuré(s) influençant à la fois le statut d'emploi, et la survenue de l'évènement de santé étudié.

(b) E représente une exposition professionnelle variant dans le temps (E_0 , E_1 , E_2). L représente le temps d'inactivité (aux temps 1 et 2). H représente un état de santé, non mesuré. D représente la survenue de l'évènement de santé d'intérêt.

L'ampleur du biais du travailleur sain dans ce type d'étude peut varier en fonction du type de maladie ou d'évènement étudié. En effet, le statut d'emploi peut être influencé si une dégradation de l'état de santé intervient avant la survenue de l'évènement (par exemple la mortalité), et chez des sujets encore en âge de travailler [28, 30, 194]. Ainsi, il a par exemple été noté que le biais du travailleur sain pourrait être plus important pour la mortalité « toutes causes » que pour la mortalité liée au cancer [28, 30, 196]. Dans une méta-analyse d'études de mortalité, Chen et al. [194] ont observé un biais du travailleur sain plus important pour la mortalité liée à des accidents ou à des maladies respiratoires. L'ampleur du biais du travailleur sain pourrait dépendre d'autres facteurs comme le type d'exposition ou d'industrie étudié, le genre, et des facteurs sociodémographiques. Le biais du travailleur sain serait par exemple plus important dans l'industrie chimique [194], ou pour les métiers exigeants physiquement [30]. Des études ont suggéré qu'un biais du travailleur sain serait plus souvent observé chez les femmes [28] ; une étude de mortalité a montré une sélection à l'embauche plus importante chez les hommes, et une sélection en cours d'emploi plus importante chez les femmes [199]. Le biais du travailleur sain pourrait par ailleurs être plus marqué dans les catégories sociales les plus favorisées [28, 194].

De manière générale, le biais du travailleur sain est considéré comme un problème difficile à prendre en compte, et peu de méthodes ont été proposées pour le contrôler [194, 196]. Le choix d'un groupe de comparaison adéquat permet dans certains cas de limiter le biais : par exemple, au lieu d'utiliser la population générale, incluant les inactifs, comme groupe de référence, le choix d'un groupe de travailleurs non exposés à certains facteurs risques peut être préféré [196]. Cependant, des sujets en moins bonne santé peuvent éviter certaines expositions sans pour autant être inactifs, par le choix de métiers « à faible risque » pour la santé, ou l'évitement de certaines expositions au sein d'un métier. Si ce type de phénomène intervient, les sujets en moins bonne santé peuvent également être surreprésentés dans des métiers à « faible risque » pour la santé utilisés comme référence [28, 193]. Pour limiter le biais du travailleur sain, il a également été proposé de stratifier les analyses selon la durée d'emploi pour rendre les groupes plus comparables [27, 196], ou de prendre en compte l'exposition avec un décalage dans le temps (exposition passée) [196]. La capacité réelle de ces approches à contrôler correctement le biais du travailleur sain est discutée [193]. Ces méthodes peuvent par ailleurs rendre les résultats difficiles à généraliser, et ne pas être adaptées à tous les types d'évènement de santé étudiés (par exemple, étudier l'effet d'une exposition passée implique

l'existence d'un temps de latence avant la survenue de la maladie) [193]. La stratification ou l'ajustement des analyses sur le statut d'emploi ont aussi été proposés comme méthode pour réduire le biais lié à la sélection en cours d'emploi. Robins [200] a montré que dans les situations où le biais du travailleur sain est lié à l'évitement d'une exposition particulière, comme dans les exemples présentés dans la figure 3, la stratification ou l'ajustement sur le statut d'emploi produisent des résultats biaisés. Dans les graphiques de la figure 3, la raison de santé influençant le statut d'emploi (U et H respectivement dans 3(a) et 3(b)) n'est pas mesurée, et le statut d'emploi connu (W et L respectivement dans 3(a) et 3(b)) peut être vu comme un « substitut » de l'état de santé non mesuré. Le biais du travailleur sain ne peut pas être pris en compte par un simple ajustement sur le statut d'emploi (ou le temps d'inemploi), qui est à la fois un facteur de confusion et une variable intermédiaire dans la relation entre l'exposition et la maladie [197, 198, 201]. Ces graphiques correspondent à des situations de confusion dépendant du temps, qui nécessitent l'utilisation de méthodes analytiques particulières (voir chapitre suivant) [193, 197, 200, 201]. La « G-estimation » est une de ces méthodes, et a été utilisée récemment pour la première fois pour contrôler le biais du travailleur sain (sélection en cours d'emploi) dans une étude de la mortalité par cancers chez des travailleurs de l'industrie automobile exposés aux huiles de coupe [198].

De manière générale, la littérature concernant les méthodes appropriées pour contrôler le biais du travailleur sain se limite aux études de la survenue d'un événement de santé dans des cohortes professionnelles [193, 197, 198, 201], et ne prend en compte que le biais du travailleur sain lié à la moins bonne santé des personnes inactives, mais pas une possible sélection préférentielle des métiers à faible risque par des personnes en moins bonne santé [28, 29]. Ce type de biais peut intervenir dans des études en cohorte industrielle utilisant des groupes de référence internes (travailleurs non exposés), comme en population non industrielle (études cas-témoin ou en population générale) dans des études comparant différents groupes de travailleurs [28, 29, 193].

Etudes de morbidité

Les études de morbidité liée aux risques professionnels concernent souvent des maladies chroniques comme les maladies respiratoires, cardio-vasculaires, ou musculo-squelettiques. Ces maladies sont accompagnées de symptômes qui peuvent influencer à tout moment le statut d'emploi, ou le choix

d'un métier. Ces maladies peuvent généralement affecter des sujets plus jeunes (et donc plus souvent en âge de travailler), ce qui accentue le biais du travailleur sain [194]. Pour l'étude de maladies chroniques, on peut faire l'hypothèse que le biais du travailleur sain est moins souvent lié à une inactivité durable des personnes malades, qu'au choix progressif d'un métier n'affectant pas l'expression de la maladie. Il a été souligné que le biais du travailleur sain pourrait intervenir plus souvent dans les études de morbidité que dans les études de mortalité [29].

Les méthodes utilisées dans le peu d'articles cherchant à contrôler le biais du travailleur dans le cadre d'études de morbidité sont similaires à celles évoquées dans la partie précédente pour le cas des études de mortalité (ou de la survenue d'un événement), avec les mêmes limites [29]. Il a été recommandé de conduire des études de cohorte prospectives incluant les sujets dès le début de leur vie professionnelle, et mesurant de façon répétée l'exposition et les paramètres de santé d'intérêt [31, 196], ou, si ce n'est pas possible, de recueillir l'ensemble de ces informations de façon rétrospective [196]. Cependant, aucune méthode analytique n'a été proposée pour étudier ce type de données en minimisant le biais du travailleur sain.

Le biais du travailleur sain dans l'asthme

Le biais du travailleur sain pourrait être particulièrement important dans l'asthme [31]. En effet, l'asthme est une maladie qui peut apparaître dans l'enfance, et donc affecter des sujets jeunes. L'asthme apparaît après une période de latence relativement courte (en comparaison, par exemple au cancer). Par ailleurs, une particularité de l'asthme est qu'il est possible pour les sujets asthmatiques d'identifier (ou au moins d'avoir une idée) les facteurs qui déclenchent les crises ou les autres symptômes, et donc éventuellement de les éviter [29].

Le biais du travailleur sain tel qu'il peut opérer dans les études des risques professionnels de l'asthme a été décrit en détail par Le Moual et al. [31]. A la fois la sélection à l'embauche et la sélection en cours d'emploi peuvent intervenir. Les sujets avec un asthme dans l'enfance peuvent, au moment de leur choix de carrière, décider par eux-mêmes ou recevoir le conseil (de la part des proches ou d'un médecin) d'éviter certains métiers avec des expositions qui pourraient déclencher des crises, ou aggraver leur maladie. En cours d'emploi, les travailleurs exposés ayant observé une dégradation de leur santé (apparition d'un asthme, exacerbations/réapparition d'un asthme préexistant) peuvent décider de quitter leur métier, pour un arrêt de travail permanent, ou pour un

métier sans exposition à risque (figure 4). Ils peuvent également chercher à se protéger d'une exposition qui déclenche des symptômes, par exemple par l'usage de masque.

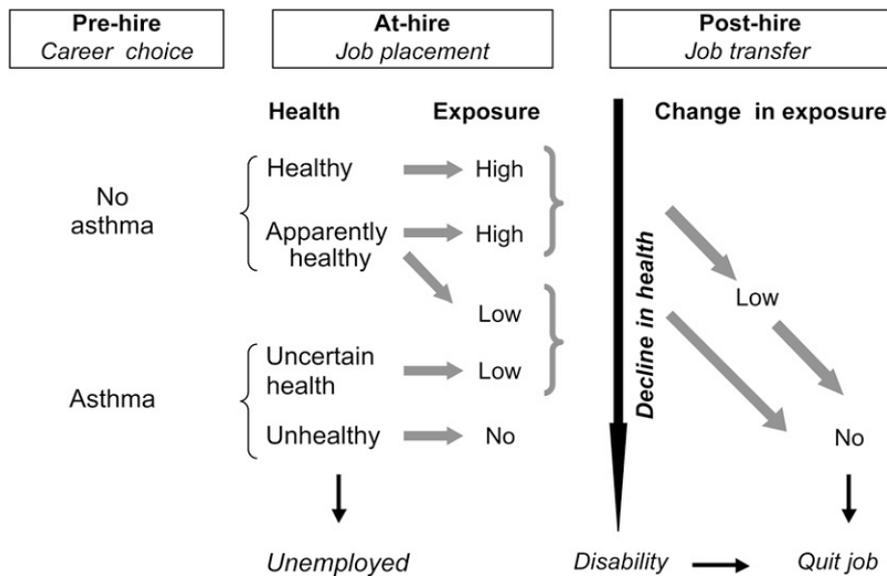


Figure 4. Le biais du travailleur sain dans l'asthme. Reproduit de Le Moual et al. [31]. Le choix de métier (et d'un niveau d'exposition à des facteurs considérés à risque par le sujet) peut être influencé par le statut de la maladie avant la première embauche (« pre-hire »), au moment du choix de carrière. Après l'embauche (« post-hire »), le niveau d'exposition peut être modifié en relation avec l'état de santé.

Biais de sélection en cours d'emploi dans l'asthme

Plusieurs études ont suggéré la présence d'un biais de sélection en cours d'emploi (« survivor effect ») dans l'asthme, comme synthétisé par Le Moual et al. en 2008 [31]. Souvent, ce biais se traduit par l'observation que plus de sujets avec de l'asthme (ou avec un asthme plus sévère, ou avec des symptômes respiratoires ou allergiques) étaient plus souvent inemployés, quittaient plus souvent leur métier, ou changeaient plus souvent de métier [202-210]. Certaines de ces études étaient conduites chez des travailleurs exposés à des nuisances asthmogènes (agents de haut poids moléculaire [206], huiles de coupe [204], résines époxy [203], diisocyanates [207], pollen [210]). Dans certaines études, la prévalence de symptômes d'asthme ou d'allergie était plus faible chez des travailleurs exposés à des asthmogènes potentiels que chez des travailleurs non exposés [211, 212], ou était plus faible chez des travailleurs exposés plus longtemps que chez des travailleurs exposés sur de plus courtes durées [213].

Biais de sélection à l'embauche dans l'asthme

Le biais de sélection à l'embauche dans l'asthme a été moins étudié [31]. Dans cette partie, des études récentes portant sur l'influence de l'asthme, ou de symptômes allergiques ou respiratoires dans l'enfance, sur le (1) choix du futur métier, (2) les métiers exercés à l'âge adulte ou (3) les expositions professionnelles à l'âge adulte, sont détaillées.

Choix du futur métier

Dans une étude canadienne [214] sur la perception des risques professionnels chez 101 jeunes adultes asthmatiques, 56% des sujets savaient indiquer des métiers avec des expositions qui pourraient aggraver leur asthme, et 35% des sujets déclaraient que l'asthme était un facteur important dans leur choix de carrière.

Dans la deuxième phase de l'étude ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) [215], des adolescents en formation professionnelle, dont la plupart avaient donc déjà fait un choix de carrière, étaient interrogés sur le métier qu'ils aimeraient exercer dans le futur, et sur l'influence de problèmes allergiques ou respiratoires dans ce choix. L'exposition potentielle à des asthmogènes dans les métiers choisis était évaluée par la matrice emploi-exposition spécifique pour l'asthme. Seulement 8% des adolescents ayant des symptômes d'asthme, de rhinite ou de dermatite atopique déclaraient que leur maladie avait influencé leur choix de futur métier déclaré. Les adolescents avec une rhinite allergique choisissaient moins souvent des métiers à haut risque pour l'asthme (OR pour la rhinite non actuelle et la rhinite actuelle respectivement : 0.45 (0.18 – 1.13) et 0.57 (0.30 – 1.10)). Cette relation n'était pas observée pour l'asthme ou la dermatite atopique.

Métiers exercés à l'âge adulte

Dans une cohorte française de 12233 hommes suivis en 1990 et 1995 [209], l'asthme débutant dans l'enfance (évalué rétrospectivement) était associé à la catégorie socioprofessionnelle : les asthmatiques étaient moins souvent des ouvriers que les non-asthmatiques, et tendaient à travailler plus souvent dans le secteur des services que les non-asthmatiques.

Chez 10452 adultes de l'étude américaine NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), l'influence de l'asthme débutant dans l'enfance (évalué rétrospectivement) sur le niveau de

diplôme et sur le métier le plus long a été étudiée [216]. Les sujets avec un asthme dans l'enfance avaient un niveau de diplôme plus élevé. Des différences significatives étaient observées dans les types de métier exercés par les non-asthmatiques et les asthmatiques, et les auteurs évoquaient la possibilité que ces différences soient en partie dues à un biais de sélection à l'embauche. Cependant, l'effet de l'asthme dans l'enfance sur les métiers spécifiquement à risque pour l'asthme n'a pas été étudié.

Iwatsubo et al. [217] ont suivi des apprentis coiffeurs (métier à haut risque pour l'asthme) durant leurs premières années d'apprentissage, ainsi que des apprentis employés de bureaux. Au début de l'étude, les apprentis coiffeurs avaient significativement moins de symptômes respiratoires que les apprentis employés de bureau (OR entre 0.2 et 0.5 selon les symptômes).

Expositions professionnelles à l'âge adulte

Dans une population suédoise de 49321 hommes nés en 1949-1951, Wiebert et al. [218] ont étudié l'influence de l'asthme ou la rhinite allergique diagnostiqués au moment du service militaire (1969-1970) sur les professions exercées tous les 5 ans à partir de 1970. L'exposition professionnelle à des substances pouvant être irritantes pour le système respiratoire (et incluant également certains allergènes) a été estimée à l'aide d'une matrice emploi-exposition. Les hommes avec un diagnostic d'asthme au service militaire étaient significativement moins exposés aux substances irritantes en 1970 (OR autour de 0.65), mais pas les années suivantes. Les hommes avec un diagnostic de rhinite allergique étaient significativement moins exposés tout au long de leur vie professionnelle (OR autour de 0.60).

Plus récemment, chez les adultes (20-44 ans) de l'étude ECRHS I, Olivieri et al. [219] ont cherché à déterminer, dans une étude rétrospective, si les sujets avec un asthme ayant débuté avant l'entrée dans la vie active étaient moins souvent exposés professionnellement à des expositions à risque. L'exposition au métier actuel était étudiée, sauf pour les sujets ayant déclaré soit avoir changé de métier à cause de problèmes respiratoires, soit avoir été exposé à des poussières, fumées, gaz et vapeurs dans un métier antérieur. Pour ces sujets, l'exposition au métier concerné était prise en compte. Les sujets avec un asthme ayant débuté avant l'entrée dans la vie active étaient significativement moins souvent exposés aux poussières, fumées, gaz et vapeurs, estimés par matrice emploi exposition (OR : 0.79 (0.68 – 0.92)) ou à des métiers classés comme à haut risque d'asthme

(0.85 (0.75 – 0.97)). Ces résultats indiquent la possibilité d'un biais de sélection à l'embauche. Cependant, comme l'ensemble de l'histoire professionnelle des sujets n'était pas connue, il ne peut pas être exclu que les associations observées soient en partie dues à une sélection en cours d'emploi (« survivor effect »).

Enfin, dans l'étude prospective BBC58 (1958 British Birth Cohort) [220], des sujets ont été suivis à 7, 11, 16 et 33 ans. Au premier métier, les sujets avec une histoire de rhume des foins / rhinite allergique dans l'enfance exerçaient significativement moins souvent des métiers classés comme à haut risque d'asthme (OR : 0.70 (0.56 – 0.88)) ou avec des expositions à des astmogènes estimée par une matrice emploi-exposition spécifique pour l'asthme (OR : 0.77 (0.62 – 0.96)). En revanche, une histoire d'asthme ou d'eczéma dans l'enfance n'était pas associée à une exposition plus faible au premier métier.

Conclusion

En conclusion, la présence d'un biais de sélection en cours d'emploi liée à l'asthme a été mise en évidence dans plusieurs études [31]. Des études montrent par ailleurs que l'asthme dans l'enfance ou l'adolescence influence les futurs choix de métier [214, 216]. Certaines études ont montré un biais de sélection à l'embauche plutôt en lien avec la rhinite allergique qu'avec l'asthme [215, 218, 220]. Une étude a observé une association négative entre l'asthme débutant avant l'entrée dans la vie active et l'exercice de professions à risque pour l'asthme en général, suggérant la présence d'un biais de sélection à l'embauche dans l'asthme [219]. Cependant, cette étude est basée sur des données rétrospectives, et l'histoire professionnelle complète des sujets n'était pas connue. L'existence d'un biais de sélection à l'embauche lié à l'asthme, et les caractéristiques cliniques et socio-démographiques qui peuvent influencer son ampleur restent à déterminer. Par ailleurs, si les études présentées ici ont mis en évidence, ou suggéré, la possibilité d'un biais du travailleur sain lié à l'asthme ou à des phénotypes associés, aucune étude n'a réellement quantifié l'impact que ce biais pouvait avoir sur les estimations de l'effet des expositions professionnelles sur l'asthme et son expression clinique, ni proposé une méthode permettant d'évaluer ces effets de façon non biaisée, c'est-à-dire en contrôlant le biais du travailleur sain.

B - APPROCHES D'ANALYSE CAUSALE EN EPIDEMIOLOGIE

Cette partie a fait l'objet d'une présentation au séminaire EGEA 2012 (Autrans) et correspond à un article (note pédagogique) soumis.

Introduction : la notion de causalité en épidémiologie

La causalité est une notion importante en épidémiologie, une science en partie à visée étiologique. L'analyse causale a pour but de mieux comprendre un phénomène donné et de permettre d'améliorer les décisions d'action ou d'intervention (ex : politiques de santé publique) [221, 222]. En philosophie, la causalité a suscité beaucoup d'écrits et de théories, depuis Platon (428 av. JC) et Aristote (384 av JC). Certains philosophes comme Hume (18^{ème} s.) ont remis en cause la possibilité d'avoir une connaissance de la causalité, affirmant que nous ne pouvons avoir une idée de la causalité autrement que par le constat empirique que deux évènements se sont toujours succédés [223]. Ce constat permet une inférence logique de la causalité sans réelle preuve de son existence [224]. Du point de vue de l'épidémiologiste, le concept de causalité s'inscrit dans un dialogue entre la statistique, la philosophie, et les connaissances scientifiques dans divers domaines reliés (médecine, biologie, chimie, etc.). La construction de nouvelles connaissances sur la causalité en épidémiologie ne peut pas reposer sur le calcul statistique seul, mais nécessite l'apport d'hypothèses *a priori* basées sur les connaissances disponibles [221].

Comme rapporté par Russo et al. [222], Francis Bacon (philosophe anglais, 16^{ème}-17^{ème} s.) ajoute la notion de raisonnement expérimental à la méthode scientifique : pour connaître le monde, le scientifique ne doit pas seulement l'observer mais le manipuler, afin de déterminer quels facteurs sont la cause d'évènements. Dans cette logique, et afin d'obtenir un meilleur contrôle des conditions expérimentales, Fisher introduit dans les années 1920 la méthode de randomisation, ayant pour but d'éliminer les biais liés à des différences non contrôlées dans les groupes comparés [222]. Cette méthode a ensuite été promue dans la recherche médicale par Hill [225].

La méthode scientifique basée sur le raisonnement expérimental impliquerait qu'on ne pourrait accéder à la causalité que dans le cadre d'essais randomisés contrôlés ou par des expériences en

laboratoire. Pourtant, les études observationnelles sont nécessaires à la compréhension de certains phénomènes, notamment car certains facteurs de risque, par exemple environnementaux ou génétiques ne peuvent pas être manipulés chez des humains, à la fois pour des raisons éthiques et pratiques [226]. La recherche en épidémiologie est donc largement basée sur des données observationnelles et non expérimentales, et la question de la possibilité d'accéder à la causalité dans des études observationnelles s'est posée. En 1965, Hill avait proposé neuf critères [227] comme une base pour discuter l'interprétation causale d'une association observée : force de l'association, stabilité (entre études), spécificité, temporalité, gradient biologique (relation dose-réponse), plausibilité, cohérence, expérimentation, et analogie. Avec le développement de la recherche ces cinquante dernières années, les questions de causalité sont devenues plus complexes. L'étude de maladies multifactorielles et hétérogènes implique la prise en compte de plusieurs causes reliées et pouvant interagir entre elles, avec des déterminants qui s'organisent sur plusieurs niveaux plus ou moins proches de la maladie [224, 228]. Par exemple, les conditions socio-économiques peuvent déterminer un ensemble de facteurs en cause plus directe pour expliquer l'état de santé, comme l'exposition à des polluants, la consommation de tabac et d'alcool, les habitudes alimentaires, ou l'accès aux soins [224].

Pearl [221] place la distinction entre association et causalité au centre de la transition entre l'analyse statistique et l'analyse causale : les analyses statistiques standards ont pour but d'inférer les *associations* entre variables à partir de paramètres statistiques. La statistique permet de comprendre et de décrire la dynamique des événements sous des conditions fixes, par exemple, de comparer des groupes exposés et non exposés pour un paramètre de santé d'intérêt. Le but de l'analyse causale est d'inférer la dynamique des événements sous des conditions *changeantes*, et de répondre à des questions du type « si l'exposition change, quel sera le changement pour le paramètre de santé ? ». L'inférence causale ne peut pas découler du calcul statistique seul, mais nécessite l'apport de connaissances préalables. Ce principe a été appelé « no causes in, no causes out » par Cartwright [229] : il est nécessaire, pour apporter de nouvelles connaissances sur la causalité, de partir d'hypothèses causales basées sur des connaissances déjà disponibles. Ces hypothèses guideront l'épidémiologiste dans l'analyse, depuis le choix du modèle statistique jusqu'à l'interprétation des paramètres estimés, et (éventuellement) la production de nouvelles connaissances sur la causalité.

Plusieurs méthodes d'analyse dites « causales » ont été développées en épidémiologie, et sont de plus en plus discutées dans la littérature. Il est difficile d'en établir une classification, bien que certains auteurs aient cherché à décrire leurs liens et équivalences [223, 230-232]. Ce chapitre a pour but de présenter une vue d'ensemble de ces différentes méthodes, et leur utilité en épidémiologie. Dans un premier temps, des approches graphiques (modèles de Rothman, diagrammes acycliques orientés) seront présentés. Une seconde partie portera sur les modèles à équations structurelles. Enfin, les modèles reposant sur l'approche contrefactuelle de la causalité seront détaillés, avec un intérêt particulier pour les modèles marginaux structuraux, de plus en plus utilisés en épidémiologie pour traiter de la causalité dans les études longitudinales [233].

Modèles graphiques

Modèle de cause composante suffisante (Rothman)

Rothman a introduit dans les années 1970 le modèle de cause composante suffisante (« sufficient-component cause model ») [234]. Il s'agit d'un cadre conceptuel de causalité développé en réponse au problème de la multicausalité posé par l'émergence des maladies chroniques multifactorielles. Une cause suffisante est définie comme un *ensemble* minimal d'actions, d'évènements, ou d'états, initiant ou permettant une séquence d'évènements produisant nécessairement un effet [235]. Ces causes suffisantes sont définies *a priori* par le scientifique.

Rothman propose de représenter l'ensemble des éléments constituant une cause suffisante sous la forme de graphiques en camemberts (figure 5). Ces éléments (constituant la cause suffisante) sont appelées les causes composantes. Autrement dit, de multiples facteurs de risques (causes composantes) de certaines maladies, en se combinant, composent un mécanisme causal (cause suffisante) qui va engendrer la maladie. De plus, pour un même effet, il peut exister plusieurs causes suffisantes, c'est-à-dire que plusieurs compositions de différents facteurs de risques peuvent être suffisantes pour causer la maladie.

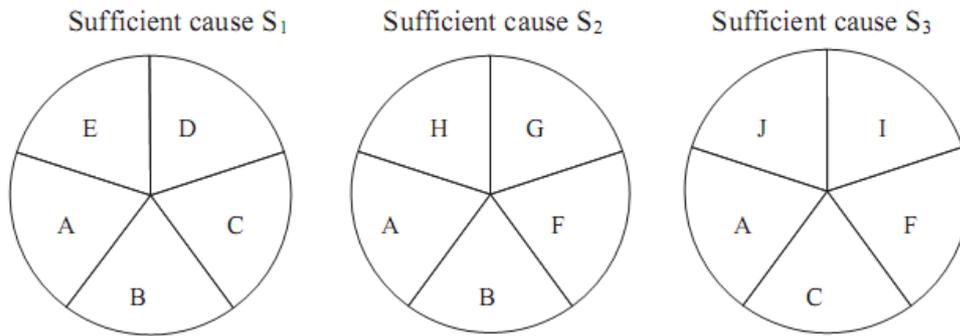


Figure 5. Trois causes suffisantes pour une maladie. Chacune des causes suffisantes (S₁, S₂, S₃) est composée de causes composantes (facteurs de risque A,B,C,D...,I). Reproduit de Rothman, 1976.

Le modèle de cause composante suffisante est un schéma conceptuel permettant une visualisation de la complexité des relations causales, mais n'a pas donné lieu au développement de méthodes analytiques pour l'inférence causale.

Graphiques acycliques orientés

Les graphes acycliques orientés (« Directed Acyclic Graphs » – DAG en anglais) sont une autre méthode graphique traitant de questions de causalité [236]. Cette méthode consiste à représenter les relations causales supposées entre l'exposition d'intérêt X et l'évènement d'intérêt Y, et d'ajouter sur le graphique toutes les variables (éventuellement non mesurées), qu'on suppose être la cause commune de deux ou plus des variables déjà présentes, ou intervenant en tant que médiateur dans la relation entre deux variables. Les relations causales sont représentées par des flèches. On dit que le graphe est orienté, ce qui signifie que les flèches ont un sens (donc il n'y a pas de double flèche). Le graphe doit aussi être acyclique, c'est-à-dire qu'aucun chemin orienté ne boucle : on ne peut pas à partir d'une variable revenir à elle-même. La façon dont on construit le graphe correspond à des hypothèses *a priori* sur les relations de causalité présentes, et le sens des flèches représente la causalité supposée. L'absence de flèche entre deux variables représente une absence d'effet causal direct de l'une sur l'autre. On appelle parent une cause directe d'une variable, et plus généralement ancêtre une cause directe ou indirecte. Inversement, on parle aussi d'enfant ou de descendant pour parler des effets. Un exemple de DAG est présenté dans la figure 6.

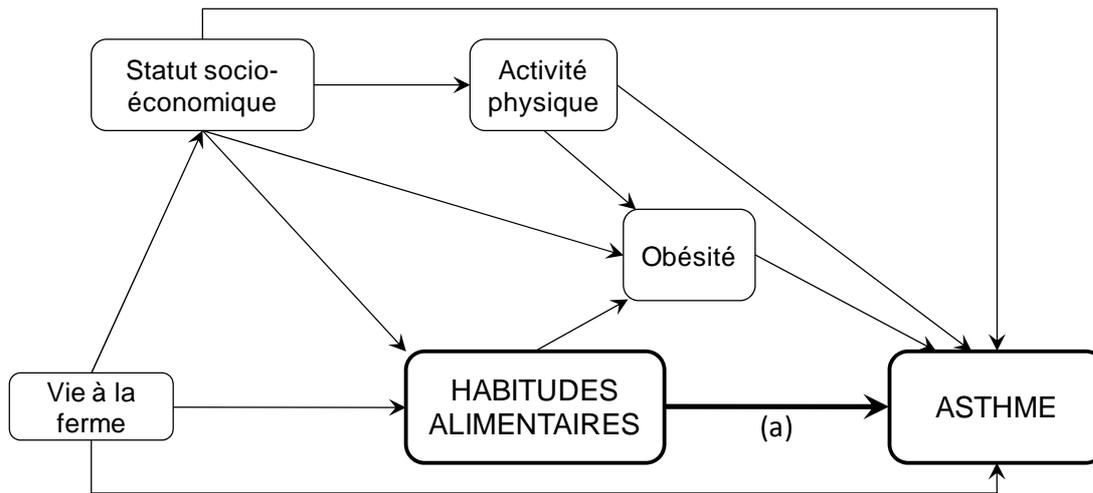


Figure 6. Exemple de DAG dans l'étude de l'effet causal des habitudes alimentaires sur l'asthme (représenté par la flèche (a)), prenant en compte les facteurs de confusion potentiels. Adapté de Bédard et al. [237].

Les DAG sont un support *qualitatif* à l'étude des relations causales, et non une méthode d'analyse statistique [231]. Ils sont utilisés comme une base pour comprendre les phénomènes de confusion possibles dans une étude avec une question de recherche donnée. C'est notamment un outil qui va permettre de déterminer un jeu de variables (minimal) sur lequel ajuster pour étudier la relation entre deux variables X et Y de façon non biaisée. Des règles, basées sur des développements théoriques permettent de voir si ajuster ou stratifier sur certaines variables peut réduire la confusion, ou au contraire en introduire. Par exemple, si on stratifie ou ajuste sur un descendant Z commun à deux variables X et Y, et si X et Y sont indépendantes, alors X et Y seront probablement associées dans au moins une des strates de la variable Z. Ainsi, par un mauvais choix des facteurs d'ajustement, des associations non causales peuvent être obtenues dans l'analyse statistique. Inversement, ajuster sur certaines covariables est nécessaire pour pouvoir interpréter causalement l'association entre X et Y. Une procédure en six étapes, définie par Pearl et décrite plus simplement par Shrier et al. [238], a été proposée pour déterminer sur quelles variables il convient d'ajuster pour une interprétation causale.

Cette méthode traite donc de la notion de causalité du point de vue du choix des facteurs de confusion, et revendique l'utilisation de critères basés sur les connaissances a priori (ou hypothèses) du sens des relations entre les variables en jeu, plutôt que des critères basés sur des associations statistiques, pour faire ce choix. Cette méthode a de plus l'avantage de permettre de représenter de façon explicite les structures causales présumées, et donc de clarifier les hypothèses faites. Dans le

cas où plusieurs hypothèses paraissent plausibles, il est recommandé de représenter les différents DAG possibles et de conduire les différentes analyses correspondantes [231]. Enfin on peut noter qu'il est possible d'inclure au graphe des variables non mesurées, et déterminer si la confusion induite par des variables non mesurées pourrait être contrôlée seulement à l'aide de variables mesurées.

Modèles à équations structurelles

Les modèles à équations structurelles ont été développés initialement dans le domaine des sciences sociales et comportementales à partir des années 1970 [221], afin d'étudier, par exemple, les déterminants causaux de l'anxiété, l'intelligence, ou du stress au travail. Ils s'inscrivent dans une démarche confirmatoire : on pose d'abord des hypothèses sur les relations entre les variables et on regarde ensuite si elles sont infirmées ou confirmées par le modèle. Les modèles à équations structurelles associent un système d'équations à un diagramme appelé « diagramme en chemins » (« path diagrams »), représentant un ensemble de relations causales possibles qu'on souhaite tester [239]. Un exemple d'un tel diagramme est donné dans la figure 7. Les diagrammes des chemins présentent des points communs avec les DAG ; par exemple, une flèche unidirectionnelle entre deux variables représente une relation de causalité directe possible. En revanche, les modèles à équations structurelles associent à chaque flèche un paramètre appelé « coefficient du chemin » *quantifiant* l'effet causal direct représenté par la flèche. Ces modèles permettent également de mettre des flèches bidirectionnelles entre deux variables, représentant une corrélation statistique sans hypothèse sur le sens de la relation causale. Enfin, en plus des variables observées (variables manifestes), les modèles à équations structurelles permettent d'introduire des variables latentes. Les variables latentes sont des variables non mesurées, existant au travers de variables manifestes avec lesquelles elles sont en relation.

Par exemple, dans la figure 7, le niveau de diplôme maternel était associé négativement et significativement avec la présence d'allergène au domicile (coefficient du chemin égal à -0.55) [240]. La présence d'allergène au domicile était une variable latente synthétisant des variables mesurées : la présence de blattes ou de souris, et le niveau de détérioration du logement.

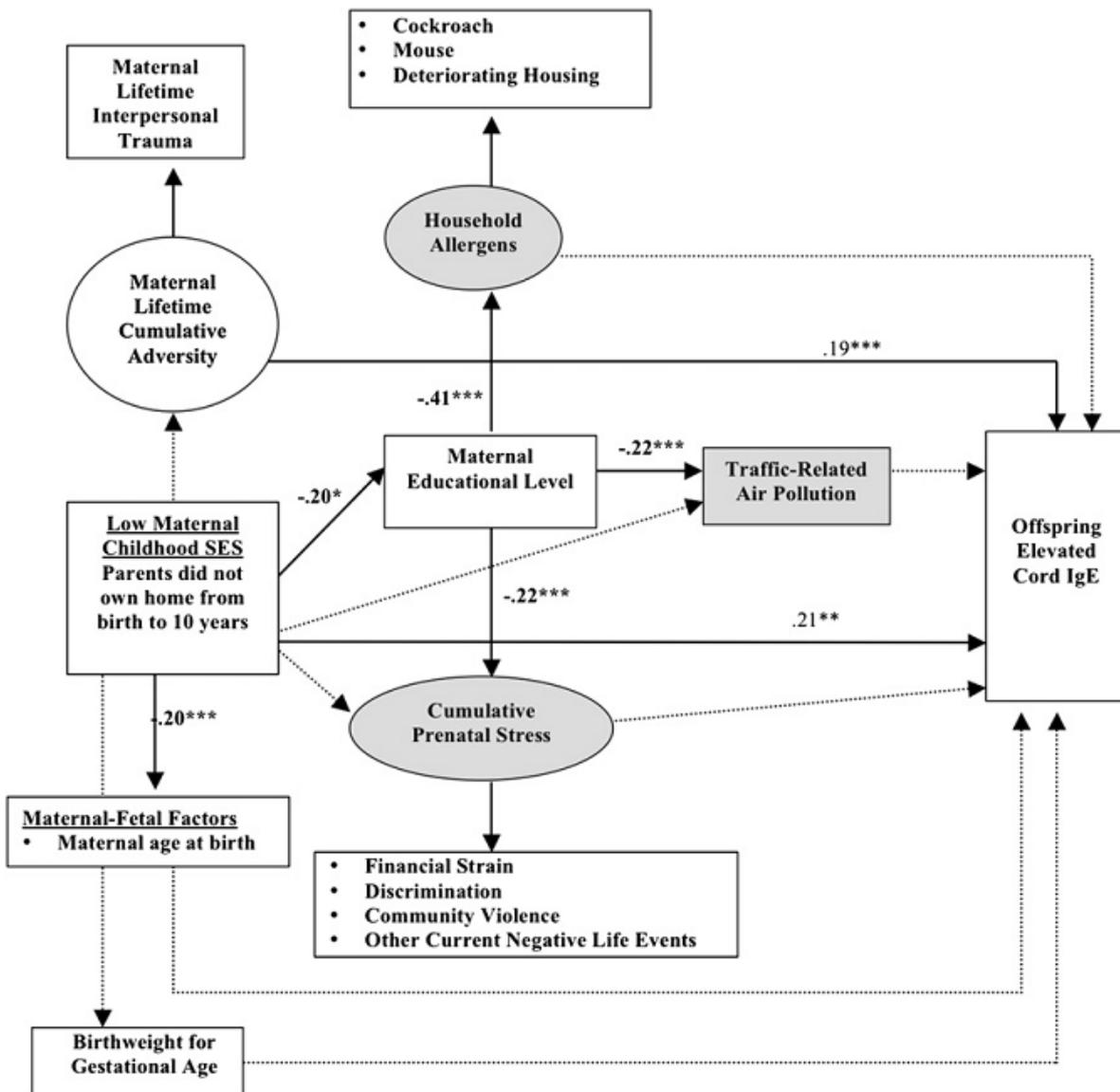


Figure 7. Exemple de modèle à équations structurelles, pour l'étude des effets directs et indirects des conditions socio-économiques maternelles dans l'enfance sur les sifflements chez l'enfant - reproduit de Sternthal et al. [240]. Les ovales représentent les variables latentes non mesurées, et les rectangles représentent les variables mesurées. Les éléments grisés représentent les variables d'environnement physique et social considérés comme d'intérêt dans l'analyse. Les lignes en gras représentent les chemins significatifs, et les lignes pointillées les chemins non significatifs.

D'un point de vue statistique, ces modèles ont été présentés comme une extension à la fois des régressions linéaires multiples et de l'analyse factorielle (variables latentes), dans un modèle global où plusieurs relations peuvent être testées simultanément, où des effets directs et indirects peuvent être quantifiés, et où des variables peuvent être à la fois « variable explicative » pour une relation, et « variable à expliquer » pour une autre. D'un point de vue théorique, l'écriture d'un tel modèle

(équations structurelles et diagramme en chemin) implique un schéma causal sous-jacent, alors que les équations de régressions ordinaires ne représentent que des associations. Ces modèles permettent de tester des hypothèses de recherche reflétant (ou approchant) la complexité des situations réelles (grand nombre de variables, avec réseaux d'interactions complexes).

Modèles développés dans le cadre contrefactuel

La causalité définie dans le cadre contrefactuel

L'approche contrefactuelle est une manière particulière de définir la causalité, qui se place dans un cadre où on cherche à estimer l'effet causal d'une action (exposition, traitement) sur un évènement d'intérêt. Cette approche a été développée parallèlement en philosophie des sciences comme un cadre pour définir la notion de causalité, et en statistique, où elle a donné lieu au développement à la fois de théories et de méthodes statistiques pratiques pour l'analyse « causale » [241].

Selon l'approche contrefactuelle, évaluer le lien de causalité consiste à comparer l'évènement d'intérêt dans le cas où l'exposition est présente, à l'évènement d'intérêt dans le cas où l'exposition est absente, « toutes choses égales par ailleurs ». Au sens strict, la condition « toutes choses égales par ailleurs » nécessiterait d'observer les mêmes sujets dans deux vies parallèles, l'une dans laquelle ils sont exposés, et l'autre dans laquelle ils sont non exposés (ce qui bien sûr est impossible en pratique). En ce sens, l'approche contrefactuelle traite la causalité par une question de type « et si ? » [222]. Prenons l'exemple d'un individu A ayant reçu un traitement, à la suite de quoi sa maladie a été guérie. Pour estimer l'effet causal, au niveau individuel, du traitement sur la guérison, on va se demander : « et si, *contrairement aux faits*, cet individu n'avait pas reçu le traitement, aurait-il guéri ? ». La réponse (inobservable) à cette question est appelée l'évènement contrefactuel (« counterfactual » = « counter to the fact » en anglais) : l'évènement qui aurait été observé si, contrairement aux faits, l'individu A avait eu une exposition différente de celle qu'il a eu [241, 242]. On parle aussi d'« évènement potentiel » (« potential outcome ») [221].

Cette approche conceptuelle de la causalité a été utilisée, depuis les années 1990, pour développer une théorie statistique de l'inférence causale [243], puis traduite sous forme d'équations mathématiques.

Si on note Y l'évènement d'intérêt (ex : une maladie), et E l'exposition dont on souhaite évaluer l'effet causal, on peut définir, pour chaque sujet, $Y_{e=0}$ l'évènement qui serait observé si le sujet n'avait pas été exposé, et $Y_{e=1}$ l'évènement qui serait observé si le sujet avait été exposé. Pour chaque sujet, un seul de ces deux évènements est effectivement observé, et l'autre est l'évènement contrefactuel. *Au niveau individuel*, il y a un effet causal si $Y_{e=0} \neq Y_{e=1}$ [242]. L'effet causal de cette exposition sur cette maladie peut être différent d'un individu à un autre, compte tenu de la présence d'autres facteurs individuels.

Au-delà de l'effet causal individuel, l'épidémiologiste va chercher à évaluer *un effet causal au niveau de la population*, qui correspond à un effet causal moyen. Pour définir l'effet causal au niveau de la population, il faut introduire $P(Y_{e=0} = 1)$, la proportion de sujets qui auraient été malades si toute la population avait été non exposée, et $P(Y_{e=1} = 1)$ la proportion de sujets qui auraient été malades si toute la population avait été exposée. Au niveau de la population, il y a un effet causal si $P(Y_{e=0} = 1) \neq P(Y_{e=1} = 1)$.

Des mesures de l'effet causal de E sur Y au niveau de la population sont par exemple l'excès de risque, le risque relatif, ou l'odds-ratio (OR) causal. Par exemple, l'OR causal peut s'écrire, à partir de ces probabilités contrefactuelles [244], comme :

$$OR_{causal} = \frac{P(Y_{e=1} = 1)/P(Y_{e=0} = 1)}{P(Y_{e=1} = 0)/P(Y_{e=0} = 0)}$$

On peut aussi exprimer l'OR causal à partir d'un modèle logistique [244]:

$$\text{logit } P(Y_e = 1) = \beta_0 + \beta_1 e$$

Où $Y_e = Y_{e=0}$ si $e = 0$, et $Y_e = Y_{e=1}$ si $e = 1$

$$\text{et où } OR_{causal} = \exp(\beta_1)$$

Rappelons que dans ces formules, les variables sont des variables contrefactuelles : la condition « toutes choses égales par ailleurs » est strictement vérifiée, et la relation entre E et Y n'est donc pas soumise à confusion ; l'OR causal s'écrit donc en fonction des variables contrefactuelles comme un OR non ajusté.

Estimation de l'effet causal

L'évènement contrefactuel n'étant pas observé, il n'est pas possible d'évaluer l'effet causal au niveau individuel. En revanche, sous certaines conditions, il est possible d'estimer l'effet causal au niveau de la population. Cette estimation peut se faire en utilisant comme substitut des observations contrefactuelles non observées un groupe de comparaison (le plus souvent, des individus différents observés sur la même période, ou parfois les mêmes individus observés sur une période différente) avec un niveau d'exposition différent [241]. La condition principale permettant d'estimer un effet causal en comparant deux groupes différents repose sur la notion d'« échangeabilité » de ces deux groupes. Pour définir cette notion d'échangeabilité, considérons le cas d'un essai randomisé, dans lequel deux groupes de sujets G_1 et G_2 sont tirés au sort. Il va ensuite être décidé, par exemple, que le groupe G_1 sera exposé, et que le groupe G_2 sera non exposé. Dans des conditions idéales (population suffisamment grande, pas de perdu de vue, adhérence complète au traitement,...), l'effet causal de l'exposition pourra être estimé grâce à la propriété d'« échangeabilité » des deux groupes résultant de la randomisation [242]. Cette propriété signifie qu'on aurait observé le même effet de l'exposition (c'est à dire les mêmes proportions de sujets malades dans le groupe exposé, et de sujets malades dans le groupe non exposé), si, contrairement aux faits, G_2 avait été le groupe exposé, et G_1 le groupe non exposé.

En revanche, dans les études observationnelles, les groupes exposés et non exposés diffèrent en général pour plusieurs caractéristiques (un ensemble de facteurs de confusion, que l'on notera L) : la propriété d'échangeabilité n'est alors pas vérifiée. Si l'ensemble de ces caractéristiques est connu (c'est-à-dire si on suppose qu'il n'y a pas de facteur de confusion non mesuré), alors on peut supposer une « échangeabilité conditionnelle », c'est-à-dire que conditionnellement à L , les groupes exposés et non exposés sont échangeables [242].

Plusieurs techniques statistiques ont pour but de « contrôler » la confusion induite par les facteurs L . Les plus communes sont la standardisation ou l'ajustement dans des modèles multivariés. Plus récemment, les méthodes basées sur le score de propension (par stratification ou appariement), et la pondération par l'inverse de la probabilité (« inverse probability weighting ») ont été proposées [245]. Si, dans des cas d'étude très simples (cas d'école), ces méthodes sont équivalentes [245], elles peuvent produire des résultats différents dans des situations plus complexes. Selon le problème étudié, certaines méthodes vont donc être moins appropriées que d'autres. Une liste des méthodes

s'appuyant sur l'approche contrefactuelle a été proposée par Greenland [243]. Les méthodes basées sur le score de propension ne seront pas détaillées dans ce chapitre. Dans la partie suivante, les modèles marginaux structuraux seront décrits. Ces modèles sont utilisés pour traiter les situations de confusion dépendant du temps dans les études longitudinales, par l'utilisation de la technique statistique de pondération par l'inverse de la probabilité.

Les modèles marginaux structuraux

Dans les études longitudinales, l'effet d'une exposition dépendante du temps sur un évènement de santé s'évalue généralement par des modèles de régression (régressions logistiques ou modèle de Cox par exemple). Ces modèles sont généralement ajustés sur les facteurs de confusion, qu'ils soient fixes dans le temps, ou dépendant du temps. Robins et al. [244] ont montré que dans certaines situations, ces approches standards, avec ajustement ou non sur les facteurs de confusion dépendant du temps, peuvent produire des résultats biaisés. Cela arrive sous les deux conditions suivantes (Figure 8) : une covariable (L_1) prédit à la fois l'évènement d'intérêt (maladie Y) et l'exposition ultérieure (E_1) ; et l'exposition passée (E_0) prédit cette covariable (L_1).

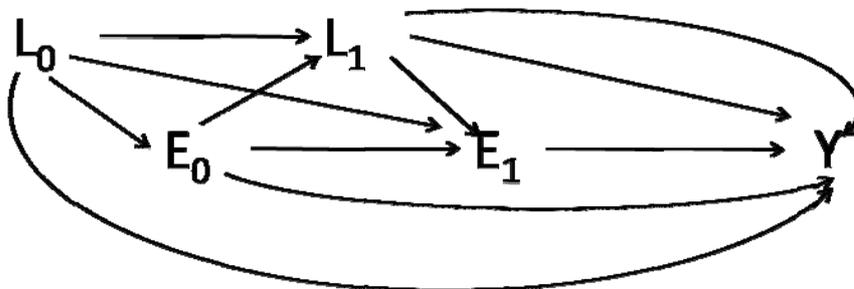


Figure 8. Situation de confusion dépendant du temps dans une étude où l'exposition (E), et les facteurs de confusion (L) sont observés à deux temps (0 et 1). Y est l'évènement d'intérêt.

Exemples de situations de confusion dépendant du temps

La situation de confusion dépendant du temps est fréquente dans les études longitudinales. Nous détaillons ici deux exemples :

Exemple 1 [246] : il s'agit d'une étude de l'effet de l'activité physique sur l'apparition de Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), avec des mesures répétées de l'activité physique, et

de différentes covariables. Les auteurs supposent que l'activité physique (à un temps t) est un comportement qui peut réduire l'apparition de BPCO. L'obésité peut jouer les rôles suivant dans cette relation : l'obésité au temps précédent ($t-1$) peut réduire l'activité physique à t , et peut également être associée à un risque plus élevé d'apparition de BPCO. L'obésité est donc un facteur de confusion dans la relation entre activité physique et apparition de BPCO. Par ailleurs, un niveau élevé d'activité physique au temps t peut prédire un risque moindre d'obésité à $t+1$, et l'obésité est donc également une variable intermédiaire dans la relation entre activité physique et la survenue de BPCO. Dans cette situation, ajuster, ou ne pas ajuster sur l'obésité dans un modèle de régression classique produirait dans les deux cas des résultats biaisés. Dans l'étude de cette relation, d'autres facteurs de confusion dépendant du temps peuvent être le tabac, les revenus, des comorbidités comme l'asthme, ou d'autres paramètres de santé (pression artérielle systolique, volume expiratoire maximal par seconde (VEMS)).

Exemple 2 [247] : il s'agit d'une étude observationnelle de l'effet d'un traitement antirétroviral (zidovudine) sur le nombre moyen de cellules CD4 chez des hommes affectés par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine). Dans ce contexte, les interrelations dans le temps entre seulement les deux variables d'intérêt (nombre de CD4 et prise de traitement) impliquent une situation de confusion dépendant du temps, du fait d'un biais d'indication. En effet, les médecins tendent à prescrire le traitement préférentiellement aux patients ayant un nombre de CD4 bas. Ainsi, le nombre de CD4 est un facteur de confusion dépendant du temps dans l'évaluation de l'effet du traitement sur le nombre de CD4, puisque, d'une part, le nombre de CD4 à un temps t prédit à la fois le nombre de CD4 au temps $t+1$ et le traitement au temps $t+1$, et d'autre part, le traitement au temps t prédit le nombre de CD4 au temps $t+1$.

Pondération par l'inverse de la probabilité

Dans ces situations, la relation entre l'exposition E et la maladie Y est soumise à confusion. Robins montre que la non prise en compte de cette confusion (par exemple le calcul de l'OR brut), ou la prise en compte par ajustement (calcul de l'OR ajusté), produisent dans les deux cas des résultats biaisés : à la fois l'OR brut et l'OR ajusté sur L diffèrent de l'OR causal [244]. Cela est lié au fait que les variables dépendant du temps sont simultanément des facteurs de confusion et de variables intermédiaires dans la relation entre E et Y . La technique statistique proposée par Robins et al. [244]

pour contrôler la confusion dans ces situations (et donc estimer l'OR causal) repose sur la pondération par l'inverse de la probabilité (« inverse probability weighting »).

Cette méthode consiste à étudier la relation entre E et Y (par exemple avec un modèle logistique), en affectant à chaque individu i , et pour chaque temps t , un poids W_{it} égal à l'inverse de la probabilité de recevoir son propre niveau d'exposition conditionnellement aux valeurs observées pour cet individu pour les covariables L (jusqu'au temps t).

Pour une étude où l'exposition et les covariables L ne sont observés qu'à un temps, w_i s'écrit :

$$W_i = 1/P[E = e_i | L = l_i] \quad (1)$$

Avec e_i l'exposition observée pour l'individu i et l_i les valeurs des facteurs de confusions observées pour l'individu i .

Affecter ce poids à chaque sujet dans l'étude de la relation entre E et Y permet de contrôler la confusion induite par L. En effet, la pondération des sujets revient à faire une analyse dans une pseudo-population, comprenant W_i copies de chaque participant i . En reprenant l'exemple du rôle de l'obésité dans l'étude du lien entre activité physique et survenue de BPCO, supposons qu'un individu en surpoids a 1 chance sur 4 de pratiquer une activité physique régulière (et donc 3 chances sur 4 de ne pas pratiquer d'activité physique), et un individu sans surpoids a 1 chance sur 2 de pratiquer une activité physique régulière (et donc également 1 chance sur 2 de ne pas pratiquer d'activité physique). Dans la pseudo-population, un sujet en surpoids pratiquant une activité physique va être représenté 4 fois (4/1 copies), alors qu'un sujet en surpoids ne pratiquant pas d'activité physique va compter pour 1.33 (4/3) copies. Les participants sans surpoids, qu'ils pratiquent une activité physique ou non, compteront pour 2 copies (2/1) d'eux-mêmes. Intuitivement, dans la pseudo-population, les déséquilibres liés au surpoids dans le niveau d'activité physique sont corrigés : l'activité physique n'est pas liée au surpoids. Plus généralement, dans la pseudo-population, l'exposition E n'est pas confondue par L. Robins et al [244] montrent que les probabilités d'être malade (ou non) selon l'exposition estimées dans cette pseudo-population sont égales aux probabilités contrefactuelles :

$$P(Y = 1 | E = 1)_{pseudo-population} = P(Y_{e=1} = 1)$$

et

$$P(Y = 1 | E = 0)_{pseudo-population} = P(Y_{e=0} = 1)$$

Ainsi, les mesures des effets de l'exposition sur la maladie (par exemple l'OR) estimés dans la pseudo-population sont des estimations des effets causaux (OR causal) définis à partir des probabilités contrefactuelles.

Dans le cas d'une étude où les observations ne sont faites qu'à un point dans le temps, ces probabilités sont aussi égales aux probabilités d'être malade selon l'exposition *standardisées* sur L dans la population d'origine. Ainsi dans une étude à un seul point dans le temps, la méthode de pondération par l'inverse de la probabilité est équivalente à la standardisation (voir [244] Appendix 1 pour une preuve détaillée avec un exemple numérique). Cette équivalence n'est pas vérifiée dans des études avec des données répétées en présence de confusion dépendant du temps, où seule la méthode de pondération par l'inverse de la probabilité permet d'estimer de façon non biaisée les relations causales.

Considérons maintenant des études dans lesquelles l'exposition et les facteurs de confusion sont observés de façon répétée, c'est-à-dire pour des temps $s = (0, \dots, S)$. La formule (1) peut être généralisée pour déterminer le poids à affecter au sujet i au temps t , $0 \leq t \leq S$:

$$W_i(t) = \prod_{s \leq t} \frac{1}{P[E_s = e_{is} | \bar{E}_{s-1} = \bar{e}_{i(s-1)}, \bar{L}_s = \bar{l}_{si}]} \quad (2)$$

Dans cette formule, un indice a été rajouté pour représenter le temps auquel chaque variable est observée : par exemple, E_s correspond à la variable exposition au temps s , et e_{is} l'exposition observée pour le sujet i au temps s . Les barres au dessus des variables représentent l'histoire de ces variables ¹ : par exemple, \bar{E}_{s-1} représente les variables correspondant à l'histoire de l'exposition jusqu'au temps $(s-1)$, c'est-à-dire $(E_1, E_2, \dots, E_{s-1})$, et $\bar{e}_{(s-1)i}$ représente les valeurs de l'exposition pour le sujet i aux temps $1, \dots, s-1$, c'est-à-dire $(e_{i1}, e_{i2}, \dots, e_{i(s-1)})$.

¹ Ici il est considéré que les covariables L au temps s précèdent l'exposition au temps s (conceptuellement, ou mesurées en pratique avant). Dans certaines études, seule l'histoire des covariables L jusqu'au temps $s-1$ est intégrée dans la formule. Par ailleurs, pour le temps $s=0$, $E_{s-1} = E_{-1}$ est défini comme égal à 0.

Le poids affecté au sujet i au temps t correspond donc pour chaque sujet à l'inverse de la probabilité d'avoir sa propre histoire d'exposition, sachant son histoire pour les covariables L , jusqu'au temps t .

Dans la formule (2), la probabilité conditionnelle d'exposition à chaque temps s peut être très variable, en particulier si l'exposition est fortement associée aux facteurs de confusion L . Cette variabilité peut entraîner des valeurs extrêmes pour les poids w_{it} pour certains sujets, et par conséquent des mauvaises propriétés statistiques pour l'estimateur basé sur la pondération par l'inverse de la probabilité (variance large, estimateur non normalement distribué). Ainsi, au lieu d'utiliser cette formule « brute » pour les poids, Robins et al. [244] ont introduit la formule des poids « stabilisés »², permettant de réduire la variabilité des poids :

$$SW_i(t) = \prod_{s \leq t} \frac{P[E_s = e_{is} | \bar{E}_{s-1} = \bar{e}_{(s-1)i}]}{P[E_s = e_{is} | \bar{E}_{s-1} = \bar{e}_{(s-1)i}, \bar{L}_s = \bar{l}_{si}]} \quad (3)$$

Estimation des poids

Les vrais poids sont inconnus, mais ils peuvent être estimés à partir des données. En effet, les numérateur et dénominateur de la formule (3) (probabilité d'être exposé au temps s) peuvent être évalués par des modèles de régression séparés. Par exemple, si l'exposition est une variable dichotomique, la probabilité $P[E_s = e_{is} | \bar{E}_{s-1} = \bar{e}_{(s-1)i}, \bar{L}_s = \bar{l}_{si}]$ (dénominateur de la formule (3)) peut être estimée comme la probabilité prédite par un modèle de régression logistique « poolé » (traitant chaque individu-temps comme une observation) modélisant l'exposition au temps s en fonction de l'exposition jusqu'à $(s-1)$ et des facteurs de confusion L jusqu'à $(s-1)$ ³.

² Les analyses nécessitent généralement, en plus de la prise en compte de la confusion dépendant du temps, le contrôle de la confusion induite par des variables V ne variant pas dans le temps comme par exemple le sexe. D'après les notations de Robins et al., ces variables V sont incluses dans le vecteur L_0 , et la confusion induite par ces variables est donc également contrôlée par leur présence dans le dénominateur de la formule (3). Cependant, dans certaines situations, pour obtenir la stabilisation des poids, les variables V doivent également être incluses dans le numérateur (qui devient $P[E_s = e_{is} | \bar{E}_{s-1} = \bar{e}_{(s-1)i}, V = v_i]$). Dans ce cas, la confusion induite par les variables V n'est plus contrôlée par la méthode de pondération par l'inverse de la probabilité, et ces variables (ne posant pas le problème de confusion dépendant du temps) doivent être incluses dans le modèle final permettant d'étudier la relation entre E et Y , comme variables d'ajustement.

³ En pratique, ces modèles n'incluent pas comme variables explicatives toutes les variables d'exposition (E_1, E_2, \dots, E_{s-1}), et toutes les variables de confusion (L_1, L_2, \dots, L_{s-1}), mais généralement une certaine fonction de ces variables, comme

Si l'exposition est une variable à plus de 2 classes, des modèles de régression logistique polytomique peuvent être utilisés pour prédire l'exposition, et comme pour la régression logistique, les probabilités prédites pour chaque niveau d'exposition pourront être utilisées dans le calcul des poids. Dans le cas où l'exposition est une variable continue, et qu'il peut raisonnablement être supposé que cette variable suit une loi normale, des modèles de régression linéaire peuvent être utilisés, et les poids correspondent au rapport de densités conditionnelles de la loi Normale, et peuvent être estimés à l'aide des paramètres estimés des régressions linéaires (coefficients de régression et variance).

Estimation de l'effet de l'exposition sur l'évènement d'intérêt

Une fois les poids estimés, l'étude de l'effet causal de E sur Y se fait par un modèle de régression non ajusté mais pondéré selon $w_i(t)$. Cela revient à étudier l'effet de E sur Y dans la pseudo-population. L'usage des poids induit une corrélation intra-individuelle, et pour estimer des intervalles de confiance valides, l'utilisation d'un modèle GEE (équations d'estimation généralisées), permettant des estimations de variance robustes, est recommandée.

La mise en œuvre de modèles marginaux structuraux peut se faire à l'aide de logiciels statistiques standards comme SAS® ou Stata®. Aucune procédure spécifique pour ces modèles n'a été développée, mais leur mise en œuvre ne nécessite que l'utilisation de fonctions standards permettant de réaliser des régressions (ex : PROC logistic sous SAS®), des calculs itératifs pour multiplier les probabilités prédites dans le calcul des poids, et des régressions avec possibilité de pondérer les observations et de spécifier une approche GEE (ex : PROC genmod sous SAS®). Des programmes génériques d'implémentation d'un modèle marginal structural dans SAS® sont donnés en annexe 1.

La validité du modèle marginal structural repose sur plusieurs hypothèses, détaillées par Cole et al. [248]. Une de ces hypothèses est la « positivité » : elle nécessite que les probabilités présentes dans le dénominateur des poids soient strictement positives pour toute combinaison des covariables. En pratique, une non-positivité systématique peut survenir si pour un niveau donné d'un des facteurs de

une mesure d'exposition cumulative, ou seulement ces variables à des temps proches (ex : s-1 et s-2). Ce choix est fait selon ce qu'il est approprié de prendre en compte pour prédire l'exposition.

confusion, les sujets ne peuvent pas, par définition, avoir un des niveaux d'exposition : par exemple, si pour un certain niveau de sévérité d'une maladie, le traitement est systématiquement donné. La non-positivité peut aussi arriver par hasard dans une étude avec des effectifs faibles et un grand nombre de variables, par exemple si, pour un certain niveau d'une certaine variable, aucun sujet n'est exposé. Dans les cas où les modèles marginaux structuraux ne peuvent être appliqués à cause de la violation de certaines hypothèses, comme par exemple l'hypothèse de positivité, une autre méthode issue de la théorie contrefactuelle de la causalité appelée « g-estimation » peut être utilisée [198, 244].

Applications des modèles marginaux structuraux en épidémiologie

L'étude de nombreuses maladies chroniques s'oriente vers l'épidémiologie « vie entière », qui implique des données longitudinales, et des schémas causaux sous-jacents complexes [249]. L'étude des relations causales possibles dans ces études implique dans un grand nombre de cas la possibilité de confusion dépendant du temps. Les modèles marginaux structuraux se sont révélés efficaces pour traiter des problèmes particulièrement difficiles en épidémiologie, impliquant des relations de causalité inverse, comme des biais d'indication [247, 250, 251], ou, comme nous allons le voir par la suite, le biais du travailleur sain.

Bien que ce modèle soit spécialement utile dans les études observationnelles, il peut aussi permettre de traiter des problèmes de confusion dépendant du temps pouvant intervenir dans des essais randomisés contrôlés, par exemple si les sujets, bien qu'assignés au hasard à un groupe traité ou non traité, modifient leur comportement (de manière non contrôlée) en fonction de l'apparition de symptômes [252].

La méthode a été généralisée aux analyses de survie [253]. L'équivalent d'un modèle de Cox, mais permettant de prendre en compte la confusion dépendant du temps, a été développé. Cette méthode passe par une estimation de poids prenant en compte la censure, en plus des poids prenant en compte la confusion. Ces deux types de poids sont multipliés pour obtenir le jeu de poids final déterminant la pseudo-population.

On trouve également des études utilisant des modèles marginaux structuraux pour étudier l'effet direct de *plusieurs* expositions sur l'évènement d'intérêt, en contrôlant les interrelations dans le temps entre les expositions étudiées, et entre les expositions et des covariables dépendant du temps. Ainsi, Tager et al. [254] ont étudié simultanément les effets de la composition corporelle et de

l'activité physique sur la limitation fonctionnelle chez des personnes âgées, en contrôlant la confusion induite par l'interrelation de ces deux variables dans le temps, et leurs relations avec d'autres covariables. Nandi et al. [249] ont étudié l'effet direct des conditions socio-économiques dans l'enfance et à l'âge adulte sur l'apparition de maladies cardio-vasculaires à l'âge adulte, en contrôlant la confusion et la médiation induite par les relations entre conditions socio-économiques dans l'enfance et à l'âge adulte, et avec d'autres covariables (caractéristiques socio-démographiques, et facteurs de risque pour les maladies cardio-vasculaires à l'âge adulte). Dans ces exemples, un jeu de poids est calculé pour chaque exposition d'intérêt (avec des modèles appropriés pour prédire chacune des expositions), et le produit de ces poids est utilisé pour construire la pseudo-population. Suarez et al. [255] ont proposé une revue de la littérature des études ayant utilisé des modèles marginaux structuraux depuis 2000. Au total, 118 articles ont été identifiés, (le nombre d'articles est passé de 2 par an en 2002 à 29 par an en 2008). Parmi les articles ayant comparé les résultats obtenus avec des modèles marginaux structuraux et avec des méthodes traditionnelles, 11% ont trouvé des résultats menant à des interprétations opposées. Quand les effets allaient dans la même direction, les associations estimées par les deux méthodes différaient d'au moins 20% pour 40% des études. Ces résultats montrent que des différences importantes sont observées quand les méthodes utilisées tiennent ou ne tiennent pas compte de la possibilité de confusion dépendant du temps.

Conclusion

Il n'y a pas en science un concept unanime de la causalité, et souvent le scientifique, face à sa question de recherche, va définir ce qu'il entend par causalité pour la question donnée [222]. Cette définition est souvent difficile en sciences sociales et de la santé car les phénomènes étudiés sont complexes. Dans le cadre de la recherche sur des maladies hétérogènes et multifactorielles, les schémas causaux impliquent souvent des causes et des effets multiples [234].

Nous avons décrit plusieurs outils qui ont été construits pour l'analyse causale en épidémiologie et dans des domaines apparentés. Le tableau 4 résume les caractéristiques principales de ces différents modèles, en faisant apparaître les « modèles causaux » comme un cheminement associant une réflexion sur la question de recherche, une représentation/formulation d'hypothèses causales et le choix d'une technique statistique. Le choix de l'approche permettant de traiter la causalité dépend de questions pratiques (à quelles données on a accès) et de la question de recherche (expliquer un

phénomène dans sa globalité, mesurer l'effet de causes connues, décider d'actions,...) [222]. Des auteurs [256, 257] ont souligné l'importance de distinguer, d'un point de vue terminologique et conceptuel, ce qui est parfois appelé « modèle causal » (ou « modèle structural »), de la technique statistique utilisée. Le terme « modèle causal » renvoie à un ensemble de relations causales supposées en lien avec une question de recherche, guidant un raisonnement, la construction d'une étude, et/ou l'application de méthodes statistiques particulières. En revanche, aucune méthode statistique n'est causale en elle-même [221]. Par ailleurs, même quand une approche causale est choisie, elle est toujours assortie d'hypothèses a priori, souvent fortes, qui doivent être clairement spécifiées et justifiées [256, 257].

Les méthodes présentées dans ce chapitre ont été développées par différents auteurs et dans des domaines de recherche variés, et il est difficile de les synthétiser dans une vision d'ensemble. L'approche contrefactuelle apparaît comme unificatrice puisque des auteurs ont montrés que toutes les méthodes présentées ici pouvaient être formulées en termes contrefactuels : les décisions déduites des DAG pourraient être déduites d'une écriture en termes contrefactuels des relations entre les variables, mais l'outil graphique est beaucoup plus facile d'utilisation, en particulier dans des problèmes impliquant de nombreuses variables [231]. Un modèle à équations structurelles peut-être vu comme une représentation compacte d'un grand nombre de questions contrefactuelles [221, 231]. Les relations entre modèles contrefactuels et modèle à causes composantes suffisantes ont également été décrites [230]. Pearl [232] a récemment proposé une approche unifiée de la causalité (« théorie structurale de la causalité »), regroupant des caractéristiques des modèles à équations structurelles, du cadre contrefactuel, et des modèles graphiques. Il a ainsi montré que ces différents systèmes de raisonnement sur la causalité, développés indépendamment, reposent sur une base logique équivalente [241]. Ce chapitre ne mentionne pas certaines questions d'inférence causale particulières comme les biais de sélection dans l'échantillon étudié, les données manquantes pas complètement au hasard, les facteurs de confusions non mesurés, ou les erreurs de mesures. Des solutions qui ont été développées pour traiter ces problèmes incluent des méthodes d'analyse bayésienne, des méthodes de gestion des données manquantes, l'utilisation de variables latentes, ou l'utilisation de variables instrumentales [243, 258].

Toutes les approches qui ont été présentées dans ce chapitre illustrent le principe de « no causes in, no causes out » [229], puisqu'elles reposent toutes initialement sur un schéma causal supposé (les « causes in ») qui sera la base pour tout le raisonnement causal qui aidera à produire de nouvelles connaissances (les « causes out »). La phase de construction du schéma causal supposé apparaît ainsi comme la plus importante et est généralement considérée comme une phase difficile (justification des hypothèses, multiplicité des schémas possibles,...). Au-delà de cette phase, des outils d'analyse statistique ont récemment été développés et ouvrent un champ nouveau d'études possibles, notamment en épidémiologie vie entière.

Tableau 4. Synthèse des approches causales

Objectif	Outils graphiques	Ecritures mathématiques	Techniques statistiques
<u>(1) Représenter/formuler des relations causales</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Modèles à causes composantes suffisantes - DAG - Diagramme des chemins (SEM) 	<ul style="list-style-type: none"> - Langage contrefactuel - Equations structurelles 	
<u>(2) Selon la question de recherche :</u>			
<ul style="list-style-type: none"> • Contrôler la confusion induite par L dans l'étude de l'effet de E sur Y (Y l'évènement d'intérêt, E une ou plusieurs expositions d'intérêt, L une ou plusieurs variables mesurées) 	DAG : choix des facteurs de confusion, choix de la technique statistique		<ul style="list-style-type: none"> - <u>Pas de confusion dépendant du temps :</u> Standardisation Appariement Score de propension Régression multivariée - <u>Confusion dépendant du temps :</u> Pondération par l'inverse de la probabilité (Modèle marginal structural) G-estimation
<ul style="list-style-type: none"> • Etudier de manière globale relations causales entre plusieurs variables (variables mesurées, ou variable latentes existant au travers de variables mesurées) 	Diagramme des chemins (SEM)	Equations structurelles	Extension de la régression linéaire et de l'analyse factorielle

DAG, Directed Acyclic Graph (Graphe acyclique orienté) ; SEM, Structural Equations Model (modèle à équations structurelles).

III - OBJECTIFS

L'objectif général de la thèse est d'approfondir les connaissances actuelles sur les relations entre les expositions professionnelles et l'asthme, avec un intérêt particulier pour l'étude du rôle des expositions professionnelles aux produits de nettoyage et pour des aspects méthodologiques liés à la prise en compte du biais du travailleur sain.

L'objectif traité dans la première partie est l'étude des relations entre les expositions professionnelles aux produits de nettoyage et l'asthme, avec pour objectifs spécifiques :

- 1/ Mieux caractériser les produits en cause dans cette relation
- 2/ Déterminer les relations entre les expositions aux produits de nettoyage et différents phénotypes d'asthme caractérisant son expression clinique et ses composantes allergique et inflammatoire.

L'objectif traité dans la deuxième partie est l'étude de l'impact et la prise en compte du phénomène de sélection lié au biais du travailleur sain, avec deux objectifs spécifiques :

- 1/ Evaluer la présence d'un biais de sélection à l'embauche (hire effect) et ses déterminants cliniques et sociodémographiques.
- 2/ Quantifier et contrôler l'impact du biais du travailleur sain dans les associations entre les expositions professionnelles et l'asthme par l'utilisation de modèles marginaux structuraux.

IV - MATERIEL ET METHODES – ASPECTS GENERAUX

IV.1 - L'ETUDE EGEA

A - PRESENTATION DE L'ETUDE

L'étude Epidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (EGEA) est une étude française incluant des cas asthmatiques, des membres de familles des cas, et des témoins [259-261]. L'enquête initiale (EGEA1) a été conduite entre 1991 et 1995 dans cinq villes (Paris, Lyon, Grenoble, Marseille et Montpellier) et incluait des enfants et des adultes [260]. Une enquête de suivi (EGEA2) a été réalisée entre 2003 et 2007 [59]. A la première enquête, les proposants étaient âgés de 7 à 70 ans, devaient être nés en France de parents nés en France et habiter une zone définie des villes de l'étude. Pour recruter les cas asthmatiques, des auto-questionnaires ont été distribués dans les consultations de pneumologie et d'allergologie de sept hôpitaux (pour les proposants enfants, le questionnaire était rempli par les parents, en général la mère). Après recueil des auto-questionnaires les cas asthmatiques recrutés étaient ceux ayant répondu positivement aux quatre questions suivantes [260]:

1. Avez-vous déjà eu des crises d'essoufflement au repos avec des sifflements dans la poitrine ?
2. Avez-vous déjà eu des crises d'asthme ?

Si oui :

3. Ce diagnostic a-t-il été confirmé par un médecin ?
4. Avez-vous eu une crise d'asthme dans les douze derniers mois ?

Au total, 135 cas enfants (moins de 16 ans) et 253 cas adultes ont été recrutés. Les témoins étaient appariés selon l'âge, le mois d'examen et la ville [260]. Ils ont été sélectionnés dans des services de chirurgie de Paris et de Marseille, dans un centre de la sécurité sociale à Marseille, et à partir des listes électorales de Paris, Lyon, Grenoble et Montpellier. Les témoins enfants ont tous été recrutés

dans des consultations de chirurgie. Les apparentés du premier degré des proposants asthmatiques (conjointes et enfants des cas adultes ; parents et frères et sœurs des cas enfants) ont été invités à participer à l'enquête [260]. Au total l'enquête EGEA1 réunissait 2047 sujets, parmi lesquels 388 cas, 415 témoins et 1244 membres des familles des cas asthmatiques. Le protocole de l'étude avait été approuvé par le comité d'éthique (Cochin Port-Royal) et tous les participants ont donné un consentement écrit.

Les sujets acceptant de participer à l'étude devaient alors répondre à un questionnaire standardisé [262], adapté de questionnaires internationaux, en particulier celui de l'étude européenne ECRHS. Ce questionnaire détaillé était administré par un enquêteur et comprenait des questions sur les symptômes respiratoires et allergiques et les traitements médicaux, avec un questionnaire plus détaillé administré aux asthmatiques, concernant par exemple la fréquence des symptômes, les facteurs déclenchant les crises, l'âge de début de la maladie et les périodes de la vie avec ou sans crises. Le reste du questionnaire concernait les facteurs environnementaux : le tabagisme actif et passif, la vie à la campagne, la présence d'animaux domestiques au quotidien, les caractéristiques du logement (type de chauffage, exposition aux acariens et moisissures), et les expositions professionnelles. Des données physiologiques et biologiques ont aussi été collectées. Les examens comprenaient une spirométrie de base, un test d'hyperréactivité bronchique à la méthacholine, des tests allergiques cutanés à 11 allergènes, et des prélèvements sanguins, avec, entre autres, un dosage des IgE totales, une numération formule sanguine, ainsi que la constitution d'une biobanque avec extraction d'ADN et des prélèvements cellulaires pour une mise en lignées.

Dix à douze ans après l'enquête initiale, les participants d'EGEA1 ont été invités à participer à une enquête de suivi. Dans une première étape, un auto-questionnaire postal court a été envoyé aux sujets (figure 9). Ce questionnaire a été complété par 92% de la population initiale [59]. Cinquante-huit nouveaux sujets (non participants à EGEA1), membres de familles des cas d'EGEA1 ont par ailleurs accepté de participer à l'enquête de suivi. Au total, 1601 sujets (77% de la population initiale et 58 nouveaux membres de famille) ont répondu à un questionnaire détaillé. Pour 77 sujets, un questionnaire raccourci a été utilisé (administré par téléphone, ou retourné par voie postale).

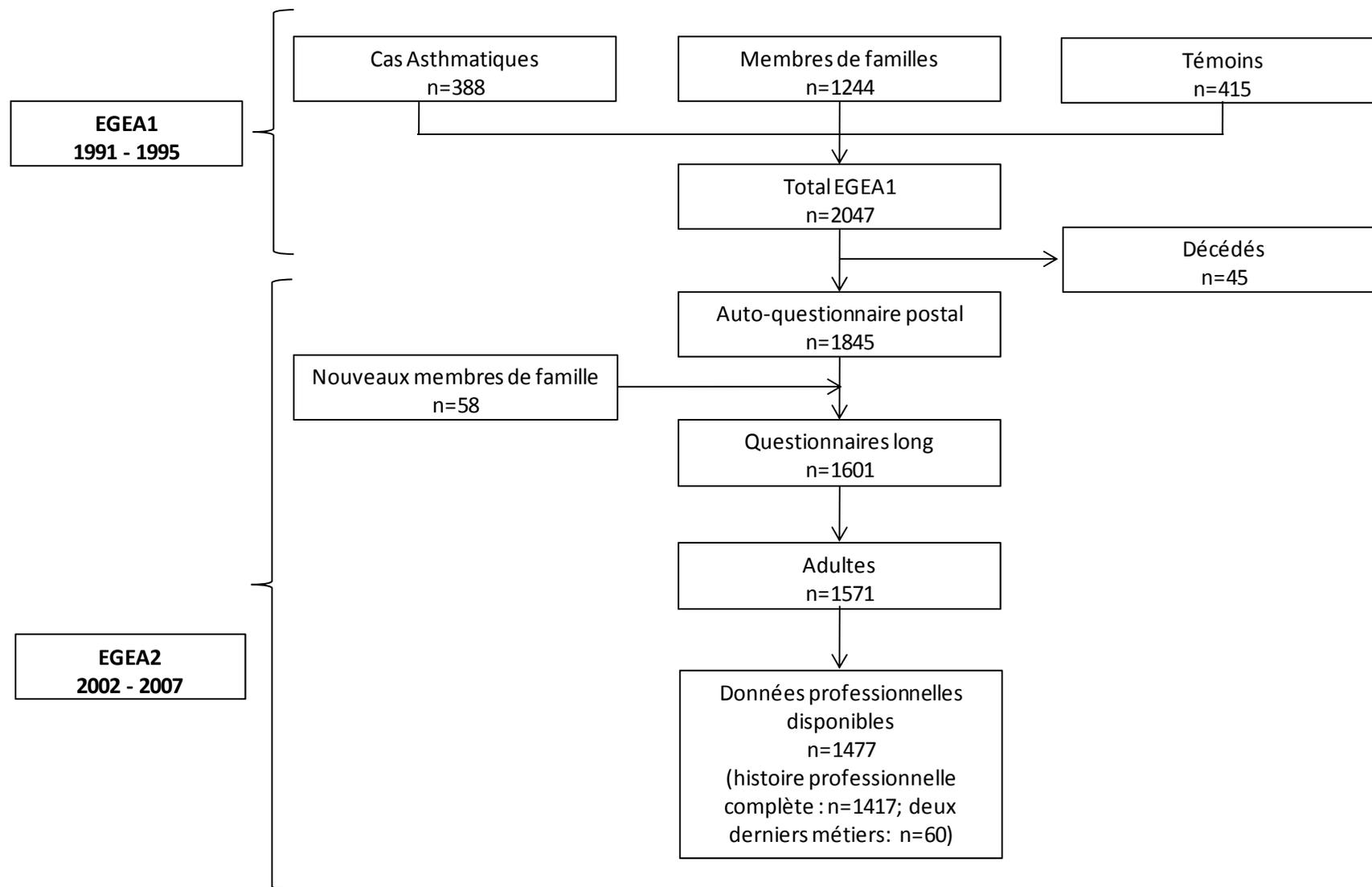


Figure 9. Populations de EGEA1 et EGEA2 et information disponible sur l'histoire professionnelle

Le questionnaire EGEA2 était construit sur le même modèle que celui d'EGEA1, et a été complété en fonction des nouvelles hypothèses : des questions ont par exemple été rajoutées concernant le contact avec les animaux de ferme dans l'enfance. Le questionnaire a aussi été harmonisé avec le questionnaire ECRHSII, en particulier pour les aspects professionnels, avec des questions sur des métiers spécifiques (voir partie IV.1.C). Des questionnaires de qualité de vie générique (SF36) et spécifique pour l'asthme (AQLQ) ont été ajoutés. Un examen clinique (spirométrie, tests cutanés, prélèvements sanguins) a également été réalisé à EGEA2.

La majorité des sujets ayant participé au suivi étaient adultes (n=1571), et des données sur l'histoire professionnelle étaient disponibles pour 1477 d'entre eux. Les questionnaires complétés d'EGEA2 ont été scannés après anonymisation. Cela a permis des vérifications plus faciles lors de la création de variables dérivées, notamment, dans ce travail de thèse, pour la création de variables décrivant l'histoire professionnelle au cours de la vie ou de l'expression de l'asthme au cours de la vie (voir partie suivante).

B - DEFINITION DE L'ASTHME ET DES PHENOTYPES ASSOCIES A L'ASTHME

Asthme

Les sujets définis comme ayant un asthme étaient soit les cas asthmatiques recrutés à EGEA1, soit les membres de famille ou les témoins ayant répondu positivement à l'une des deux questions suivantes : « Avez-vous déjà eu des crises d'essoufflement au repos avec des sifflements dans la poitrine ? » ou « Avez-vous déjà eu des crises d'asthme ? » [260]. A EGEA2, *l'asthme vie* était défini chez les membres des familles ou les témoins par une réponse positive à l'une de ces questions à EGEA1 ou à EGEA2. *L'asthme actuel* (à EGEA1 ou à EGEA2) était défini par la présence d'asthme vie et la description de crises d'asthme, de symptômes respiratoires (sifflements, crises d'essoufflement) ou d'un traitement pour asthme dans les 12 derniers mois [59] comme dans ECRHS [263]. *L'âge de début d'asthme* était défini par l'âge de la première crise d'asthme recueilli par questionnaire. La question a été posée à EGEA1 et EGEA2, et la variable utilisée dans les analyses a été créée à partir de ces deux informations quand elles étaient disponibles, en privilégiant la date la plus proche de l'évènement. Des questions étaient également posées sur la présence ou l'absence de crises

d'asthme selon les périodes de la vie : « A combien de temps remonte votre dernière crise (en semaines) ? », « Avez-vous eu une période de plusieurs années sans crise ? », et si oui : « A quel âge vos crises ont-elles disparu ? » ; « A quel âge vos crises ont-elles réapparues ? ». Ces informations ont été utilisées dans certaines analyses pour construire une variable mesurant *l'expression de la maladie* tout au long de la vie. Lorsque des incohérences dans les dates étaient observées, les questionnaires étaient vérifiés au cas par cas (questionnaires scannés). Les informations ont été revues pour 12% des sujets ayant répondu à ces questions.

Sévérité de l'asthme

La sévérité de l'asthme au cours des 12 derniers mois était évaluée au plus près des critères des recommandations internationales GINA (Global Initiative for Asthma) [264]. Ces recommandations ont permis de classer l'asthme selon quatre stades de sévérité : intermittent, léger persistant, modéré persistant, et sévère persistant [36]. Cette classification prend en compte, d'une part le niveau de sévérité clinique de la maladie (fréquence des crises, symptômes respiratoires entre les crises, hospitalisation pour asthme, fonction ventilatoire), et d'autre part le niveau de traitement (aucun, traitement sans corticoïdes inhalés, traitement avec des corticoïdes inhalés). Les recommandations GINA ayant évolué entre 2002 et 2006, les critères appliqués pour définir la sévérité à EGEA1 (recommandations 2002) et à EGEA2 (recommandations 2004-2006) diffèrent légèrement. Dans les analyses réalisées pour cette thèse, les informations et la définition d'EGEA1 sont utilisées pour définir la sévérité dans l'enfance dans le chapitre V.2.A, et les informations et la définition d'EGEA2 sont utilisées pour définir la sévérité à l'âge adulte dans le chapitre V.1.B.

Score de symptômes d'asthme

Le score de symptômes proposé par Pekkanen et al. [56, 57] dans l'étude ECRHS est basé sur le nombre de réponses positives à des questions sur la présence de symptômes d'asthme dans les 12 derniers mois. Ce score a été adapté dans l'étude EGEA avec une définition proche de celle d'ECRHS, avec des adaptations pour les questionnaires rédigés pour les adultes et les enfants. Les questions utilisées sont les suivantes (questionnaire pour les adultes) : « Avez-vous déjà eu des crises d'étouffement au repos avec des sifflements dans la poitrine ? », « Vous êtes-vous réveillé(e) avec une sensation de gêne respiratoire à un moment quelconque dans les douze derniers mois ? », « Avez-vous eu une crise d'essoufflement au repos pendant la journée à un moment quelconque

dans les douze derniers mois ? », « Avez-vous eu une crise d'essoufflement à la suite d'un effort intense à un moment quelconque au cours des douze derniers mois ? », et « Avez-vous été réveillé(e) par une crise d'essoufflement à un moment quelconque dans les douze derniers mois ? ». Dans le questionnaire rédigé pour les enfants, des questions similaires à celles du questionnaire pour les adultes ont été sélectionnées pour définir le score chez les enfants. Le score de symptôme est défini chez les asthmatiques et les non-asthmatiques, sur une échelle de zéro à cinq symptôme(s). Dans les analyses réalisées dans cette thèse, le score de symptômes a été utilisé de façon dichotomique chez les asthmatiques uniquement pour définir l'asthme plus ou moins symptomatique. Dans les analyses présentées dans le chapitre V.1.B, chez les adultes asthmatiques, les deux catégories considérées sont un score faible (0-1 symptôme) ou un score modéré à élevé (≥ 2 symptômes), comme cela avait été fait auparavant dans EGEA2 [173]. Dans les analyses présentées dans le chapitre V.2.A, chez les enfants asthmatiques, le seuil a été choisi de façon à avoir des effectifs équilibrés dans les deux catégories. Les catégories considérées sont un score de symptômes faible à modéré (0-3 symptôme(s)) ou un score de symptôme élevé (4-5 symptômes).

Contrôle de l'asthme

Le contrôle de l'asthme dans les 12 derniers mois a également été estimé comme dans l'étude ECRHS [263] et au plus proche des recommandations récentes GINA 2006-2010 [59]. Il est défini en trois niveaux : asthme contrôlé, partiellement contrôlé, et non contrôlé. Il est basé sur la présence d'un certain nombre d'items indiquant un mauvais contrôle de la maladie : des troubles respiratoires fréquents, des symptômes diurnes et nocturnes, des crises d'asthme, une fonction ventilatoire basse, des hospitalisations pour asthme ou une utilisation de traitement d'urgence.

Asthme parental

De par la construction de l'étude EGEA, l'asthme parental était recueilli différemment selon le statut d'inclusion des sujets. Pour les parents inclus dans l'étude (cas adultes, parents d'un enfant de l'étude), l'asthme était recueilli par questionnaire lors de l'entretien. Lorsque les parents n'étaient pas inclus dans l'étude, les informations sur l'asthme parental ont été recueillies dans un bref questionnaire sur l'histoire familiale, rempli par le sujet inclus, ou par le parent lui-même si le sujet inclus était un enfant. Une étude antérieure a montré que ce type de mesure de l'asthme parental n'était pas biaisé par l'état asthmatique ou non asthmatique des répondants [265].

Facteurs déclenchant les symptômes

Les facteurs déclenchant les symptômes respiratoires et allergiques ont été recueillis par auto-questionnaire. Les questions concernaient des situations provoquant habituellement des symptômes : pièce enfumée, pollution atmosphérique, poussières, foin/fleurs coupées, le contact avec l'air froid, l'effort physique important... Les symptômes étaient les quintes de toux, les sifflements, et/ou les crises d'essoufflement, classés comme symptômes respiratoires ; et les éternuements et/ou le nez qui coule comme de l'eau, classés comme symptômes nasaux.

Phénotypes d'allergie

La rhinite allergique était définie par la réponse positive à au moins une des deux questions suivantes : « Avez-vous déjà eu une rhinite allergique ? » ou « Avez-vous déjà eu le rhume des foins ? ».

Pour mesurer l'atopie, des tests allergiques cutanés ont été réalisés à EGEA1 pour 11 aéroallergènes (chat, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blattella germanica*, olivier, fléole des prés, pariétaire, bouleau, ambroisie, *Aspergillus*, *Cladosporium herbarum*, *Alternaria tenuis*). A EGEA2, en plus de ces 11 allergènes, les tests ont également été réalisés pour le cyprès. Un test était positif pour un aéroallergène si une papule de diamètre supérieur ou égal à 3 mm par rapport au contrôle négatif était observée. L'atopie était définie par la présence d'au moins un test cutané positif.

Exploration fonctionnelle Respiratoire

Le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) était mesuré lors des examens fonctionnels respiratoires. Dans les analyses effectuées dans cette thèse, le VEMS en % du prédit était calculé à partir des valeurs de références de Stanojevic et al. [266].

L'hyperréactivité bronchique était mesurée par un test de provocation à la méthacholine. Ce test n'était pas réalisé chez les participants avec un VEMS <80% des valeurs prédites, ou un VEMS post-diluant <90% du VEMS de base. L'hyperréactivité bronchique était définie de façon dichotomique par une baisse du VEMS d'au moins 20% pour une dose cumulée de méthacholine ≤ 4 mg (« provocative dose » PD₂₀ ≤ 4 mg). Elle est également exprimée comme une transformation de la pente de la relation dose-réponse (dose de méthacholine et baisse du VEMS), avec la transformation : $100/(\log \text{ pente} + 10)$ proposée par Chinn et al. [267]. Plus la valeur de cet indicateur est basse, plus l'hyperréactivité bronchique est importante.

C - ESTIMATION DES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES

A EGEA1, des informations étaient recueillies sur les deux derniers métiers exercés. A EGEA2, pour les sujets ayant répondu au questionnaire long, l'ensemble de l'histoire professionnelle était recueillie, incluant tous les stages d'au moins un mois, et tous les métiers d'au moins trois mois. Pour les 77 sujets ayant accepté de répondre seulement au questionnaire raccourci, des informations étaient demandées seulement pour les deux derniers métiers (connus pour 60 sujets). Au total, une information sur l'histoire professionnelle à EGEA2 (utilisée dans les analyses réalisées pour cette thèse) est disponible pour 1477 sujets (figure 9). Une description des caractéristiques cliniques de ces 1477 sujets selon l'asthme est donnée dans le tableau 5.

Tableau 5. Description des caractéristiques cliniques à EGEA2 chez les 1477 sujets avec une information sur l'histoire professionnelle, selon le statut d'asthme vie

	Tous	Asthme vie	
	n=1477	Non n=847	Oui n=630
Statut dans l'étude			
Cas	281 (19.0)	-	281 (44.6)
Membre de famille	793 (53.7)	510 (60.2)	283 (44.9)
Conjoint	93 (6.3)	84 (9.9)	9 (1.4)
Témoin	310 (21.0)	253 (29.9)	57 (9.1)
Age de début d'asthme			
Enfance (≤ 16 ans)	373 (64.1)	-	373 (64.1)
Adulte (> 16 ans)	209 (35.9)		209 (35.9)
VEMS $< 80\%$ prédit			
Non	1139 (87.2)	688 (92.9)	451 (79.8)
Oui	167 (12.8)	53 (7.1)	114 (20.2)
Test à la méthacholine (n)			
	810	476	
PD20 ≤ 4 mg			
Non	459 (56.7)	350 (73.5)	109 (32.6)
Oui	351 (43.3)	126 (26.5)	225 (67.4)
Tests cutanés positifs			
Non	548 (44.6)	430 (61.5)	118 (22.3)
Oui	680 (55.4)	269 (38.5)	411 (77.7)
IgE, ≥ 100 UI/ml			
Non	766 (58.1)	531 (70.9)	235 (41.3)
Oui	552 (41.9)	218 (29.1)	334 (58.7)

VEMS, Volume Expiratoire Maximal par Seconde; IgE, Immunoglobuline E; PD20 ≤ 4 mg, Dose provocatrice causant une baisse du VEMS de 20% ≤ 4 mg méthacholine. Résultats présentés comme n(%).

Dans le questionnaire sur l'histoire professionnelle, les questions portaient sur l'intitulé du métier, le secteur d'activité, et les tâches effectuées habituellement, qui devaient être précisément décrits par le sujet. A partir de ces informations, un code de métier à quatre chiffres a été affecté par un codeur expérimenté, selon la classification de 1988 du BIT (Bureau International du Travail, Classification Internationale Type des Professions).

Questionnaires pour des métiers spécifiques

Des questionnaires pour certains métiers spécifiques étaient de plus adressés (1) aux infirmiers, personnels de santé ou personnels de laboratoires, ou (2) aux personnes effectuant un travail de ménage ou de nettoyage [130]. Ces questionnaires étaient adaptés des questionnaires pour les métiers spécifiques d'ECRHS [170]. Les questions concernaient le type de métier (infirmier, technicien, personnel soignant,...), le lieu de travail (service hospitalier, maison de retraite, logements privés, bureaux...), la fréquence (jamais, <1 jour/semaine, 1-3 jour/semaine, 4-7 jour/semaine) à laquelle différentes tâches étaient effectuées (nettoyage, désinfection,...), la fréquence d'utilisation de gants en latex, et de différents produits de nettoyage. Les participants ayant effectués plusieurs métiers avec des tâches similaires ont complété le questionnaire une seule fois pour l'ensemble des métiers similaires. Dans les analyses utilisant la déclaration des sujets, les sujets étaient classés comme exposés à une tâche ou un produit spécifique quand ils déclaraient une exposition au moins 1 jour par semaine pour au moins un des métiers décrits. Une variable globale d'exposition déclarée aux tâches/produits de nettoyage ou de désinfection a été construite. Un sujet était classé comme exposé s'il déclarait une exposition au moins 1 jour par semaine à au moins un des items détaillés en annexe 2.

Estimations par matrices emploi-exposition

A partir des codes métiers, deux matrices emploi-exposition construites pour l'étude de la santé respiratoire ont été appliquées.

Matrice ALOHA

La matrice ALOHA permet une estimation de l'exposition à des grandes catégories de nuisances potentiellement à risque pour la santé respiratoire [268]. Sa version initiale fournissait une estimation de l'exposition aux poussières biologiques, poussières minérales, gaz, et vapeurs chimiques. Une version mise à jour en 2008 fournit également une estimation de l'exposition aux pesticides, aux solvants, et aux métaux. L'estimation de l'exposition était semi-quantitative, avec trois classes d'expositions : pas d'exposition, faible niveau d'exposition, haut niveau d'exposition. La matrice ALOHA n'a pas été construite pour l'étude des facteurs de risques professionnels spécifiquement pour l'asthme, mais pour la santé respiratoire en général. Cette matrice a été utilisée auparavant pour étudier les facteurs de risques professionnels pour la bronchite chronique et le déclin de la fonction ventilatoire dans ECRHS [269], pour les BPCO dans une étude australienne et dans SAPALDIA [268, 270], et pour la toux (dans une étude d'interactions gènes x environnement) dans EGEA [271].

Dans les analyses présentées dans le chapitre V.2.A, les estimations des expositions professionnelles par la matrice ALOHA sont utilisées dans l'étude du biais de sélection à l'embauche. L'hypothèse faite pour cette analyse est que la sélection des métiers à faible risque par les asthmatiques pourrait porter sur des risques pour la santé respiratoire en général, et pas nécessairement sur des agents à risque spécifiquement pour l'asthme.

Matrice Asthme

La matrice Asthme a été développée spécifiquement pour l'étude de l'asthme professionnel, et estime l'exposition à une liste de 22 nuisances ou environnements regroupant plusieurs nuisances potentielles. Cette matrice a été développée dans le contexte de l'étude EGEA1 [165], et a depuis été largement utilisée dans la littérature (<http://cesp.vjf.inserm.fr/asthmajem/paper.php>). L'axe des expositions (les 22 nuisances ou groupe de nuisances) a été établi à partir d'une liste de 150 agents listés par Chan-Yeung et al. en 1993 comme des asthmogènes connus ou suspectés [272]. Ces expositions étaient, au moment de la création de la matrice, classées comme « asthmogènes à haut risque d'asthme » ou « exposition à faible risque d'asthme » (tableau 6). La première catégorie comprend une liste de 18 nuisances connues comme pouvant causer de l'asthme, classées en produits de haut poids moléculaire, produits de petit poids moléculaire, environnement mixtes (pouvant regrouper à la fois des produits de haut et petit poids moléculaire), et « pics d'irritants »

(exposition forte à des irritants). La catégorie initialement appelée « expositions à faible risque d'asthme » comprend d'une part des métiers avec une faible probabilité d'exposition à des asthmogènes connus avec un niveau d'exposition suffisant pour causer de l'asthme, et d'autre part des métiers avec une exposition à faible niveau à des irritants.

La matrice Asthme fournit une estimation de l'exposition à chaque nuisance en oui/non. Pour améliorer les estimations, l'application de la matrice peut être complétée d'une phase de réévaluation de l'exposition par des experts [165]. En effet, la matrice comprend également une colonne indiquant, pour certain codes métiers, si l'exposition affectée automatiquement par la matrice est à vérifier. Cela peut arriver si le code du métier (défini selon une classification reposant sur des critères économiques et sociaux et non de santé) regroupe des métiers avec des tâches ou des secteurs d'activité variables, et pouvant impliquer des expositions différentes pour certains agents. Si, dans les questionnaires, suffisamment d'informations concernant les tâches effectuées sont disponibles, des experts peuvent revoir ces métiers au cas par cas et prendre une décision concernant le niveau d'exposition. Dans l'étude EGEA2, cette phase d'expertise a été réalisée par trois experts, qui ont revu indépendamment 28% de l'ensemble des stages/métiers décrits par les sujets. Lorsqu'il y avait désaccord entre les experts pour un stage/métier donné, la décision finale était prise par consensus.

Tableau 6. Liste des expositions estimées par la matrice Asthme

Haut risque d'asthme, nuisances asthmogènes

Haut poids moléculaire

Rongeurs, bétail
 Poisson, crustacés
 Acariens, mites
 Latex
 Farine
 Autres agents d'origine végétale (plantes)
 Enzymes
 Bioaérosols (moisissures, endotoxines, etc)
 Médicaments allergisants*

Petit poids moléculaire

Produits chimiques très réactifs (anhydrides, amines, teinture, colles, biocides, autres)
 Isocyanates
 Produits de nettoyage industriels
 Poussières de bois allergisants
 Métaux allergisants

Environnements mixtes

Composants d'huile de coupe
 Métier de l'agriculture (particules organiques, fumées)
 Métier de l'industrie de production textile
 Pics d'exposition à des gaz ou fumées d'irritants (accidents d'inhalation)

Faible risque d'asthme

Exposition à faible niveau à des produits chimiques/allergènes (faible probabilité que le niveau d'exposition soit « suffisant » pour causer un asthme)

Exposition à faible niveau à des Irritants

Fumées de gaz d'échappement
 Exposition environnementale au tabac
 Autres gaz ou fumées d'irritants

* Il est discuté si cette catégorie fait partie des agents de haut ou petit poids moléculaire

Estimation des expositions aux produits de nettoyage par expertise

Expertise chez les personnels hospitaliers

Dans l'étude EGEA2, une estimation par expertise a été réalisée chez les 179 sujets travaillant en hôpital pour estimer les expositions aux produits de nettoyage [130]. Cette expertise a été conduite par un hygiéniste industriel et deux médecins du travail, à l'aveugle du statut asthmatique. Les experts avaient une expérience professionnelle dans divers services hospitaliers pendant plus de 10 ans et avaient une bonne connaissance des expositions actuelles et passées. La probabilité (non

exposé, <0.5 , ≥ 0.5 , 1), la fréquence (non exposé, <1 jour/mois, <1 jour/semaine, 1-3 jour/semaine, 4-7 jour/semaine), et l'intensité (non exposé, environnementale, faible, modérée, élevée) d'exposition à des tâches de nettoyage et de désinfection, et à 18 produits de nettoyage spécifiques (dont certains produits qui n'étaient pas estimés par les questionnaires spécifiques classiques) étaient estimées. Les estimations étaient basées sur la catégorie de métier, le service hospitalier, l'année. Les réponses aux questionnaires pour les métiers spécifiques concernant les expositions étaient aussi prises en compte dans la décision des experts. Dans les analyses effectuées dans cette thèse, nous avons considéré un sujet comme exposé à un produit ou une tâche donné si la probabilité estimée d'exposition était ≥ 0.5 et si la fréquence d'exposition était ≥ 1 jour/semaine, pour au moins un des métiers décrits.

Evaluation de l'exposition potentielle aux produits de nettoyage chez tous les travailleurs

En plus de l'expertise détaillée faite chez les personnels hospitaliers, l'exposition aux produits de nettoyage (oui/non) était évaluée par deux experts (autres hygiénistes industriels) chez tous les sujets avec des données professionnelles [130]. Cette évaluation était basée uniquement sur la description des stages et métiers du questionnaire professionnel principal. Comme aucune information concernant les tâches de nettoyage et de désinfection en particulier n'était disponible, cette définition de l'exposition est peu spécifique. Elle n'est utilisée dans les analyses que pour la construction d'une population de référence (non exposés), de laquelle tous les sujets classés comme potentiellement exposés selon cette définition sont exclus.

IV.2 - ANALYSES STATISTIQUES

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS® 9.1. Le seuil de signification considéré était de 0.05 pour l'ensemble des analyses. Les tests statistiques classiques (test du Chi², analyse de variance) ont été utilisés pour les analyses descriptives. Des régressions logistiques ont été utilisées lorsque la variable à expliquer était dichotomique, et des régressions logistiques polytomiques nominales ont été utilisées lorsque la variable à expliquer avait plus de deux classes. Pour tenir compte de la dépendance familiale entre certains sujets de l'étude EGEA, une approche d'équations

d'estimation généralisées (GEE) a été utilisée dans ces modèles (procédure GENMOD sous SAS®), en considérant que la corrélation entre membres d'une même famille était constante (structure de corrélation « échangeable »). Les odds-ratios (OR) sont présentés avec leurs intervalles de confiance 95 % (IC 95%). Lorsque des analyses statistiques particulières ont été utilisées pour certains aspects (modèles marginaux structuraux), la méthode est détaillée avant la présentation des résultats correspondants.

V - RESULTATS ET DISCUSSIONS

V.1 - EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES AUX PRODUITS DE NETTOYAGE ET ASTHME

Cette partie porte sur l'étude des relations entre les expositions professionnelles aux produits de nettoyage et l'asthme, avec d'une part une analyse des associations entre l'asthme actuel et les expositions à divers produits de nettoyage en milieu hospitalier, et d'autre part une étude des relations entre expositions aux produits de nettoyage et différents phénotypes d'asthme chez les femmes.

A – ASTHME ET PRODUITS DE NETTOYAGE EN MILIEU HOSPITALIER

Ce travail a été présenté à la conférence EPICOH (Epidemiology in Occupational Health) à Oxford en septembre 2011 [273] et a fait l'objet d'un article publié dans la revue Occupational and Environmental Medicine [274].

Les personnels hospitaliers, particulièrement les femmes, sont exposés à de nombreux produits de nettoyage et de désinfection, qui pourraient avoir un rôle dans l'asthme. Les études antérieures de cette relation étaient largement basées sur des estimations par déclaration des sujets. Dans l'étude EGEA, l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage a été estimée selon trois méthodes : des questionnaires métiers spécifiques détaillés, une estimation par expertise, et la matrice Asthme qui permet d'estimer l'exposition aux produits de nettoyage industriels. Le but de cette étude était d'évaluer les associations entre l'asthme actuel et l'exposition vie aux tâches et produits de nettoyage chez des personnels hospitaliers, en utilisant les trois méthodes d'estimation, indépendamment et combinées.

Matériel et méthodes

Parmi les sujets d'EGEA2 avec des données professionnelles disponibles (n=1477), les sujets de moins de 18 ans, avec des données manquantes pour certaines variables d'intérêt, ou avec un asthme non actuel ont été exclus des analyses (figure 10). Une population de référence de 545 sujets (212 hommes et 333 femmes classés comme non exposés) et les 179 sujets ayant travaillé en tant que personnel hospitalier (43 hommes, 136 femmes) ont ensuite été sélectionnés pour les analyses. La catégorie de référence correspondait à des sujets classés comme n'ayant jamais été exposés selon chacune des quatre estimations suivantes : (1) déclaration dans les questionnaires métiers spécifiques pour les personnels de santé ou de ménage ; (2) estimation par expertise chez les personnels hospitaliers ; (3) évaluation d'une exposition potentielle aux produits de nettoyage chez tous les sujets par deux experts ; (4) la matrice Asthme (aucune des 22 nuisances).

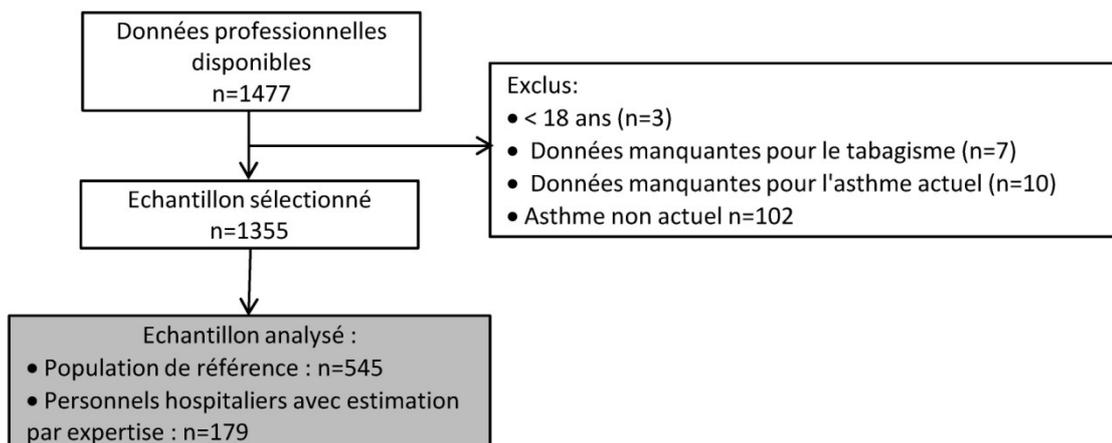


Figure 10. Sélection de la population

Les associations entre l'asthme actuel et divers tâches/produits de nettoyage ont été étudiées, en utilisant les estimations obtenues par (1) déclaration des sujets, (2) l'expertise, et (3) la matrice Asthme, chez les personnels hospitaliers. Les analyses ont été effectuées pour des produits spécifiques pour lesquels au moins cinq sujets asthmatiques étaient exposés [165]. Selon l'estimation par expertise, dix produits (eau de javel, dakin, ammonium quaternaire, chlorexidine, ammoniac, formaldéhyde, alcool, éther de glycol, sprays, détartrants) remplissaient cette condition et ont été analysés. Selon la déclaration des sujets, seulement quatre produits (eau de javel, formaldéhyde, alcool, sprays) ont été analysés, car l'exposition au Dakin, à la chlorexidine, à l'éther de glycol et aux

détartrants n'était pas évaluée dans les questionnaires, et l'exposition aux composés d'ammonium quaternaire et à l'ammoniac était décrite par trop peu de sujets.

En utilisant les informations de l'estimation par expertise, des analyses ont été conduites pour déterminer si les associations avec l'asthme variaient selon la fréquence ou l'intensité d'exposition, ou avec le nombre de différents produits utilisés. De plus, les associations entre l'asthme actuel et les produits de nettoyage chez les personnels hospitaliers classés comme exposés selon à la fois l'estimation par expertise et la matrice Asthme (produits de nettoyage industriels) ont été évaluées.

Des analyses secondaires ont été réalisées pour évaluer les associations entre exposition au latex chez les personnels hospitaliers et l'asthme actuel, selon les différentes méthodes d'estimation de l'exposition. Dans les questionnaires spécifiques, la fréquence d'utilisation de gants en latex poudrés ou non poudrés a été évaluée. Dans l'estimation par expertise comme dans l'application de la matrice Asthme (phase de réévaluation par des experts), la période d'exposition était prise en compte dans l'estimation de l'exposition au latex, en relation aux modifications dans les recommandations d'usage de gants en latex en milieu hospitalier.

Les analyses étaient stratifiées selon le sexe. Pour la plupart des analyses, trop peu d'hommes étaient exposés pour être étudiés séparément, et les résultats sont présentés principalement chez les femmes. Les associations étaient ajustées sur l'âge et le statut tabagique. Un ajustement supplémentaire sur l'indice de masse corporelle ne modifiait pas les résultats (analyses non présentées).

Résultats

Les sujets étaient âgés d'en moyenne 45 ans, et les sujets avec un asthme actuel étaient significativement plus jeunes que les sujets non-asthmatiques ($p < 0.001$). Les femmes travaillant à l'hôpital étaient significativement moins souvent en surpoids que les femmes de la population de référence (tableau 7). Aucune différence n'était observée pour l'âge et la consommation de tabac. Chez les hommes, les personnels hospitaliers différaient de la population de référence pour l'âge ($p = 0.06$).

Selon la déclaration des sujets, 88% des femmes et 80% des hommes travaillant à l'hôpital étaient exposés au moins une fois par semaine aux tâches de nettoyage ou de désinfection (p=0.19). Selon l'estimation par expertise, ces proportions étaient respectivement 81% et 55% (p<0.001). Parmi les sujets exposés au moins une fois par semaine, les femmes étaient exposées plus fréquemment (80% des femmes exposées 4-7 jours/semaine vs. 68% des hommes, p=0.22), et avec une intensité significativement plus élevée (57% des femmes avec une intensité modérée à forte vs. 23% des hommes, p=0.004).

Tableau 7. Description de la population

	Hommes		Femmes	
	Population de référence	Personnels hospitaliers	Population de référence	Personnels hospitaliers
n	212	43	333	136
Age, m (s), années	43.0 (16.8)	48.3 (15.5)	44.8 (15.5)	45.9 (13.7)
Asthme actuel, %	44.8	39.5	33.3	31.6
Consommation de tabac, %				
Non-fumeur	43.4	44.2	59.8	56.6
Ex-fumeur	27.8	30.2	22.8	26.5
Fumeur	28.8	25.6	17.4	16.9
IMC \geq 25 kg/m ² , %	40.0	38.1	35.1	21.5**
Déclaration des sujets: exposé aux tâches de nettoyage/désinfection, %	-	80.0†	-	87.5‡
Estimation par expertise: exposé aux tâches de nettoyage/désinfection, %	-	55.0†	-	80.9
Matrice Asthme : exposé aux produits de nettoyage, %	-	16.3	-	32.4

IMC, Indice de Masse Corporelle. * p<0.05, ** p<0.01 comparé à la population de référence.

†Manquant pour n=3 hommes. ‡Manquant pour n=16 femmes.

Selon la matrice Asthme, 44 femmes (32.4%) et 7 hommes (16.3%) travaillant à l'hôpital étaient classés comme exposés aux produits de nettoyage industriels. La plupart d'entre eux (76.5%) étaient des « Aides-soignants en institution » selon la classification BIT-88, et les autres (23.5%) étaient « Aides et nettoyeurs dans les bureaux, les hôtels et autres établissements ». Le sous-groupe de femmes classées comme exposées selon la matrice Asthme était plus souvent exposées (selon l'expertise) aux tâches de nettoyage/désinfection (93% au moins une fois par semaine) que celles non classées comme exposées selon la matrice Asthme (75% au moins une fois par semaine, p=0.01). Une différence significative entre ces deux groupes était observée pour l'usage hebdomadaire de détartrants (50% vs. 2%, p<0.0001), d'ammoniac (41% vs. 10%, p<0.0001), de chlorexidine (45% vs.

16%, $p=0.001$), de sprays (59% vs. 36%, $p=0.01$), d'eau de javel (60% vs. 41%, $p=0.04$), et de Dakin (29% vs. 14%, $p=0.05$).

Tâches et produits de nettoyage/désinfection et asthme actuel

Chez les hommes, aucune association n'était observée entre l'exposition aux tâches de nettoyage/désinfection et l'asthme actuel, en utilisant la déclaration des sujets (OR (IC95%) : 0.73 (0.34 – 1.58)) ou l'expertise (0.62 (0.23 – 1.66)). Trop peu de sujets étaient exposés selon la matrice Asthme pour réaliser des analyses chez les hommes.

Chez les femmes, les tâches de nettoyage/désinfection n'étaient pas associées à l'asthme actuel, en utilisant la déclaration des sujets (1.14 (0.69 – 1.87)) ou l'estimation par expertise (1.04 (0.64 – 1.70)). L'exposition aux produits de nettoyage selon la matrice Asthme n'était pas significativement associée à l'asthme actuel (1.75 (0.87 – 3.52), $p=0.12$). Les associations entre les produits de nettoyage spécifiques (selon la déclaration des sujets et l'expertise) et l'asthme actuel sont présentées dans le tableau 8. L'exposition aux détartrants estimée par l'expertise était significativement associée à l'asthme actuel. Aucune association significative n'était observée pour les autres produits étudiés.

Tableau 8. Associations entre l'exposition aux tâches de nettoyage et l'usage de produits de nettoyage chez les personnels hospitaliers et l'asthme actuel chez les femmes

	Déclaration des sujets, exposé \geq 1 jour/semaine		Estimation par expertise, exposé \geq 1 jour/semaine	
	n: As-/As+	OR ajusté* (IC 95%)	n: As-/As+	OR ajusté* (IC 95%)
Non exposé (réf.)	222 / 111	1	222 / 111	1
Tâches de nettoyage/désinfection	68/37	1.14 (0.69 – 1.87)	74 / 36	1.04 (0.64 - 1.70)
Eau de javel	32/18	1.18 (0.62 – 2.25)	45 / 19	0.93 (0.51 - 1.71)
Dakin †	-	-	24/9	0.92 (0.39 – 2.15)
Ammoniums quaternaires	9/3	-	65 / 31	0.96 (0.58 - 1.61)
Chlorexidine †	-	-	35/13	0.77 (0.39 – 1.52)
Ammoniac	3/1	-	14 / 13	1.87 (0.83 - 4.21)
Formaldéhyde	10/5	1.12 (0.34 – 3.75)	28 / 15	1.26 (0.63 - 2.50)
Alcool	46/19	0.87 (0.47 – 1.61)	80 / 34	0.88 (0.54 - 1.43)
Ether de glycol †	-	-	8/6	1.27 (0.43 – 3.76)
Sprays	33/24	1.36 (0.74 – 2.50)	36 / 23	1.21 (0.67 - 2.18)
Détartrants †	-	-	11/13	2.38 (1.06 – 5.33)

As-, non-asthmatique; As+, asthme actuel; IC, Intervalle de Confiance; OR, Odds-Ratio. * OR ajustés sur l'âge et le statut tabagique. † Dakin, Chlorexidine, Ether de glycol: non estimé par questionnaire; Détartrants: estimé uniquement dans le questionnaire spécifique pour les personnels de ménage (trop peu de sujets pour faire les analyses avec la déclaration des sujets).

Niveau d'exposition aux tâches et produits de nettoyage/désinfection selon l'expertise et asthme actuel

Chez les femmes, le nombre de produits différents utilisés de façon hebdomadaire (expertise) variait entre un et neuf (parmi dix produits inclus), avec une médiane égale à quatre produits. Aucune association n'était observée entre le nombre de produits utilisés et l'asthme actuel (<4 produits : 0.77 (0.39 – 1.56); ≥ 4 produits : 1.11 (0.64 – 1.92)). Les analyses prenant en compte le nombre de produits différents utilisés avec une intensité modérée à élevée n'a pas montré d'association significative (non présenté).

La fréquence des tâches de nettoyage ou d'utilisation de produits de nettoyage selon l'expertise chez les 136 femmes travaillant à l'hôpital est présentée dans la figure 11. Les produits les plus souvent utilisés selon l'expertise étaient l'alcool (84%) et les ammoniums quaternaires (71%). La fréquence d'exposition la plus élevée (4-7 jours/semaine) était observée chez la plupart des femmes classées comme exposées (au moins une fois par semaine), pour chaque tâche/produit étudié.

Dans les analyses des associations entre l'asthme actuel et l'exposition aux tâches/produits de nettoyage 4-7 jours/semaine, des OR seulement légèrement plus élevés et non significatifs étaient observées (non présenté).

Dans les analyses prenant en compte l'intensité de l'exposition (tableau 9), les OR étaient plus élevés pour l'exposition d'intensité modérée à élevée aux tâches de nettoyage/désinfection, à l'eau de javel, et aux composés d'ammonium quaternaire, et un OR de 2.06 était observé pour les sprays ($p=0.10$), mais aucune association significative n'était observée. Pour l'ammoniac et les détartrants, tous les sujets exposés avaient une faible intensité d'exposition.

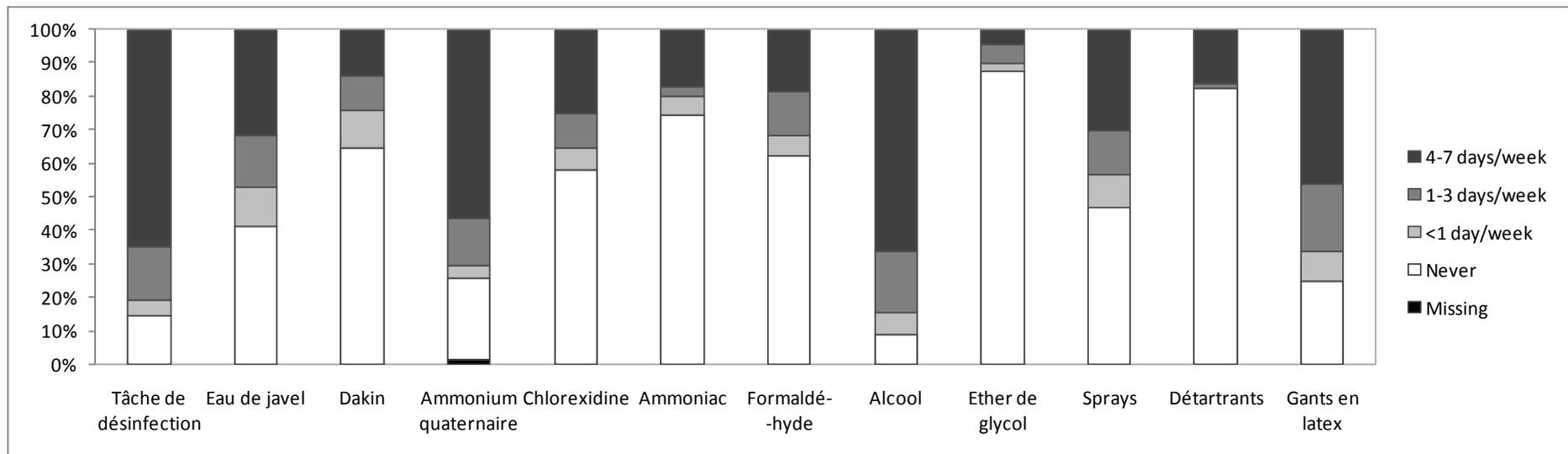


Figure 11. Fréquence des tâches de nettoyage ou utilisation des produits de nettoyage selon l'estimation par expertise chez les femmes personnels hospitaliers

Tableau 9. Associations entre l'asthme actuel et l'intensité d'exposition aux tâches/produits de nettoyage chez les femmes personnels hospitaliers, selon l'expertise seulement, et combinée avec la matrice Asthme

	Expertise		Expertise + matrice Asthme	
	n: As-/As+	OR ajusté* (IC 95%)	n: As-/As+	OR ajusté* (IC 95%)
Non exposé (réf.)	222 / 111	1	222 / 111	1
Tâches de nettoyage/désinfection				
Intensité faible	36/11	0.65 (0.31 – 1.37)	5/2	-
Intensité modérée/élevée	37/25	1.45 (0.81 – 2.62)	16/18	2.32 (1.11 – 4.86)
Eau de javel				
Intensité faible	30/7	0.56 (0.24 – 1.32)	5/2	-
Intensité modérée/élevée	15/12	1.60 (0.74 – 3.46)	9/10	2.11 (0.88 – 5.03)
Ammoniums quaternaires				
Intensité faible	35/10	0.59 (0.28 – 1.22)	4/2	-
Intensité modérée/élevée	30/21	1.39 (0.73 – 2.66)	14/15	1.93 (0.85 – 4.40)
Alcool				
Intensité faible	23/11	0.94 (0.44 – 1.98)	8/7	1.66 (0.62 – 4.48)
Intensité modérée/élevée	57/23	0.86 (0.49 – 1.51)	13/9	1.21 (0.47 – 3.09)
Sprays				
Intensité faible	26/10	0.75 (0.34 – 1.65)	7/6	1.51 (0.46 – 4.98)
Intensité modérée/élevée	10/12	2.06 (0.87 – 4.88)	5/8	2.87 (1.02 – 8.11)

As-, non-asthmatique; As+, asthme actuel; IC, Intervalle de Confiance; OR, Odds-Ratio. * OR ajustés sur l'âge et le statut tabagique. Intensité faible : « faible » ou « environnementale ». Exposition au Dakin, à la chlorexidine, au formaldéhyde, à l'éther de glycol : trop peu de sujets exposés pour faire les analyses. Exposition à l'ammoniac et aux détartrants: tous les sujets exposés avaient une intensité d'exposition faible ou environnementale.

Tâches et produits de nettoyage/désinfection et asthme actuel chez les personnels hospitaliers classés comme exposés selon à la fois l'expertise et la matrice Asthme

Quand le groupe exposé était limité au sous-groupe de personnels hospitaliers classés comme exposés selon à la fois l'expertise et la matrice Asthme (produits de nettoyage industriels), des associations significatives étaient observées entre l'asthme actuel et l'exposition d'intensité modérée à forte aux tâches de nettoyage/désinfection (2.32 (1.11 – 4.86)), et aux sprays (2.87 (1.02 – 8.11)), comme montré dans le tableau 9. Les expositions (de faible intensité pour tous les sujets exposés) à l'ammoniac (3.05 (1.19 – 7.82)) et aux détartrants (2.32 (1.01 – 5.31)) étaient aussi associées avec l'asthme actuel. Bien que non significatifs, des OR proches de 2 étaient observés (tableau 9) pour les expositions d'intensité modérée à forte à l'eau de javel (p=0.09) et aux composés d'ammonium quaternaire (p=0.12).

Une analyse similaire combinant l'estimation par déclaration des sujets et la matrice Asthme pour estimer l'exposition professionnelle a été réalisée, et les résultats sont présentés dans le tableau 10. Bien qu'aucune association ne soit significative, des OR élevés ont été observés pour l'utilisation d'eau de javel et de sprays.

Tableau 10. Associations entre l'asthme actuel et la fréquence d'exposition aux tâches et produits de nettoyage chez les femmes personnels hospitaliers, selon la déclaration des sujets seulement, et combinée avec la matrice Asthme

	Déclaration des sujets		Déclaration des sujets + matrice Asthme	
	n: As-/As+	OR ajusté* (IC 95%)	n: As-/As+	OR ajusté* (IC 95%)
Non exposé (réf.)	222 / 111	1	222 / 111	1
Tâches de nettoyage / désinfection				
1-3 jours/semaine	14/2	-	2/2	-
4-7 jours/semaine	54/35	1.39 (0.83 – 2.32)	19/18	1.85 (0.89 – 3.82)
Eau de javel				
1-3 jours/semaine	14/4	-	3/2	-
4-7 jours/semaine	18/14	1.73 (0.83 – 3.59)	9/10	2.28 (0.96 – 5.41)
Alcool				
1-3 jours/semaine	10/4	-	1/2	-
4-7 jours/semaine	36/15	0.92 (0.47 – 1.80)	10/6	1.17 (0.40 – 3.43)
Sprays				
1-3 jours/semaine	11/6	1.10 (0.36 – 3.35)	4/2	-
4-7 jours/semaine	22/18	1.49 (0.74 – 3.01)	10/13	2.26 (0.90 – 5.67)

As-, non-asthmatique; As+, asthme actuel; IC, Intervalle de Confiance; OR, Odds-Ratio. * OR ajustés sur l'âge et le statut tabagique.

Exposition au latex chez les personnels hospitaliers et asthme actuel

En utilisant les trois méthodes d'estimation d'exposition au latex indépendamment, aucune association n'était observée entre l'exposition au latex et l'asthme actuel (tableau 11). Pour l'exposition estimée par la déclaration des sujets, des résultats similaires étaient observés quand l'année d'exposition ou le nombre de paires de gants utilisées étaient pris en compte (non présenté). En combinant l'estimation par la matrice Asthme (exposition au latex) et l'estimation par expertise, des OR plus élevés étaient observés mais les associations n'étaient pas significatives. Enfin, en prenant les sujets classés comme exposés aux produits de nettoyage industriels par la matrice Asthme (principalement des aides-soignants), des associations significatives étaient observées pour l'exposition au latex (expertise ou déclaration).

Tableau 11. Associations entre exposition au latex chez les personnels hospitaliers et asthme actuel, selon la méthode d'estimation des expositions

	Tous		Femmes	
	n: As- /As+	OR ajusté* (IC 95%)	n: As- /As+	OR ajusté* (IC 95%)
Non exposé (réf.)	339/206	1	222 / 111	1
Déclaration, exposé ≥ 1 jours/semaine				
Tous gants en latex	67/36	0.92 (0.59 – 1.42)	53/25	0.97 (0.56 – 1.68)
Gants en latex non poudrés	43/29	1.15 (0.71 – 1.87)	33/20	1.23 (0.66 – 2.30)
Gants en latex poudrés	51/26	0.84 (0.51 – 1.39)	40/17	0.86 (0.46 – 1.61)
Déclaration (tous gants en latex), exposé 4-7 jours/semaine	47/25	0.90 (0.53 – 1.52)	36/18	1.05 (0.56 – 1.94)
Expertise	70/43	1.10 (0.73 – 1.68)	58 / 32	1.14 (0.69 - 1.89)
Expertise, intensité modérée/élevée	41/28	1.14 (0.67 – 1.88)	33/21	1.23 (0.68 – 2.22)
Matrice Asthme, latex	62/37	1.09 (0.71 – 1.69)	51/29	1.16 (0.67 – 1.99)
Matrice Asthme, latex + déclaration ‡	28/21	1.32 (0.73 – 2.40)	23/16	1.37 (0.69 – 2.71)
Matrice Asthme, latex + expertise §	29/26	1.59 (0.92 – 2.77)	25/20	1.55 (0.83 – 2.89)
Matrice Asthme, produits de nettoyage + déclaration, latex‡	9/12	2.29 (1.00 – 5.23)	8/10	2.29 (0.89 – 5.86)
Matrice Asthme, produits de nettoyage + expertise, latex §	11/15	2.22 (1.00 – 4.90)	10/13	2.28 (0.96 – 5.40)

As-, non-asthmatique; As+, asthme actuel; IC, Intervalle de Confiance; OR, Odds-Ratio. * OR ajustés sur l'âge et le statut tabagique. ‡ Tous gants en latex, exposé 4-7 jours/semaine. § Intensité modérée à élevée.

Discussion

Cette étude avait pour but de déterminer les associations entre l'asthme actuel et l'exposition à divers produits de nettoyage et de désinfection, en utilisant trois méthodes d'estimation : la déclaration des sujets, une estimation par expertise, et une matrice emploi-exposition, chez des femmes travaillant en milieu hospitalier. Les résultats ont montré pour la première fois que l'exposition aux produits détartrants, estimée par expertise, était associée à l'asthme actuel. Dans un sous-groupe de personnels hospitaliers (classés comme exposés selon la matrice Asthme) principalement constitué d'aides-soignants, des associations marquées étaient de plus observées entre l'asthme actuel et les tâches de nettoyage/désinfection en général, ainsi que pour les produits sous forme de spray et l'ammoniac.

Une estimation par expertise [130] a été utilisée pour estimer les expositions aux produits de nettoyage et de désinfection pour la première fois dans la littérature. La matrice Asthme a aussi été utilisée, comme une méthode complémentaire pour raffiner l'estimation des expositions. L'estimation par la déclaration des sujets a été généralement utilisée dans les études antérieures de la relation entre produits de nettoyage et asthme. La déclaration des sujets présente des limites pour l'estimation des expositions aux produits de nettoyage. Une analyse antérieure réalisée dans l'étude EGEA [130] a montré que les personnels hospitaliers (en particulier les infirmiers, les aides-soignants, et les personnels de ménage) sous-estimaient leur exposition professionnelle à certains produits par rapport à une estimation par expertise. La sous-estimation était particulièrement importante pour le formaldéhyde, l'ammoniac, et les composés d'ammonium quaternaire. Dans l'analyse actuelle, cela a eu pour conséquence des effectifs faibles dans les groupes exposés pour ces produits, limitant les analyses utilisant la déclaration des sujets, alors que des analyses ont pu être conduites en utilisant l'estimation par expertise. Des erreurs de classement différentielles dans la déclaration des sujets ont été mises en évidence auparavant [130], en particulier pour l'utilisation d'eau de javel, ce qui souligne la pertinence de l'utilisation d'une estimation par expertise pour ce produit également.

La validité d'une estimation par expertise dépend fortement de la compétence des experts, des informations disponibles sur les métiers et les tâches effectuées, et de l'agent étudié [180]. A notre connaissance, aucune étude n'a évalué la validité d'une estimation par expertise spécifiquement pour les produits de nettoyage. Cependant, l'approche choisie favorisait une bonne validité des estimations : des informations détaillées étaient disponibles concernant les tâches, les services, les périodes, etc. ; les experts connaissaient bien le milieu hospitalier et les expositions potentielles aux produits de nettoyage pour les différents tâches et métiers ; et des règles de décision standardisées ont été établies [130]. L'estimation par expertise n'était probablement ici pas assez spécifique, et certains produits n'étaient associés à l'asthme que chez des sujets en plus classés comme exposés selon la matrice Asthme. La matrice Asthme a en effet été construite pour fournir une estimation de l'exposition très spécifique. De plus, la phase de réévaluation des expositions au cas par cas par des experts (pour les métiers nécessitant une vérification) a été réalisée après l'application de la matrice afin de limiter les erreurs de classement [165].

La matrice Asthme seule ne permettait d'avoir qu'une information limitée sur l'exposition (produit chimique actif). Une matrice emploi-exposition construite spécialement pour les expositions

professionnelles chez les personnels de santé (dont les produits de nettoyage) a été utilisée dans une population américaine [192] mais les expositions restaient classées en grandes catégories.

Ainsi, pour les recherches futures, une amélioration des estimations des expositions professionnelles est nécessaire. L'estimation par expertise est coûteuse et difficilement réalisable dans de grandes études, qui seraient plus adaptées à l'évaluation des effets des nombreux composés chimiques des produits de nettoyage. Les matrices emploi-exposition sont une alternative, mais la construction d'une matrice permettant d'estimer efficacement les expositions à des produits de nettoyage spécifiques paraît difficile. Au-delà des aspects pratiques, la question de la meilleure méthode (entre matrices emploi-exposition ou estimation par expertise) pour évaluer les expositions professionnelles est très débattue [275-278]. Les études comparant les deux approches ont été conduites principalement dans le domaine de l'épidémiologie des cancers, et il a été noté que l'absence d'un « gold-standard » rend difficile la validation et la comparaison de ces méthodes [277]. Concernant les expositions aux produits de nettoyage, des méthodes d'estimation basées sur les tâches ont montré que les niveaux d'exposition variaient à la fois selon la composition chimique des produits, et les procédures d'application [129]. Plus d'études sont nécessaires, incluant des mesures quantitatives [141], pour mieux déterminer quels types de tâches, pratiques au travail, caractéristiques du lieu de travail (ventilation), peuvent influencer le niveau d'exposition [181]. Des mesures quantitatives pourraient servir de « gold-standard » pour évaluer la validité de méthodes existantes, comme l'estimation par expertise. De plus, elles pourraient permettre le développement d'outils plus adaptés à de grandes études épidémiologiques, comme des matrices emploi-expositions spécifiquement développées pour l'exposition aux produits de nettoyage, ou des matrices tâche-exposition [279].

Les associations observées dans notre étude peuvent représenter l'asthme professionnel comme l'asthme exacerbé par le travail, qui peuvent tous les deux être liés aux produits de nettoyage [26, 153, 171]. L'exposition vie a été utilisée plutôt que l'exposition actuelle. Ce choix était lié à des questions de puissance (peu de sujets étaient exposés actuellement aux produits de nettoyage), mais avait aussi pour but de réduire le biais de sélection en cours d'emploi (« survivor effect ») [31]. Cependant, l'estimation de l'exposition aux produits de nettoyage n'était disponible que pour les métiers exercés au moins trois mois. Il est possible que des sujets ayant été exposés auparavant dans des métiers exercés sur de courtes périodes aient ensuite sélectionné des métiers non exposés [217],

ce qui pourrait biaiser les résultats. De plus, comme les sujets avec un asthme dans l'enfance ont été inclus, un biais de sélection à l'embauche peut également être présent (voir résultats de la deuxième partie), et certaines associations peuvent avoir été sous-estimées [31].

Dans cette étude, l'exposition aux produits de nettoyage chez les personnels hospitaliers concernait en large majorité des femmes. Il a été souligné que dans les études de ce type d'activité très liée au genre, des analyses stratifiées selon le genre étaient plus pertinentes [32, 280]. A la fois les caractéristiques de l'exposition, même pour un métier donné [80, 281], et les effets résultant de l'exposition peuvent différer entre hommes et femmes. Chez les hommes, aucune association entre l'asthme et les produits de nettoyage n'était suggérée, mais les faibles effectifs empêchaient de formuler toute conclusion. Peu d'études ont rapporté des associations entre les produits de nettoyage et l'asthme séparément chez les hommes et les femmes [162, 168, 172], et les résultats variaient selon la définition de l'asthme, et le type de produits/tâches étudié.

Chez les femmes, l'utilisation de produits détartrants, estimée par expertise, était associée à des risques élevés d'asthme. A notre connaissance, cette relation n'a jamais été décrite. Dans deux études basées sur la déclaration des sujets, le rôle des détartrants dans l'asthme était évalué, dans le cadre du ménage à domicile [172], ou chez des femmes employées comme personnel de ménage à domicile [169], et aucune association positive n'a été trouvée. Cette relation n'a jamais été étudiée chez des personnels de santé. Les produits détartrants sont des acides, et peuvent avoir des propriétés irritantes [132, 133]. L'usage d'acide chlorhydrique était associé avec des symptômes d'asthme dans une étude antérieure chez des personnels de ménage [139]. Le mélange d'acide et d'eau de javel peut engendrer des accidents d'inhalation, et causer un asthme. La question d'un effet d'expositions répétées à des faibles doses d'irritants peut aussi se poser dans ce contexte [132]. Il était difficile d'évaluer si le mélange de produits était une pratique courante chez les personnels hospitaliers. Le questionnaire professionnel d'EGEA incluait une question sur les accidents graves d'inhalation (« aux poussières, fumées, gaz ou vapeurs chimiques »), mais seulement quatre des personnels hospitaliers ont décrit un tel accident.

Parmi les personnels hospitaliers, les sujets classés comme exposés selon la matrice Asthme travaillaient comme aides-soignants ou personnels de ménage. Chez ces travailleurs, en combinant

l'information de l'expertise et celle de la matrice, une association avec l'asthme était observée chez les femmes pour des expositions d'intensité modérée à élevée aux tâches de nettoyage/désinfection en général. En se basant sur cette estimation, parmi les femmes adultes exerçant une activité professionnelle, la fraction de risque d'asthme actuel attribuable aux expositions professionnelles (de forte intensité) aux produits de nettoyage en milieu hospitalier s'élèverait à ~4% (calcul basé sur une estimation de la proportion de sujets exposés parmi les témoins d'EGEA2 de 3.14%). La validité de cette estimation repose cependant sur l'hypothèse d'un rôle causal des produits de nettoyage dans la maladie.

Concernant les produits spécifiques, une association avec les produits détartrants était confirmée, et des associations significatives étaient observées pour l'usage de sprays et d'ammoniac. Des associations étaient suggérées pour l'usage d'eau de javel et de composés d'ammonium quaternaire. La relation entre l'usage de sprays de nettoyage et l'asthme a été décrite auparavant, à la fois dans le cadre domestique [172, 173] et professionnel [169, 170]. Dans une étude caractérisant les expositions dans l'air pendant les tâches de nettoyage, il a été souligné que l'usage de sprays favorise l'exposition par inhalation [129]. Dans l'étude actuelle, l'intensité modérée à forte d'exposition aux sprays était associée avec l'asthme actuel, ce qui est cohérent avec la relation dose-réponse observée pour l'usage de sprays domestique [172].

Des études ont décrit des associations entre l'asthme et l'usage déclaré d'eau de javel et d'ammoniac [169-171]. Plusieurs cas d'asthme professionnel liés aux composés d'ammonium quaternaire ont été décrits [132], mais leur rôle n'a pas été montré dans des études épidémiologiques. Cependant, comme expliqué plus haut, les études basées sur la déclaration des sujets peuvent être inadéquates pour ces agents. Une étude de surveillance française sur l'évolution de l'asthme lié au travail sur la période 2001-2009 a montré une augmentation significative des cas d'asthme lié au travail dû à des composés d'ammonium quaternaire, particulièrement dans le secteur de la santé [155]. Dans l'étude actuelle, les effectifs étaient faibles et l'association avec l'asthme n'était pas significative, mais l'OR élevé (1.93) suggère qu'une attention particulière devrait être portée sur ces agents dans les études futures.

Dans l'étude actuelle, les associations entre les produits de nettoyage et l'asthme n'étaient pas modifiées de façon importante après prise en compte dans l'analyse des fréquences d'exposition ou du nombre de produits différents utilisés. Des questions de puissance ont cependant limité les possibilités d'évaluer des relations dose-réponse. Le fait que les associations avec l'asthme étaient

observées principalement dans le sous-groupe classé comme exposé selon la matrice Asthme suggère que les aides-soignants et les personnels de ménage en hôpital constituent un groupe à haut risque pour l'asthme comparé à d'autres personnels hospitaliers. Dans la construction de la matrice Asthme, la spécificité était favorisée par rapport à la sensibilité (seulement les métiers avec une probabilité élevée d'exposition aux produits de nettoyage industriels étaient classés comme exposés), ce qui peut avoir favorisé la détection d'association avec l'asthme [188]. Alternativement, les associations observées peuvent être dues à des tâches ou un environnement de travail spécifiquement associé à ces métiers [129]. Dans une étude antérieure chez des personnels soignants, il a été observé de façon similaire que les infirmiers (avec une définition large incluant les aides-soignants) avaient des risques accrus d'asthme en relation aux produits de nettoyage, en comparaison à d'autres personnels de soin [166].

Les expositions multiples sont une limite à l'interprétation des résultats. Ce problème est particulièrement présent dans les études des risques professionnels chez les personnels de santé [282]. Certaines associations que nous avons observées peuvent être dues à d'autres expositions, ou avoir été observées par hasard, et les effectifs faibles limitaient les possibilités de résoudre ces questions. Cependant, comme nous l'avons montré, la plupart des associations observées sont cohérentes avec des études antérieures, ou avec des hypothèses formulées dans la littérature.

Conclusion

En conclusion, cette étude confirme le rôle néfaste des expositions aux produits de nettoyage et de désinfection dans l'asthme lié au travail. Nous avons montré chez les femmes travaillant à l'hôpital, en particulier les aides-soignantes et les personnels de ménage, sont exposées à de nombreux produits de nettoyage, qui sont, pour certains, associés à l'asthme actuel. Nous avons utilisé une combinaison des trois méthodes pour évaluer l'exposition (déclaration des sujets, expertise, toutes les deux basées sur les réponses à un questionnaire spécifique détaillé, et une matrice spécifique de l'asthme). Les résultats renforcent les preuves du rôle délétère de certains agents (sprays, ammoniac) déjà observé dans des études basées uniquement sur la déclaration des sujets, et suggèrent des associations qui n'avaient pas été décrites (produits détartrants). Cette étude souligne le besoin d'estimations objectives et plus précises des expositions professionnelles aux produits de

nettoyage, qui prennent en compte la spécificité de chaque métier et tâche de nettoyage, pour permettre une meilleure compréhension des effets de ces produits sur la santé respiratoire.

B - PHENOTYPES D'ASTHME ASSOCIES A L'EXPOSITION AUX PRODUITS DE NETTOYAGE CHEZ LES FEMMES

Ce travail a été présenté à la conférence EPICOH (Epidemiology in Occupational Health) à Oxford en septembre 2011 [273] et fait l'objet d'un article soumis.

Les résultats de plusieurs études suggèrent qu'à l'âge adulte, les femmes ont un risque plus élevé d'asthme sévère et mal contrôlé [59, 77]. L'étude des différences entre hommes et femmes dans l'asthme et son expression est nécessaire pour la compréhension de l'hétérogénéité de la maladie [4, 32, 78, 82]. Ces différences peuvent être expliquées par des aspects biologiques (liés au sexe) ou comportementaux (liés au genre) [32]. L'étude des facteurs environnementaux fortement liés au genre comme déterminant de l'expression de l'asthme est donc cruciale.

Les mécanismes de l'asthme lié aux produits de nettoyage restent largement inconnus, et des produits irritants et/ou sensibilisants pourraient jouer un rôle [26]. Peu d'études ont cherché à déterminer quels phénotypes d'asthme étaient associés aux produits de nettoyage, alors que cette connaissance pourrait apporter une meilleure compréhension des mécanismes de la maladie. Les associations entre le ménage à domicile, en particulier l'usage de sprays, et plusieurs phénotypes d'asthme ont été étudiées chez les femmes d'EGEA2 [173]. Les expositions domestiques et professionnelles aux produits de nettoyage sont probablement différentes (type de produits, fréquence d'application, méthodes d'applications), ainsi que les populations à risque. Les phénotypes associés aux expositions domestiques aux produits de nettoyage pourraient donc différer de ceux associés aux expositions professionnelles.

L'objectif de cette analyse était d'étudier chez les femmes les associations entre les expositions professionnelles aux produits de nettoyage et des phénotypes d'asthme, en considérant des caractéristiques cliniques (sévérité, contrôle, symptômes), immunologiques (atopie, IgE totales), et inflammatoires (éosinophiles et neutrophiles). Ces associations ont été comparées à celles observées précédemment dans EGEA2 pour l'usage domestique de sprays de nettoyage [173].

Matériel et méthodes

Parmi les sujets d'EGEA2 avec des données professionnelles disponibles (n=1477), les sujets de moins de 18 ans, avec des données manquantes pour certaines variables d'intérêt, ou avec un asthme non actuel ont été exclus des analyses (figure 12). Pour cette analyse, seulement les femmes non asthmatiques et les femmes avec un asthme actuel ayant débuté à l'âge adulte ont été incluses (n=391).

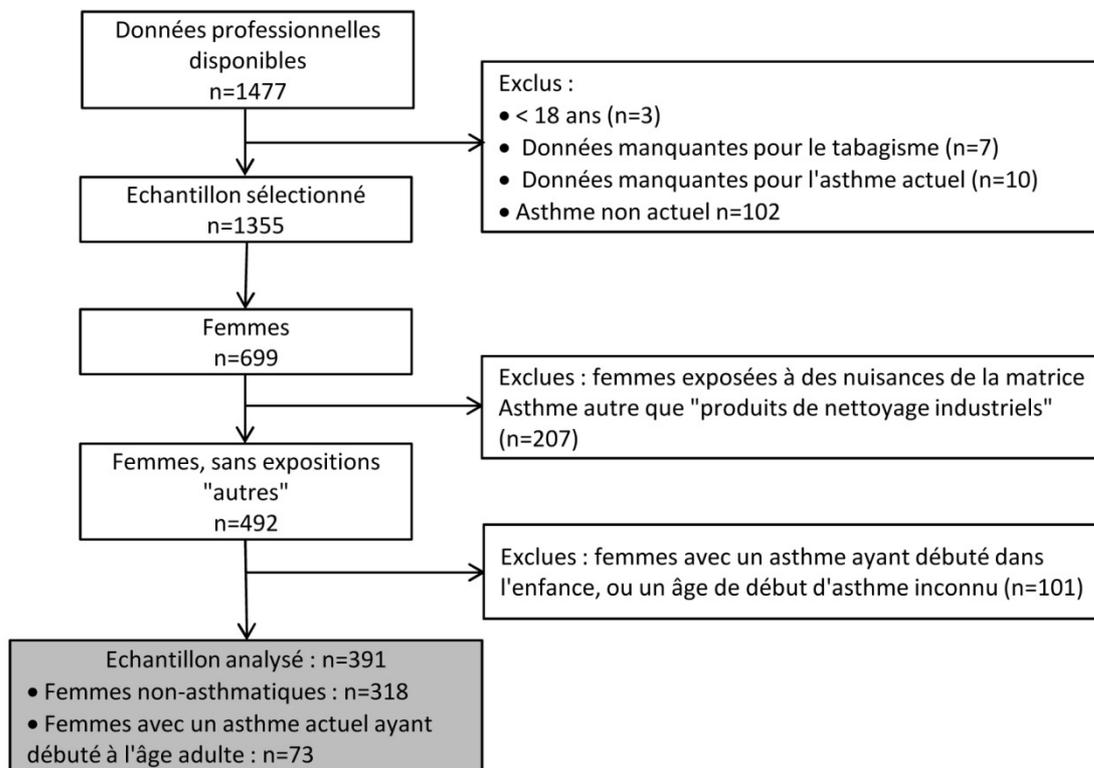


Figure 12. Sélection de la population d'analyse

Les femmes avec un asthme actuel et ayant débuté à l'âge adulte étaient classées selon des phénotypes cliniques, allergiques et inflammatoires, définis comme auparavant [173]. Les phénotypes cliniques étaient la sévérité de l'asthme (asthme « intermittent » à « modéré persistant » vs. asthme « sévère persistant »), le contrôle de l'asthme (« contrôlé » vs. « peu ou pas contrôlé »), et le score de symptômes (>2 symptômes vs. 0-1 symptôme). Pour caractériser l'allergie et l'inflammation, les femmes étaient classées selon leur réponse aux tests allergiques cutanés (au moins un test positif vs. aucun test positif), leur niveau d'IgE totales (<100 vs. ≥100 IU/ml), leur

nombre d'éosinophiles (≤ 250 vs. > 250 no./mm³) et de neutrophiles (≤ 5000 vs. > 5000 no./mm³). Les seuils ont été choisis comme auparavant dans la littérature [283].

L'exposition aux produits de nettoyage a été évaluée par la matrice Asthme (produits de nettoyage industriels). La catégorie de référence était les femmes non exposées selon la matrice Asthme (aucune nuisance). Au total, dans la population sélectionnée, 44 femmes avaient été exposées dans leur vie aux produits de nettoyage (dont 12 étaient exposées actuellement), et 347 femmes n'avaient jamais été exposées (aucune nuisance de la matrice Asthme). Les femmes exposées étaient principalement des aides-soignantes.

Les associations étudiées concernaient (1) l'exposition actuelle aux produits de nettoyage (chez les femmes travaillant actuellement) et l'asthme actuel ; (2) l'exposition vie aux produits de nettoyage et l'asthme actuel, et les différents phénotypes d'asthme (cliniques, allergiques, et inflammatoires) définis ci-dessus. Pour les analyses de tous les différents phénotypes, la catégorie de référence était les femmes non asthmatiques, comme dans l'étude antérieure de l'effet des sprays domestiques [173]. Il a récemment été suggéré que pour étudier les facteurs de risque pour l'asthme allergique et non allergique, des analyses stratifiées selon la sensibilisation allergique seraient préférables [284]. Des analyses des associations entre asthme actuel et expositions professionnelles à des produits de nettoyage stratifiées selon la réponse aux tests allergiques cutanés ont donc aussi été réalisées, et des résultats similaires étaient observés (non présentés).

Les analyses ont été ajustées sur l'âge, le statut tabagique (non-fumeuse vs. ex-fumeuse ou fumeuse actuelle), et l'usage domestique de sprays (usage hebdomadaire : aucun spray / un type de spray / au moins deux types de spray). Un ajustement supplémentaire sur l'indice de masse corporelle ne modifiait pas les résultats (non présenté).

Résultats

Parmi les 391 femmes incluses dans les analyses, 39.9% étaient fumeuses ou ex-fumeuses ; 26.3% utilisaient un type de spray domestique de façon hebdomadaire, et 18.4% utilisaient de façon hebdomadaire au moins deux types de spray domestique. L'usage de spray domestique n'était pas lié à l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage industriels ($p=0.83$) ou au tabagisme ($p=0.63$).

La répartition des phénotypes cliniques, allergiques et inflammatoires chez les femmes avec un asthme actuel ayant débuté à l'âge adulte est décrite dans le tableau 12.

Tableau 12. Description des phénotypes d'asthme parmi les femmes avec un asthme actuel ayant débuté à l'âge adulte

	n	%
Sévérité de l'asthme		
<i>Donnée manquante</i>	8	
Intermittent à modéré persistant	44	67.7
Sévère persistant	21	32.3
Contrôle de l'asthme		
<i>Donnée manquante</i>	7	
Contrôlé	26	39.4
Peu ou pas contrôlé	40	60.6
Score de symptômes		
<i>Donnée manquante</i>	1	
0-1 symptôme	26	36.1
≥ 2 symptômes	46	63.9
Tests cutanés (12 aéro-allergènes)		
<i>Donnée manquante</i>	13	
Tests négatifs	25	41.7
Au moins un test positif	35	58.3
IgE totales		
<i>Donnée manquante</i>	4	
< 100 IU/ml	45	65.2
≥ 100 IU/ml	24	34.8
Eosinophiles		
<i>Donnée manquante</i>	4	
≤ 250 no./mm ³	45	65.2
> 250 no./mm ³	24	34.8
Neutrophiles		
<i>Donnée manquante</i>	4	
≤ 5000 no./mm ³	52	75.4
> 5000 no./mm ³	17	24.6

L'asthme actuel débutant à l'âge adulte était associé tant avec l'exposition actuelle qu'avec l'exposition vie aux produits de nettoyage (OR ajustés : 2.47 (0.87 - 6.99), p=0.08, et 2.16 (1.03 – 4.54), p=0.04, respectivement). Les associations entre les expositions professionnelles aux produits de nettoyage et les différents phénotypes d'asthme sont représentées dans la figure 13. Pour les phénotypes d'asthme caractérisant l'expression de la maladie, une association était suggérée entre l'exposition vie aux produits de nettoyage et l'asthme pas ou peu contrôlé (2.19 (0.87 – 5.49)), et une association significative était observée pour l'asthme avec un score de symptômes modéré à élevé

(2.84 (1.25 – 6.42)). L'exposition vie aux produits de nettoyage était associée avec l'asthme sévère avec un OR de 5.10 (1.70 – 15.3). Pour les phénotypes caractérisant les composantes allergique et inflammatoire, l'exposition vie aux produits de nettoyage était significativement associée à l'asthme avec des tests cutanés négatifs (3.04 (1.12 – 8.30)), un faible niveau d'IgE (2.75 (1.23 – 6.16)), et un faible niveau d'éosinophiles (3.23 (1.46 – 7.13)). Des OR similaires étaient observés pour l'asthme avec un faible ou grand nombre de neutrophiles (2.30 (1.04-5.09) et 2.14 (0.57 – 7.94) respectivement).

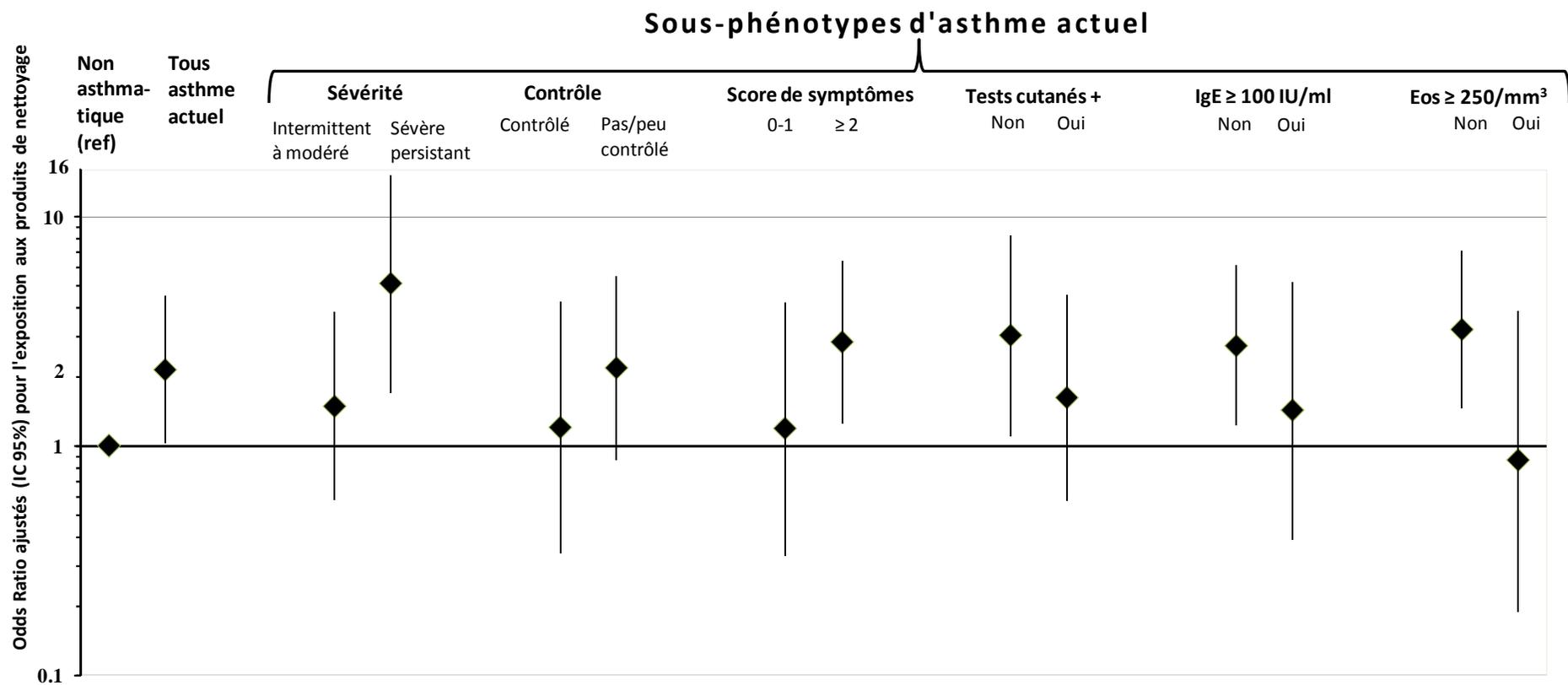


Figure 13. Associations entre l'exposition professionnelle vie aux produits de nettoyage industriels (matrice Asthme) et les sous-phénotypes d'asthme actuel ayant débuté à l'âge adulte) chez les femmes. Les Odds Ratio (IC 95%) sont calculés par rapport à la référence « non-asthmatiques », et ajustés sur l'âge, la consommation de tabac, et les expositions domestiques aux sprays de nettoyage.

Discussion

Chez les femmes, l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage est associée à des formes d'asthme sévère, ainsi qu'à des phénotypes d'asthme non allergique et non éosinophilique.

Pour les phénotypes d'asthme caractérisant l'expression clinique de la maladie, les associations observées pour l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage étaient similaires à celles observées précédemment dans EGEA2 pour les expositions domestiques aux sprays [173], avec des associations avec un asthme sévère, symptomatique, et une association suggérée avec l'asthme peu ou pas contrôlé. Concernant l'association entre l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage et la sévérité de l'asthme, une association forte avait également été trouvée à EGEA1 pour l'exposition actuelle aux produits de nettoyage (7.2 (1.3-39.9)) [112]. L'analyse actuelle a été conduite chez les sujets adultes à EGEA2 (incluant également des sujets vus en tant qu'enfant à EGEA1), et prend en compte une fenêtre d'exposition plus large (exposition vie). La cohérence des résultats entre l'étude initiale et le suivi, et la similarité des résultats obtenus pour les différentes mesures de l'expression clinique de la maladie, et pour l'exposition professionnelle et l'exposition domestique, souligne l'effet délétère des produits de nettoyage dans l'asthme. Les niveaux d'expositions sont probablement plus élevés pour les personnes exposées dans le cadre professionnel, mais les expositions domestiques sont beaucoup plus fréquentes dans la population. Ainsi, il est probable que les deux types d'expositions représentent des enjeux de santé publique importants.

Concernant les phénotypes représentant la composante allergique de l'asthme, des associations étaient observées entre l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage et l'asthme avec des tests cutanés négatifs et avec un faible niveau d'IgE. Ces résultats suggèrent l'existence de mécanismes non allergiques pour l'effet des produits de nettoyage dans le cadre professionnel.

Des résultats similaires avaient été observés dans des études de l'asthme atopique et non atopique dans des populations européennes [174] et taiwanaises [175]. En revanche, ces résultats différaient de ce qui avait été observé pour l'exposition domestique aux sprays dans EGEA2 [173] : les OR étaient similaires pour l'asthme avec ou sans tests cutanés positifs, et une association plus forte avait été observée pour l'asthme avec un niveau d'IgE élevé que pour l'asthme avec un faible niveau d'IgE.

Ces différences peuvent être liées aux types de produits utilisés dans les cadres professionnel et domestique : les sprays domestiques contiennent des parfums, qui peuvent avoir des propriétés sensibilisantes. Dans le contexte professionnel, des associations avec l'asthme ont été observées pour un nombre plus important de produits, et la possibilité d'expositions aux irritants a été soulignée. Dans cette étude, comme nous l'avons montré dans la partie précédente, les travailleurs exposés utilisent de nombreux produits comme l'eau de javel, l'ammoniac, ou les sprays.

Pour les phénotypes inflammatoires, les résultats étaient similaires à ceux obtenus pour l'exposition domestique aux sprays. L'exposition professionnelle aux produits de nettoyage était associée de façon plus marquée à l'asthme avec un faible nombre d'éosinophiles, ce qui est également cohérent avec l'hypothèse de mécanismes non allergiques. Pour les neutrophiles, les associations pour les niveaux bas et élevés étaient similaires. Les études sur les phénotypes inflammatoires dans l'asthme professionnel et particulièrement l'asthme lié aux produits de nettoyage sont rares. Dans une étude des cellules inflammatoires dans les expectorations bronchiques chez des travailleurs avec un asthme professionnels lié à des agents de petit poids moléculaire, des résultats similaires avaient été observés [285].

L'étude EGEA, avec son questionnaire détaillé et standardisé, complété d'un examen médical, permet une bonne caractérisation phénotypique des sujets. Les phénotypes étudiés étaient définis au plus proche des recommandations internationales, et comme auparavant dans des études publiées. Ce type d'information détaillé est rarement disponible dans des études avec des effectifs importants. Ici, les résultats doivent être interprétés prudemment car les analyses ont été faites sur des effectifs généralement faibles.

Plusieurs éléments doivent être considérés pour l'interprétation de ces résultats, tant d'un point de vue épidémiologique que d'un point de vue clinique.

Tout d'abord, il est possible que l'absence d'association avec l'asthme allergique soit en partie liée à un biais du travailleur sain [31], si les symptômes d'allergie dans l'enfance influencent le choix d'un métier non exposé (voir partie résultat et discussion « Asthme et sélection à l'embauche »). Les sujets avec un asthme dans l'enfance ont été exclus des analyses pour limiter ce phénomène. Par ailleurs, dans ces analyses, l'allergie est étudiée comme un paramètre définissant un sous-phénotype

d'asthme, ce qui est le plus cohérent avec les connaissances actuelles sur les mécanismes physiopathologique de l'asthme professionnel. Cette stratégie d'analyse ne serait pas appropriée sous d'autres hypothèses sur le schéma causal sous-jacent : par exemple, s'il était supposé que l'allergie est une variable intermédiaire entre l'exposition et l'asthme ; ou que l'allergie et l'asthme ne sont pas liés par une relation causale, mais sont associées de part l'existence de causes communes. Dans ces cas, une analyse des effets des produits de nettoyage sur l'asthme et sur l'allergie séparément devrait être préférée [284].

Deux études récentes [139, 171] portant sur les liens entre les expositions professionnelles aux produits de nettoyage et l'asthme ont montré des associations avec l'asthme défini à partir de questions sur les symptômes (sifflements ou essoufflement au travail [171], ou score de symptômes [139]), plutôt que l'asthme défini de façon plus « standard » (asthme diagnostiqué par un médecin, ou définition standard de l'asthme actuel). Vizcaya et al. [139] suggèrent que cela pourrait être lié à une méconnaissance de ce type d'asthme par les médecins (car l'asthme lié aux produit de nettoyage serait moins invalidant que d'autres types d'asthme), ou que les produits de nettoyage causeraient des symptômes d'irritation mais pas un « vrai » asthme. Bien que l'association observée dans notre étude uniquement avec l'asthme non allergique pourrait aller dans le sens de cette dernière hypothèse, nous avons par ailleurs observé des associations avec non seulement l'asthme actuel défini de façon standardisée (et avec l'inclusion de cas asthmatiques recrutés dans des services de pneumologie), mais aussi avec des formes sévères de l'asthme. Nos résultats suggèrent donc plutôt que ces formes d'asthme ne sont pas incompatibles avec l'hypothèse d'une place importante des irritants dans l'asthme lié au produits de nettoyage. Un sous-diagnostic ou un sous-traitement de l'asthme lié aux produits de nettoyage est cependant possible [112] : l'asthme professionnel est de manière générale sous-diagnostiqué [286] ; par ailleurs, les personnes travaillant comme employés de ménage appartiennent souvent à des catégories sociales défavorisées, avec une plus grande proportion de travailleurs immigrés [133]. Ce type d'emploi est souvent précaire (et parfois non déclaré), avec des protections légales et sociales réduites [133, 287]. Dans ces conditions, les contacts de ces travailleurs avec le milieu médical pourraient être plus limités que dans d'autres populations [288], le diagnostic de la maladie pourrait être retardé [289] et la maladie pourrait être moins bien traitée [290].

En conclusion, les résultats de l'étude EGEA montrent que les produits de nettoyage utilisés dans le cadre professionnel ou domestique sont liés à une expression clinique similaire de l'asthme, en particulier avec des formes sévères de la maladie. Cependant, les résultats suggèrent que différents mécanismes (allergiques et non allergiques) pourraient être impliqués. Des mécanismes non allergiques pourraient jouer un rôle plus important dans l'asthme lié aux produits de nettoyage utilisés au travail, ce qui souligne la place des nuisances irritantes comme déterminant de ce type d'asthme. Dans le cadre professionnel comme dans le cadre domestique, des associations étaient observées uniquement avec l'asthme non éosinophilique. Des études plus larges avec des caractérisations phénotypiques précises sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes de l'asthme lié à l'exposition aux produits de nettoyage.

V.2 - ETUDE DU BIAIS DU TRAVAILLEUR SAIN DANS L'ASTHME

Ce chapitre porte sur le phénomène du biais du travailleur sain dans l'asthme. La première partie est consacrée à l'étude du biais de sélection à l'embauche dans l'asthme, et ses déterminants cliniques et sociodémographiques. La deuxième partie porte sur l'utilisation de modèle marginaux structuraux pour quantifier et contrôler le biais du travailleur sain dans une étude longitudinale de l'effet de l'exposition professionnelle sur l'expression clinique de l'asthme.

A - ASTHME ET SELECTION A L'EMBAUCHE (HIRE EFFECT)

Ce travail a été présenté au congrès de l'ERS (European Respiratory Society) à Barcelone en septembre 2010 [291] et a fait l'objet d'un article publié dans la revue European Respiratory Journal [292].

Dans les études épidémiologiques des risques professionnels dans l'asthme, il est possible que les associations observées soient sous-estimées à cause du biais du travailleur sain [31]. L'existence d'un biais de sélection en cours d'emploi (« survivor effect ») lié à l'asthme a été montrée dans plusieurs études [31]. Le biais de sélection à l'embauche, un mécanisme de sélection opérant au moment du choix de carrière de par une éventuelle sélection à la première embauche d'environnements de travail pas ou peu exposés à des nuisances à risque par les individus avec un asthme préexistant, a été moins étudié. Des études récentes ont observé des résultats contrastés : certaines ont montré un biais de sélection à l'embauche lié à la rhinite allergique mais pas à l'asthme [215, 218, 220] ; une étude, basée sur des données rétrospectives, suggère la possibilité d'un biais de sélection à l'embauche dans l'asthme [219]. L'ampleur et les déterminants d'une sélection à l'embauche liée à l'asthme restent à évaluer. En particulier, les rôles de l'expression clinique et de l'histoire de la maladie, et de facteurs socio-économiques et démographiques n'ont jamais été étudiés.

Dans l'étude EGEA, des sujets ont été suivis depuis l'enfance jusqu'au début de la vie active. L'objectif de cette analyse était de déterminer : (1) si les sujets avec un asthme ayant débuté dans l'enfance ou avant la première activité professionnelle évitent les expositions professionnelles à leur

première embauche, (2) quelles caractéristiques cliniques jouent un rôle dans ce processus de sélection, et (3) si des caractéristiques sociodémographiques comme le genre, le niveau de diplôme, ou le tabagisme modifient l'auto-sélection à l'embauche liée à l'asthme.

Matériel et méthodes

Cette analyse a utilisé les données longitudinales d'EGEA. Elle a été conduite chez les sujets inclus comme enfants (moins de 16 ans) à la première enquête (EGEA1, 1991-1995) et qui avaient déjà exercé une activité professionnelle au suivi (EGEA2, 2003-2007). Parmi les 604 enfants inclus dans l'enquête initiale, 547 ont participé au suivi (figure 14). Parmi eux, 141 sujets ont rempli seulement un questionnaire postal court n'incluant pas l'histoire professionnelle complète. Le questionnaire long avec l'histoire professionnelle complète a été rempli par 393 sujets, dont 318 qui avaient déjà exercé une activité professionnelle (stage ou métier). Les sujets qui avaient déclaré n'avoir exercé que des activités de courte durée, des emplois saisonniers, ou un travail à temps partiel, qui peuvent ne pas correspondre à un choix de carrière, ont été exclus. Après exclusion des sujets avec des données manquantes pour l'exposition, le niveau de diplôme ou l'asthme parental, la population étudiée comprenait 298 sujets.

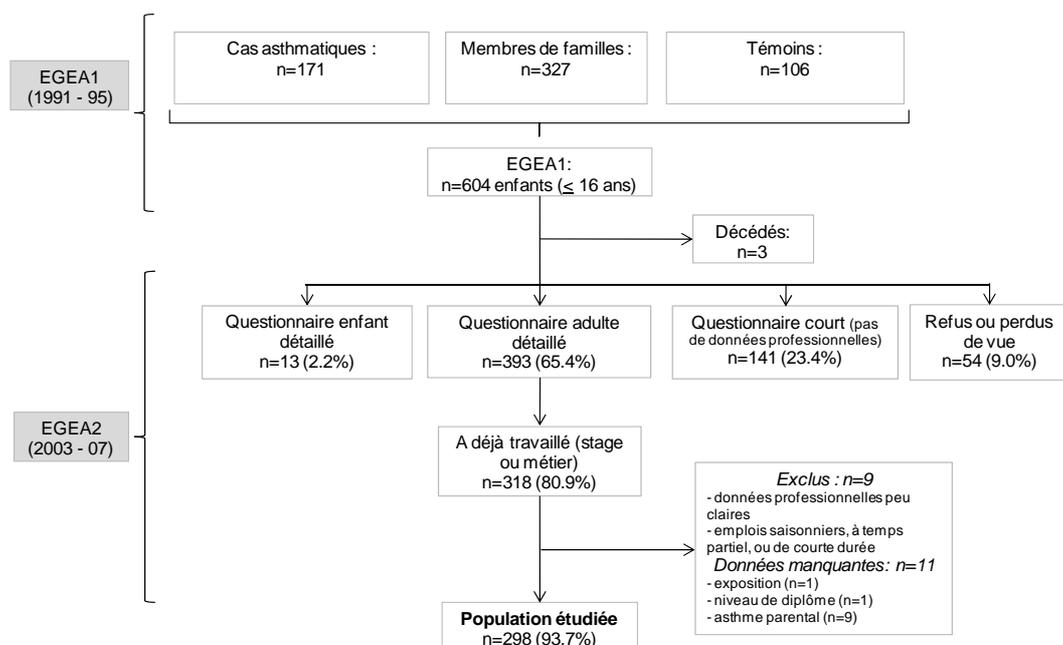


Figure 14. Sélection de la population d'analyse

Les sujets avec un asthme débutant avant la première activité professionnelle comprenaient les asthmatiques à EGEA1 (n=150), et des sujets asthmatiques à EGEA2, ayant déclaré un âge de début d'asthme inférieur à leur âge à la première activité professionnelle, avec au moins un an d'écart entre les deux (n=25, figure 15). Pour évaluer si les asthmatiques avaient encore des crises juste avant l'embauche, ils étaient classés selon la présence de crises l'année avant leur premier stage/métier, en utilisant les questions rétrospectives d'EGEA2 sur l'histoire de l'asthme (périodes avec et sans crises au cours de la vie). L'asthme parental était pris en compte seulement si l'asthme d'au moins un des parents était apparu avant le premier stage/métier de l'enfant.

La sévérité de l'asthme dans l'enfance (« asthme léger » vs. « asthme sévère »), basée sur les recommandations GINA 2002 [264] comme précédemment dans EGEA [293], n'était connue que pour les 150 sujets avec un asthme à EGEA1 (figure 15). Le score de symptômes (5 niveaux) a été construit pour les enfants en adaptant le score décrit pour les adultes par Pekkanen et al. [56, 57]. Les asthmatiques ont été classés en deux catégories à partir du score de symptômes (faible à modéré : 0-3 symptôme(s) ou élevé : 4-5 symptômes).

Pour cette étude, le premier métier ou le premier stage décrit a été sélectionné. Dans une première analyse, l'exposition aux poussières (biologiques ou minérales), fumées, gaz, vapeurs, pesticides, solvants, et/ou métaux était estimée à l'aide de la matrice emploi-exposition ALOHA. La variable d'intérêt était « exposition faible ou élevée à au moins un agent » vs. « aucune exposition ». Tous les sujets classés comme exposés, sauf un, étaient au moins exposés aux poussières, fumées, gaz ou vapeurs. Dans une deuxième analyse, l'exposition à des asthmogènes, et/ou l'exposition à faible niveau à des produits chimiques/allergènes ou à des irritants, était évaluée par la matrice Asthme.

Les associations ont été évaluées entre l'exposition au premier stage/métier (variable à expliquer) et l'asthme débutant avant la première activité professionnelle ou les différentes caractéristiques cliniques (variables explicatives). Les caractéristiques cliniques considérées étaient la sévérité de l'asthme, le score de symptômes, la présence de crise l'année avant le premier stage/métier, chez les asthmatiques. Les effets de l'asthme parental, de l'allergie (tests cutanés, niveau d'IgE, rhinite allergique), du VEMS en % prédit, de l'hyperréactivité bronchique, et de facteurs déclenchant des symptômes respiratoires ou nasaux dans l'enfance, ont été étudiés chez les non-asthmatiques et chez les asthmatiques.

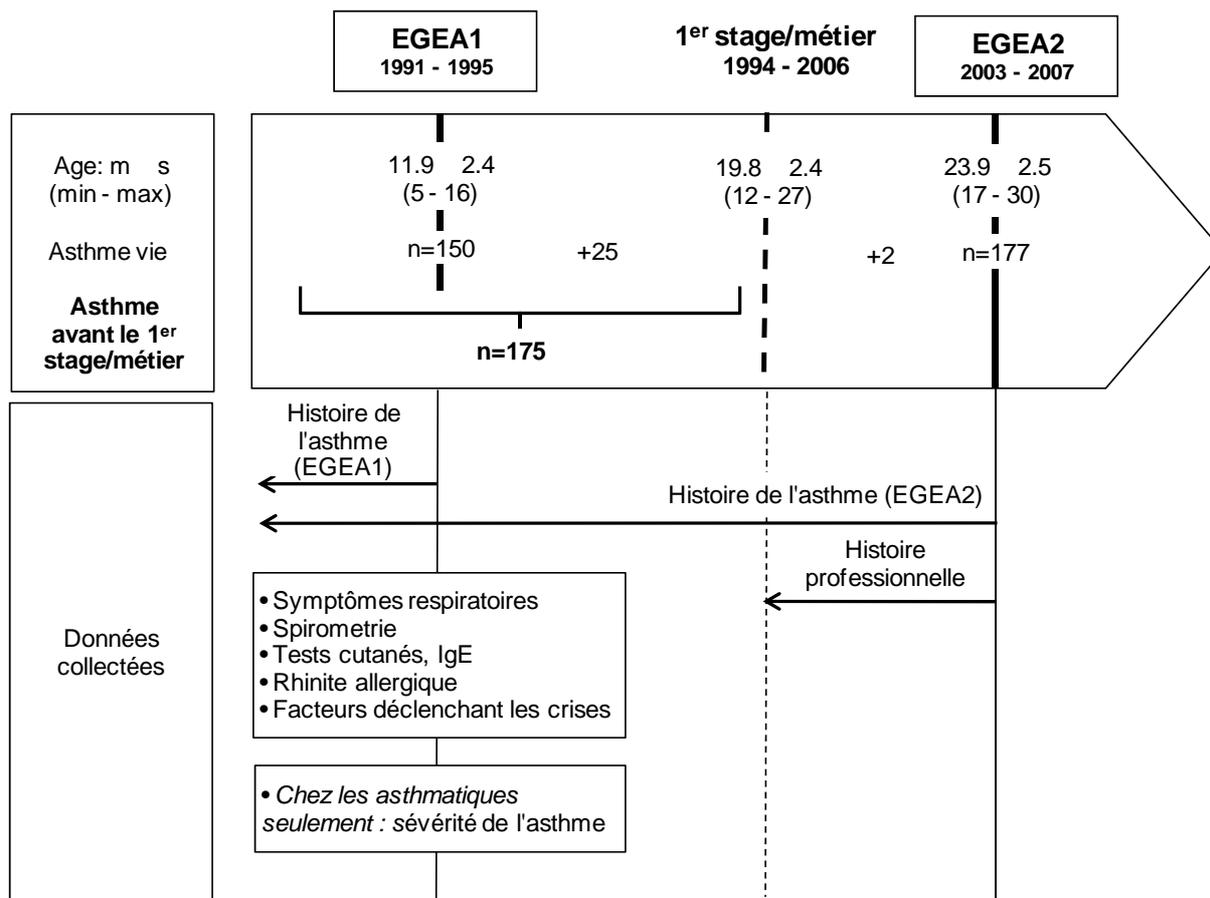


Figure 15. Description des données collectées à EGEA1 et EGEA2 pour la population étudiée

Des analyses prenant en compte les expositions spécifiques des deux matrices ont été réalisées, en considérant l'exposition à chaque agent comme une variable à expliquer séparée, avec pour catégorie de référence « aucune exposition ». Pour certaines catégories d'expositions, le nombre de sujets exposés était trop faible pour prendre en compte la sévérité de l'asthme ou le score de symptômes séparément. Pour les analyses des expositions spécifiques, une classification des sujets avec un asthme dans l'enfance, combinant la sévérité et le score de symptômes, a donc été construite en regroupant les asthmatiques avec un asthme modéré à sévère dans l'enfance ou avec un score de symptômes élevé.

Les analyses étaient ajustées sur le genre, l'âge, et le niveau de diplôme (« diplôme universitaire » vs. « pas de diplôme universitaire ») à EGEA2. Un ajustement supplémentaire sur le tabagisme donnait des résultats similaires (non présentés). Des interactions avec le genre, le tabagisme, et le niveau de diplôme ont également été testées (par l'ajout d'un terme d'interaction dans les modèles multivariés).

Résultats

Parmi les 393 sujets ayant rempli le questionnaire détaillé à EGEA2, le fait d'avoir déjà exercé une activité professionnelle ou non n'était associé à aucune des caractéristiques cliniques étudiées (résultats non présentés). Les 298 sujets sélectionnés étaient âgés de 17 à 29 ans à EGEA2 et 175 (59%) avaient un asthme ayant débuté avant leur première activité professionnelle (tableau 13). Il y avait des différences marquées selon l'asthme pour le score de symptômes dans l'enfance, l'hyperréactivité bronchique (HRB), les tests cutanés, le niveau d'IgE, et la rhinite allergique. Parmi les sujets avec un asthme ayant débuté avant la première activité professionnelle, 36% avaient un score de symptômes élevé (4-5 symptômes). Parmi les asthmatiques dans l'enfance, 28% avaient un asthme modéré à sévère.

Les sujets avec un asthme ayant débuté avant la première activité professionnelle étaient plus souvent des hommes, étaient plus jeunes à EGEA2 et plus jeunes au premier stage/métier que les non-asthmatiques. La légère différence dans le niveau de diplôme selon l'asthme ($p=0.11$) disparaissait après ajustement sur l'âge ($p=0.44$). Parmi les asthmatiques, 21 (12%) déclaraient avoir reçu un conseil sur les choix de métiers en lien avec l'asthme ou la santé respiratoire. Ces conseils étaient le plus souvent donnés par un médecin (33%), et concernaient en général une exposition ou un métier spécifique (animaux, plongée, aviation, ...).

La première activité professionnelle était un stage pour 226 sujets et un métier pour 72. Le fait de commencer par un stage plutôt que par un métier n'était pas lié à l'asthme, à l'exposition, au genre ou à l'âge, mais était associé à un niveau de diplôme plus élevé (65% avec un diplôme universitaire chez ceux commençant par un stage, vs. 46% chez ceux commençant par un métier, $p=0.003$). Les 140 sujets (47%) classés comme exposés selon la matrice ALOHA (poussières, fumées, gaz, vapeurs, pesticides, solvants et/ou métaux) étaient plus souvent des hommes (54% d'hommes exposés vs. 39% de femmes, $p=0.01$), avaient un niveau de diplôme plus bas (38% des sujets avec un niveau de diplôme universitaire étaient exposés, vs. 60% chez les sujets sans diplôme universitaire, $p<0.001$), mais avaient un âge et un statut tabagique similaires. Selon la matrice Asthme, 30% des sujets étaient exposés, avec des résultats similaires pour les relations avec le genre, l'âge, le niveau de diplôme et le tabagisme.

Tableau 13. Description de la population selon le statut d'asthme avant la première activité professionnelle

	Tous (n=298)	Asthme avant la première activité professionnelle		p
		Non (n=123)	Oui (n=175)	
<u>Enquête initiale (dans l'enfance) – EGEA1</u>				
Genre, hommes, n (%)	158 (53.0)	52 (42.3)	106 (60.6)	0.002
Statut dans l'étude, n (%)				
Cas	89 (29.9)	-	82 (50.9)	-
Membres de famille	152 (51.0)	80 (65.0)	72 (41.1)	
Témoins	57 (19.1)	43 (35.0)	14 (8.0)	
Asthmatique à EGEA1, n (%)	150 (50.5)	-	150 (85.7)	
Sévérité de l'asthme *, n (%)				
Léger	97 (37.6)	-	97 (72.4)	-
Modéré à sévère	37 (14.4)	-	37 (27.6)	
Score de symptômes, n (%)				
0	124 (45.1)	102 (87.9)	22 (13.8)	
1 à 3	94 (34.2)	14 (12.1)	80 (50.3)	<0.001
4 à 5	57 (20.7)	0	57 (35.9)	
VEMS % prédit, m ± s	98.6 ± 12.1	99.5 ± 10.6	98.0 ± 13.1	0.27
Test à la méthacholine (n)	223	103	120	-
Pente HRB, m ± s	5.40 ± 2.51	6.80 ± 2.50	4.21 ± 1.79	<0.001
Test(s) cutané(s) positif(s), n (%)				
Non	102 (34.9)	73 (60.3)	29 (17.0)	<0.001
Oui	190 (65.1)	48 (39.7)	142 (83.0)	
IgE, moyenne géométrique (IC 95%), UI/ml	149 (122 – 181)	52 (39 – 70)	312 (254 – 382)	<0.001
Rhinite allergique, n (%)	103 (34.7)	12 (9.8)	91 (52.3)	<0.001
<u>Enquête de suivi – EGEA2</u>				
Age au suivi, m ± s, années	23.9 ± 2.5	24.7 ± 2.5	23.6 ± 2.4	0.01
Age au 1 ^{er} stage/métier, m ± s, années	19.8 ± 2.4	20.2 ± 2.3	19.6 ± 2.4	0.02
Niveau de diplôme universitaire, n (%)	180 (60.4)	81 (65.9)	99 (56.6)	0.11
Fumeur actuel au 1 ^{er} stage/métier, n (%)	137 (46.0)	57 (46.3)	80 (45.7)	0.91
Asthme parental, n (%)	153 (51.3)	51 (41.5)	102 (58.3)	0.004
Crises d'asthme l'année avant le 1 ^{er} stage/métier, n (%)				
Non	83 (29.0)	-	83 (50.9)	-
Oui	80 (28.0)	-	80 (49.1)	

HRB – Hyperréactivité Bronchique. * La sévérité de l'asthme était évaluée pour les 150 asthmatiques à EGEA1, et était manquante pour 16 d'entre eux.

Les sujets avec un asthme ayant débuté avant la première activité professionnelle étaient moins souvent exposés (matrice ALOHA, tableau 14) au premier stage/métier (45%) que les non-asthmatiques (50%), mais cette différence n'était pas significative (p ajusté = 0.12). Les associations étaient similaires chez les hommes et les femmes (0.62 (0.31 – 1.25) et 0.73 (0.34 – 1.57) respectivement), et chez les fumeurs et non-fumeurs (0.63 (0.30 – 1.30) et 0.71 (0.36 – 1.38) respectivement). Parmi les asthmatiques avec un score de symptômes élevé dans l'enfance, 39% étaient exposés (comparé aux non-asthmatiques, $p=0.12$). Cette association était plus prononcée, et significative après ajustement (0.49 (0.25 – 0.99)). Aucune différence n'était observée pour les asthmatiques selon la présence ou non de crises d'asthme l'année avant le premier stage/métier. Des résultats similaires étaient observés pour l'analyse des expositions estimées par la matrice Asthme (tableau 14). Parmi les asthmatiques dans l'enfance avec un asthme modéré à sévère (tableau 15), 27% étaient exposés (comparé aux non-asthmatiques, $p=0.01$). Après ajustement, les OR étaient de 0.27 (0.11 – 0.63) (matrice ALOHA) et 0.31 (0.12 – 0.82) (matrice Asthme).

Les sujets asthmatiques avec un asthme parental étaient moins souvent exposés à la première activité professionnelle, que les sujets non asthmatiques n'ayant aucun parent asthmatique (0.48 (0.25 – 0.89)) (matrice ALOHA). Des associations intermédiaires étaient observées pour l'effet de l'asthme parental seul ou de l'asthme seul (0.62 (0.30 – 1.29) et 0.67 (0.33 – 1.37) respectivement). Lorsque l'exposition était évaluée par la matrice Asthme, aucune association significative n'était observée avec l'asthme parental.

Tableau 14. Associations entre les caractéristiques liées à l'asthme et l'exposition au premier stage/métier

	n	Matrice ALOHA *			Matrice Asthme †		
		Exposé (%)	OR (IC 95%)	OR ajusté‡ (IC 95% CI)	Exposé (%)	OR (IC 95%)	OR ajusté‡ (IC 95% CI)
Tous	298	47.0	-	-	30.2	-	-
Non-asthmatiques (réf.)	123	49.6	1	1	30.9	1	1
Asthme ayant débuté avant la 1 ^{ère} activité professionnelle	175	45.1	0.84 (0.54 – 1.32)	0.67 (0.41 – 1.11)	29.7	0.94 (0.57 – 1.53)	0.73 (0.43 – 1.24)
Score de symptômes dans l'enfance §							
0 à 3	102	47.1	0.90 (0.54 – 1.50)	0.73 (0.42 – 1.27)	33.3	1.11 (0.64 – 1.92)	0.88 (0.49 – 1.58)
4 à 5	57	38.6	0.64 (0.34 – 1.20)	0.49 (0.25 – 0.99)	22.8	0.66 (0.32 – 1.36)	0.51 (0.24 – 1.07)
Crises l'année avant la 1 ^{ère} activité professionnelle							
Non	83	45.8	0.86 (0.50 – 1.49)	0.65 (0.36 – 1.24)	30.1	0.96 (0.53 – 1.75)	0.71 (0.37 – 1.38)
Oui	80	45.0	0.83 (0.47 – 1.48)	0.68 (0.38 – 1.23)	30.0	0.95 (0.51 – 1.76)	0.73 (0.39 – 1.37)

* Exposé (au moins un agent parmi : poussières, fumées, gaz, vapeurs, pesticides, solvants et/ou métaux) vs. non exposé.

† Exposé (exposition à des asthmogènes et/ou exposition à faible niveau à des produits chimiques/allergènes ou à des irritants) vs. non exposé.

‡ Ajustés sur le genre, l'âge, et le niveau de diplôme.

§ Analyse faite chez 282 sujets (donnée manquante pour le score de symptômes chez 16 asthmatiques).

|| Analyse faite chez 286 sujets (donnée manquante pour les crises d'asthme chez 12 asthmatiques).

Tableau 15. Associations entre la sévérité de l'asthme dans l'enfance et l'exposition au premier stage/métier

	Matrice ALOHA *				Matrice Asthme †			
	n	Exposé (%)	OR (IC 95%)	OR ajusté‡ (IC 95% CI)	n	Exposé (%)	OR (IC 95%)	OR ajusté‡ (IC 95% CI)
Tous	273	48.0	-	-	30.8	-	-	-
Non-asthmatiques (réf.)	123	49.6	1	1	30.9	1	1	1
Asthmatique à EGEA1	150	46.7	0.89 (0.56 – 1.42)	0.72 (0.43 – 1.22)	30.7	0.99 (0.59 – 1.64)	0.79 (0.46 – 1.36)	
Sévérité de l'asthme dans l'enfance §								
Léger	97	51.6	1.08 (0.63 – 1.85)	0.88 (0.49 – 1.58)	35.1	1.21 (0.70 – 2.10)	0.97 (0.53 – 1.75)	
Modéré à sévère	37	27.0	0.38 (0.17 – 0.82)	0.27 (0.11 – 0.63)	16.2	0.39 (0.15 – 1.04)	0.31 (0.12 – 0.82)	

* Exposé (au moins un agent parmi : poussières, fumées, gaz, vapeurs, pesticides, solvants et/ou métaux) vs. non exposé.

† Exposé (exposition à des asthmogènes et/ou exposition à faible niveau à des produits chimiques/allergènes ou à des irritants) vs. non exposé.

‡ Ajustés sur le genre, l'âge, et le niveau de diplôme.

§ Analyse faite chez 257 sujets (donnée manquante pour la sévérité de l'asthme chez 16 asthmatiques à EGEA1).

Chez les asthmatiques comme chez les non-asthmatiques, le VEMS et l'hyperréactivité bronchique dans l'enfance n'étaient pas liés à l'exposition professionnelle (tableau 16). Parmi les asthmatiques, plus de 80% avaient des tests cutanés positifs dans l'enfance, et il n'y avait pas d'association significative entre les tests cutanés et l'exposition selon la matrice ALOHA. Les non-asthmatiques avec au moins un test cutané positif dans l'enfance étaient moins souvent exposés à leur premier stage/métier ($p=0.02$, tableau 16). Après ajustement, ces résultats étaient confirmés chez les non-asthmatiques (0.39 (0.19 – 0.81)) avec un OR similaire chez les asthmatiques (0.49 (0.18 – 1.34)). Concernant les IgE totales dans l'enfance, il n'y avait pas de différence selon l'exposition chez les sujets avec un asthme dans l'enfance, alors que parmi les non-asthmatiques, les sujets exposés avaient tendance à avoir un niveau d'IgE totales plus bas dans l'enfance ($p=0.07$; p d'interaction = 0.10). Plus de 50% des sujets avec un asthme dans l'enfance avaient une rhinite allergique dans l'enfance, vs. seulement 9.8% des non-asthmatiques ($n=12$). La rhinite allergique n'était pas liée à l'exposition au premier stage/métier, chez les asthmatiques comme chez les non-asthmatiques (OR ajustés : 1.83 (0.43 – 7.70) et 0.86 (0.44 – 1.69) respectivement). Des facteurs déclenchant des symptômes nasaux dans l'enfance étaient déclarés par 33% des non-asthmatiques, et 65% des asthmatiques. Des facteurs déclenchant des symptômes respiratoires étaient déclarés par 39% des non-asthmatiques et 90% des asthmatiques. Parmi les non-asthmatiques, l'exposition n'était pas associée aux facteurs déclenchant des symptômes dans l'enfance. Chez les asthmatiques, les sujets déclarant avoir des symptômes respiratoires déclenchés par le foin, les fleurs ou les animaux étaient significativement moins souvent exposés que les sujets ne déclarant aucun symptôme en lien avec ces stimuli. Ces résultats étaient confirmés après ajustement. Pour les autres stimuli, ou pour les symptômes nasaux seulement, aucune association avec l'exposition n'était observée. Des résultats similaires étaient observés pour l'allergie et les facteurs déclenchant les crises quand l'exposition était estimée par la matrice Asthme (résultats non présentés).

Tableau 16. Associations entre la fonction ventilatoire, les caractéristiques allergiques et les facteurs déclenchant les crises dans l'enfance et l'exposition au premier stage/métier

	Non asthmatique dans l'enfance (n=123)				Asthmatique dans l'enfance (n=150)			
	Non exposé (n=62)	Exposé * (n=61)	p	p†	Non exposé (n=80)	Exposé * (n=70)	p	p†
VEMS % prédit, m ± s	99.6 ± 9.5	99.4 ± 11.7	0.91	0.96	98.1 ± 11.7	97.9 ± 15.6	0.92	0.93
Pente HRB ‡, m ± s	7.1 ± 2.7	6.5 ± 2.2	0.24	0.34	3.9 ± 1.4	4.4 ± 2.0	0.10	0.17
IgE, moyenne géométrique (IC 95%), UI/ml	61 (41 – 91)	45 (29 – 69)	0.27	0.07	323 (238 – 439)	362 (263 – 498)	0.62	0.67
Test(s) cutané(s) positif(s), %	50.0	29.5	0.02	0.01	91.1	85.1	0.25	0.16
Rhinite allergique, %	6.5	13.1	0.21	0.41	56.3	55.1	0.87	0.67
Facteur déclenchant des symptômes §								
Exposition environnementale au tabac, pollution ou poussières, %								
Pas de symptômes	56.7	61.7	Réf.	Réf.	20.0	15.2	Réf.	Réf.
Symptômes nasaux seulement	10.0	3.3	-	-	8.0	10.6	0.43	0.40
Symptômes respiratoires	33.3	35.0	0.28	0.97	72.0	74.2	0.62	0.52
Fleur/foin ou animaux, %								
Pas de symptômes	91.7	90.0	Réf.	Réf.	28.0	47.0	Réf.	Réf.
Symptômes nasaux seulement	5.0	8.3	-	-	16.0	16.7	0.45	0.45
Symptômes respiratoires	3.3	1.7	-	-	56.0	36.3	0.01	0.01
Air froid ou exercice, %								
Pas de symptômes	71.7	76.7	Réf.	Réf.	24.0	30.3	Réf.	Réf.
Symptômes nasaux seulement	16.7	13.3	0.28	0.97	9.3	4.6	-	-
Symptômes respiratoires	11.6	10.0	0.28	0.90	66.7	65.1	0.50	0.97

HRB: hyperréactivité bronchique.

* Estimé par la matrice ALOHA: (au moins un agent parmi : poussières, fumées, gaz, vapeurs, pesticides, solvants et/ou métaux)

† Ajusté sur l'âge, le genre, et le niveau de diplôme.

‡ Analyses faites chez 103 non-asthmatiques et 120 asthmatiques.

§ Symptômes nasaux : les éternuements et/ou le nez qui coule comme de l'eau ; Symptômes respiratoires : quintes de toux, les sifflements, et/ou les crises d'essoufflements. Analyses faites chez 120 non-asthmatiques et 141 asthmatiques. Les analyses ont été faites quand les effectifs attendus étaient supérieurs ou égaux à 5.

Une association entre l'asthme débutant avant la première activité professionnelle et l'exposition estimée par chacune des deux matrices était observée chez les sujets avec un niveau de diplôme universitaire mais pas chez les sujets sans diplôme universitaire : 0.55 (0.29 – 1.04) vs. 0.98 (0.44 – 2.22) (p d'interaction = 0.19, matrice ALOHA); 0.47 (0.23 – 0.97) vs. 1.38 (0.61 – 3.11) (p d'interaction=0.02, matrice Asthme). Les associations entre certaines caractéristiques cliniques de l'asthme et l'exposition selon le niveau de diplôme sont présentées dans le tableau 17. Les OR sont systématiquement plus bas parmi les sujets avec un diplôme universitaire.

Les analyses prenant en compte les expositions spécifiques sont présentées dans le tableau 18. Pour 54 stages/métiers (18%), la classification de l'exposition donnée par chacune des deux matrices était différente. Parmi ces 54 stages/métiers, 52 étaient classés comme exposés selon la matrice ALOHA et pas selon la matrice Asthme. Comme attendu au vu des analyses précédentes, les sujets avec un asthme sévère ou un score de symptômes élevé dans l'enfance ($n=73$) étaient significativement moins exposés (au moins un agent), selon les deux matrices. Avec la matrice ALOHA, les associations observées étaient significatives pour 3 types d'expositions spécifiques (poussières biologiques, gaz et fumées, solvants) et les OR étaient compris entre 0.30 et 0.37. Pour la matrice Asthme, l'OR le plus bas (0.23), et le seul significatif, était observé pour les agents de haut poids moléculaire.

Tableau 17. Associations entre les caractéristiques cliniques dans l'enfance et l'exposition à la première activité professionnelle, selon le niveau de diplôme

	Pas de diplôme universitaire			Diplôme universitaire		
	n	Exposé, %	OR ajusté* (IC 95%)	n	Exposé , %	OR ajusté* (IC 95%)
Matrice ALOHA †						
Tous	118	60.2	-	180	38.3	-
Non-asthmatiques (réf.)	42	59.5	1	81	44.4	1
Asthme ayant débuté avant la 1 ^{ère} activité professionnelle	76	60.5	0.98 (0.44 – 2.22)	99	33.3	0.55 (0.29 – 1.04)
Score de symptômes dans l'enfance						
0 à 3	47	59.6	1.07 (0.43 – 2.67)	55	36.4	0.64 (0.31 – 1.29)
4 à 5	23	56.5	0.68 (0.23 – 1.97)	34	26.5	0.40 (0.16 – 1.03)
Crise l'année avant la 1 ^{ère} activité professionnelle						
Non	34	55.9	0.68 (0.25 – 1.83)	49	38.8	0.69 (0.31 – 1.53)
Oui	38	65.8	1.30 (0.49 – 3.43)	42	26.2	0.43 (0.18 – 0.99)
Sévérité de l'asthme dans l'enfance						
Léger	40	70.0	1.49 (0.57 – 3.93)	57	38.6	0.67 (0.31 – 1.43)
Modéré à sévère	16	37.5	0.38 (0.11 – 1.31)	21	19.1	0.23 (0.07 – 0.77)
Matrice Asthme ‡						
Tous	118	42.4	-	180	22.2	-
Non-asthmatiques (réf.)	42	35.7	1	81	28.4	1
Asthme ayant débuté avant la 1 ^{ère} activité professionnelle	76	46.1	1.38 (0.61 – 3.11)	99	17.2	0.47 (0.23 – 0.97)
Score de symptômes dans l'enfance						
0 à 3	47	44.7	1.38 (0.54 – 3.52)	55	23.6	0.70 (0.31 – 1.60)
4 à 5	23	39.1	0.89 (0.30 – 2.64)	34	11.8	0.33 (0.11 – 1.00)
Crises l'année avant la 1 ^{ère} activité professionnelle						
Non	34	41.2	0.90 (0.34 – 2.39)	49	22.5	0.64 (0.26 – 1.53)
Oui	38	52.6	2.17 (0.81 – 5.80)	42	9.5	0.25 (0.08 – 0.76)
Sévérité de l'asthme dans l'enfance						
Léger	40	55.0	2.04 (0.79 – 5.25)	57	21.1	0.58 (0.24 – 1.38)
Modéré à sévère	16	25.0	0.49 (0.12 – 2.05)	21	9.5	0.23 (0.05 – 1.02)

* ‡ Ajustés sur le genre, l'âge, et le niveau de diplôme.

† Exposé (au moins un agent parmi : poussières, fumées, gaz, vapeurs, pesticides, solvants et/ou métaux) vs. non exposé.

‡ Exposé (exposition à des asthmogènes et/ou exposition à faible niveau à des produits chimiques/allergènes ou à des irritants) vs. non exposé.

Tableau 18. Associations entre les caractéristiques de l’asthme avant la première activité professionnelle et les expositions spécifiques selon la matrice ALOHA et la matrice Asthme

	n: As- / As+ léger ou score faible* / As+ sévère ou score élevé†	As- (réf.) (n=123)	Asthme léger ou score de symptômes faible* (n=98)	Asthme modéré à sévère ou score de symptômes élevé† (n=73)
Matrice ALOHA				
Non exposé (réf.)	62/46/48	1	1	1
Au moins une exposition	61/52/25	1	0.96 (0.54 – 1.71)	0.40 (0.21 – 0.76)
Poussières biologiques	45/33/14	1	0.87 (0.46 – 1.65)	0.34 (0.16 – 0.73)
Poussières minérales	29/26/17	1	0.92 (0.46 – 1.84)	0.53 (0.24 – 1.19)
Gaz ou fumées	53/44/22	1	0.90 (0.49 – 1.65)	0.37 (0.19 – 0.73)
Pesticides	10/7/5	1	0.64 (0.22 – 1.89)	0.41 (0.11 – 1.50)
Solvants	38/23/11	1	0.70 (0.35 – 1.41)	0.30 (0.13 – 0.67)
Métaux	12/11/5	1	0.83 (0.32 – 2.15)	0.30 (0.09 – 1.07)
Matrice Asthme				
Non exposé (réf.)	85/64/57	1	1	1
Au moins une exposition	38/34/16	1	0.95 (0.52 – 1.73)	0.47 (0.24 – 0.94)
Exposition à faible niveau à des allergènes ou des irritants	18/16/8	1	1.01 (0.47 – 2.16)	0.47 (0.19 – 1.14)
Asthmogènes à haut risque	20/18/8	1	0.88 (0.41 – 1.91)	0.44 (0.17 – 1.15)
Haut poids moléculaire	13/11/3	1	0.78 (0.31 – 1.97)	0.23 (0.07 – 0.79)
Petit poids moléculaire	8/11/5	1	1.34 (0.49 – 3.64)	0.66 (0.17 – 2.52)
Environnement mixte	9/4/4	1	0.34 (0.10 – 1.20)	0.33 (0.09 – 1.22)

As- : non-asthmatiques, As+ asthmatiques. Données présentées comme des OR ajustés sur le genre, l’âge, et le niveau de diplôme et IC 95%.

* Asthmatiques classé comme “asthme léger” ou avec un score de symptômes faible.

† Asthmatiques classé comme “asthme modéré à sévère” ou avec un score de symptômes élevé.

L’analyse à été faite chez 294 sujets.

Discussion

Cette étude prospective montre que les jeunes adultes avec une histoire d'asthme avant leur entrée dans la vie active pourraient choisir préférentiellement une première activité professionnelle peu exposée à des agents à risque pour la santé respiratoire. Ce biais de sélection à l'embauche (« hire effect ») varie selon les caractéristiques cliniques des asthmatiques : l'asthme plus sévère ou plus symptomatique dans l'enfance était associé à une sélection plus importante. La sensibilisation allergique était aussi impliquée dans le processus de sélection. Des caractéristiques sociodémographiques telles qu'un niveau de diplôme élevé pourraient augmenter la sélection liée à l'asthme.

Cette analyse a été conduite chez des sujets suivis depuis l'enfance jusqu'au début de la vie active. La connaissance de l'histoire professionnelle complète des sujets nous a permis d'étudier le premier stage ou métier exercé. En France, les stages sont en principe effectués dans le cadre des études ou de l'apprentissage, et représentent donc une implication dans un secteur professionnel et un choix initial de carrière. Deux études ont suggéré un biais du travailleur sain en cours d'emploi (« survivor effect ») dans des populations de jeunes apprentis [206, 217]. Les périodes de stage ou d'apprentissage doivent donc être prises en compte pour évaluer un éventuel biais de sélection à l'embauche, qui intervient dès le début de la vie active. Les expositions étaient estimées par des matrices emploi-exposition. La matrice ALOHA estime des expositions assez « générales » (notamment poussières, fumées, gaz ou vapeurs), qui pourraient mieux correspondre à la connaissance ou à la perception des sujets des risques professionnels qu'une estimation plus précise des agents à risque spécifiquement pour l'asthme. Des résultats cohérents étaient observés avec la matrice Asthme, et les analyses des expositions spécifiques suggéraient que les sujets asthmatiques évitaient particulièrement les métiers avec une exposition aux agents de haut poids moléculaire. L'interprétation de ces analyses était cependant limitée par des effectifs faibles pour certaines expositions spécifiques. Nous avons étudié une population jeune, qui décrivait des événements récents pour l'asthme (en général à l'enquête initiale) et l'histoire professionnelle (au suivi), et un biais de mémoire n'a probablement pas influencé les résultats. Cependant, cette population était de taille modérée, et un manque de puissance a limité certaines analyses (par exemple la prise en compte du niveau d'exposition) et l'interprétation de certains résultats.

Cette étude confirme des résultats récents concernant le biais de sélection à l'embauche dans l'asthme, et apporte de nouvelles informations sur les déterminants de ce biais. La présence d'un biais de sélection dans l'asthme avait été suggérée dans une analyse dans la population de l'étude ECRHS [219], basée sur des données rétrospectives, et sans information sur l'histoire professionnelle complète des sujets.

Nous avons montré pour la première fois que les caractéristiques cliniques dans l'enfance et des paramètres socio-économiques modifient l'ampleur du biais de sélection à l'embauche lié à l'asthme. L'asthme sévère ou plus symptomatique dans l'enfance était associé à une auto-sélection à l'embauche plus forte. Une étude antérieure avait déjà montré que la sévérité de l'asthme chez des adultes était associée aux changements de métiers [294]. Nos résultats suggèrent que la sévérité et les symptômes de la maladie dans l'enfance peuvent avoir un impact sur le choix de métier à l'âge adulte. Des données détaillées sur la sévérité de l'asthme et les symptômes au moment du choix de métier n'étaient pas disponibles. La présence de crises l'année avant la première embauche (recueillie rétrospectivement) n'était pas un facteur qui augmentait la sélection, suggérant que le choix de métier pourrait dépendre de l'histoire et des caractéristiques de la maladie depuis l'enfance. L'asthme parental renforçait le phénomène de sélection, ce qui peut être lié à une connaissance des parents des risques professionnels, voire à leur propre expérience de l'asthme lié au travail. Des facteurs génétiques pourraient également être associés à des caractéristiques phénotypiques précises qui, elles-mêmes, influencerait un choix de métier. Une ressemblance familiale dans la sévérité de l'asthme a été montrée dans une étude antérieure dans EGEA [265].

Nos résultats suggèrent que la sensibilisation allergique pourrait également influencer le choix de métier. Les sujets avec des tests cutanés positifs étaient moins exposés lors de leur premier stage/métier, particulièrement chez les non-asthmatiques (mais peu d'asthmatiques avaient des tests cutanés négatifs), et des résultats similaires étaient observés pour les IgE. La rhinite allergique n'influçait pas le choix de métier, ce qui diffère des résultats d'autres études [215, 218, 220]. Cependant, dans notre étude, peu de sujets non asthmatiques avaient une rhinite allergique dans l'enfance.

Le niveau de diplôme pourrait modifier l'ampleur du biais de sélection à l'embauche : nous avons observé que les asthmatiques avec un niveau de diplôme universitaire évitaient les métiers exposés, ce qui n'était pas observé chez les sujets avec un niveau de diplôme plus bas. Des résultats similaires étaient observés pour les différentes caractéristiques cliniques étudiées. Un niveau socio-

économique bas a déjà été mentionné comme un facteur lié à un plus faible biais du travailleur sain dans des études de mortalité [194]. Chez des sujets avec un asthme professionnel, des conditions socio-économiques plus difficiles prédisaient plus fortement que la sévérité de la maladie le fait de rester employé dans un métier exposé [295]. Le niveau de diplôme reflète à la fois un niveau d'instruction et de connaissances, et une situation socio-économique. Ces deux aspects différents peuvent influencer la sélection au travail, de par la connaissance des risques professionnels [214], ou le nombre d'opportunités d'emploi. Dans une étude du choix de futur métier chez des adolescents de l'étude ISAAC [215], les associations observées entre l'asthme dans l'adolescence et l'exposition associée au futur métier choisi ne permettaient pas de conclure à la présence d'un biais du travailleur sain. Cette étude était conduite chez des apprentis, qui peuvent constituer un groupe avec un niveau de diplôme plus bas que dans notre étude. Cette population était donc peut-être moins sujette à un biais du travailleur sain. Comme dans l'étude d'Olivieri et al. [219] dans ECRHS, nous n'avons pas mis en évidence de différences liées au genre dans le biais de sélection à l'embauche, ni de différences entre les fumeurs et les non-fumeurs.

L'asthme lié au travail a un impact socio-économique important [19, 121], qui pourrait être réduit si les asthmatiques évitent des expositions qui peuvent aggraver leur asthme dès le début de leur vie professionnelle. Cependant, cette question (doit-on conseiller à des patients allergiques ou asthmatiques d'éviter certains métiers) implique des conséquences individuelles importantes, et est difficile à traiter [22]. La sélection observée ici peut être liée à un choix personnel, à un conseil d'un médecin ou d'une autre personne, ou éventuellement à un choix de l'employeur. Très peu d'asthmatiques ont déclaré avoir reçu un conseil concernant les choix de métier, et ces conseils concernaient des secteurs d'emploi très spécifiques.

D'un point de vue de santé publique, cette étude soulève l'importance de prendre en compte le biais de sélection à l'embauche dans les études des risques professionnels dans l'asthme. La question se pose de savoir dans quelle mesure les estimations actuelles des effets des expositions spécifiques sur la santé respiratoire peuvent être sous-estimées à cause du biais du travailleur sain.

En conclusion, cette étude montre dans une population de jeunes adultes que l'histoire de l'asthme joue un rôle dans le choix de la première activité professionnelle, et que ce choix est de plus modifié par des caractéristiques cliniques et socio-économiques. Ce phénomène implique probablement une sous-estimation des liens entre les expositions professionnelles et l'asthme.

B - QUANTIFICATION ET CONTROLE DU BIAIS DU TRAVAILLEUR SAIN DANS L'ASTHME PAR L'UTILISATION D'UN MODELE MARGINAL STRUCTURAL

Ce travail a été présenté au séminaire Comprehensive Pneumology Center – Inserm à Munich en février 2012 [296] et au congrès de l'ATS (American Thoracic Society) à San-Francisco en mai 2012 [297] et fait l'objet d'un article en révision.

Le biais du travailleur sain est un problème difficile en épidémiologie professionnelle, qui peut empêcher de mettre en évidence le rôle de nouveaux risques, et a plus généralement pour conséquence une sous-estimation du lien entre exposition professionnelle et maladie [27]. Ce biais pourrait être particulièrement important dans les études de l'asthme lié au travail, avec l'existence de deux mécanismes de sélection dans l'asthme : le biais de sélection à l'embauche (« hire effect »), et le biais de sélection en cours d'emploi (« survivor effect ») [31]. Très peu de méthodes ont été proposées pour contrôler ce biais dans les études de morbidité [29].

L'étude de l'effet des expositions professionnelles sur l'expression clinique de l'asthme qui est variable dans le temps (par exemple, l'activité de l'asthme, sa sévérité, ou d'autres phénotypes) est nécessaire pour évaluer les conséquences en terme de santé publique de l'asthme lié au travail, et pour déterminer les agents en cause et leur mécanismes d'action. En présence d'un biais du travailleur sain, une étude de l'effet de l'exposition professionnelle sur l'expression de l'asthme en utilisant des méthodes d'analyse traditionnelles produirait des résultats biaisés, en raison des inter-relations dans le temps entre l'asthme et son expression clinique, et les expositions professionnelles [244] (figure 16). Des nouvelles approches d'analyse causale, comme les modèles marginaux structuraux [244], sont de plus en plus utilisées pour évaluer les relations causales dans de telles situations [255].

L'objectif était d'étudier l'effet des expositions professionnelles sur l'expression de l'asthme dans une approche longitudinale, en contrôlant le biais du travailleur sain par l'utilisation d'un modèle marginal structural. L'objectif secondaire était d'estimer l'ampleur de l'impact du biais du travailleur sain pouvant intervenir quand des méthodes d'analyse traditionnelles sont utilisées.

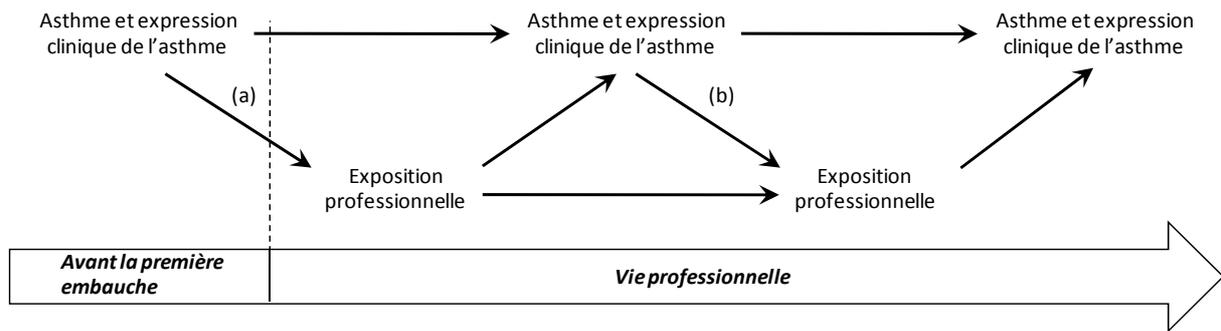


Figure 16. Relation dépendante du temps entre l'exposition professionnelle et l'asthme et son expression clinique. L'exposition professionnelle peut causer l'apparition de l'asthme, ou l'exacerbation d'un asthme préexistant. L'asthme et son expression clinique influence l'exposition professionnelle ultérieure. Le biais de sélection à l'embauche (« hire effect ») est représenté par la flèche (a). Le biais de sélection en cours d'emploi (« survivor effect ») est représenté par la flèche (b).

Matériel et méthodes

Pour cette analyse, nous avons utilisé l'information rétrospective obtenue à EGEA2 sur l'histoire professionnelle et l'histoire de l'asthme. Des données sur l'histoire professionnelle complète, et pour les variables utilisées pour définir l'expression de l'asthme au cours du temps, ainsi que pour la consommation de tabac, étaient disponibles pour 1284 sujets (figure 17).

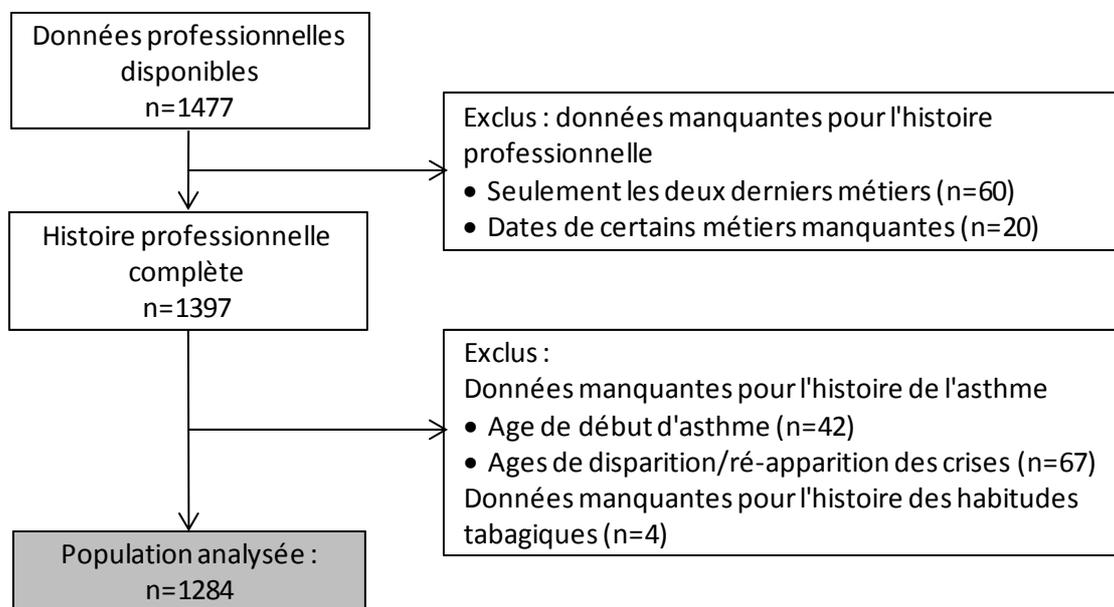


Figure 17. Sélection de la population d'étude

Pour définir l'expression de la maladie au cours du temps, nous avons utilisé les questions posées à EGEA2 sur les périodes de la vie avec ou sans crise d'asthme (âge à la première crise d'asthme, âge à

la disparation/réapparition des crises d'asthme). Ces questions ont été utilisées pour évaluer l'expression clinique de la maladie pour l'ensemble de la vie professionnelle, divisée en périodes de 5 ans successives (comme décrit plus bas), en trois niveaux : « jamais asthmatique jusqu'à cette période » / « asthmatique, mais absence de crises pendant cette période » / « asthmatique, avec des crises pendant cette période ». Au total, 109 sujets asthmatiques avaient des données manquantes pour l'histoire de l'asthme : 42 avaient une donnée manquante pour l'âge de début d'asthme, et 67 pour les questions sur la présence/l'absence de crises au cours de la vie. Parmi eux, 25 étaient des sujets qui n'avaient pas rempli la partie du questionnaire sur l'asthme à EGEA2 (comprenant ces questions), car ils avaient répondu de façon incohérente aux questions sur l'asthme (utilisées pour définir l'asthme vie) entre EGEA1 et EGEA2 (« oui » à EGEA1 et « non » à EGEA2). Une comparaison des sujets selon les données manquantes sur l'histoire de l'asthme est donnée dans le tableau 19.

Tableau 19. Comparaison des sujets avec et sans données manquantes pour l'histoire de l'expression de l'asthme parmi les asthmatiques

	Pas de donnée manquante	Donnée manquante
n	490	109
Genre, % hommes	52.2	54.1
Age à EGEA2, m (s)	40.1 (16.1)	43.0 (14.7)
Statut tabagique à EGEA2, %		
Non-fumeur	49.4	47.7
Ex-fumeur	25.3	27.5
Fumeur actuel	25.3	24.8
Age de début d'asthme, m (s)	15.2 (14.9)	20.0 (16.5) *†
Age à la première embauche, m (s)	19.2 (3.2)	19.5 (2.8)
Exposition professionnelle vie, %		
Jamais exposé	48.0	49.6
Exposé à des asthmogènes connus	30.4	27.5
Exposé à faible niveau à des irritants ou à des produits chimiques/allergènes	21.6	22.9

* p=0.01 (non ajusté), p=0.20 après ajustement sur l'âge. †Age de début d'asthme manquant pour 42 sujets.

L'information sur l'histoire professionnelle (tous les stages et métiers exercés au cours de la vie) a été utilisée pour créer un jeu de données évaluant l'exposition professionnelle à des intervalles réguliers (5 ans), avec pour début le moment du premier stage/métier, et un suivi jusqu'au moment d'EGEA2, ou jusqu'au dernier métier déclaré (figure 18). Les expositions professionnelles pour tous les stages et métiers réalisées étaient estimées par la matrice Asthme. A chaque période de cinq ans,

l'exposition était définie comme le niveau maximum d'exposition du sujet sur la période, en trois catégories : « non exposé » / « exposé à faible niveau à des irritants ou à des produits chimiques/allergènes seulement » / « exposé à des asthmogènes connus (haut risque) ».

Le statut tabagique à chaque période était déterminé par des questions rétrospectives sur les âges d'initiation et d'arrêt du tabagisme, disponibles à EGEA1 et EGEA2. L'information des deux études a été utilisée pour définir l'histoire du tabagisme.

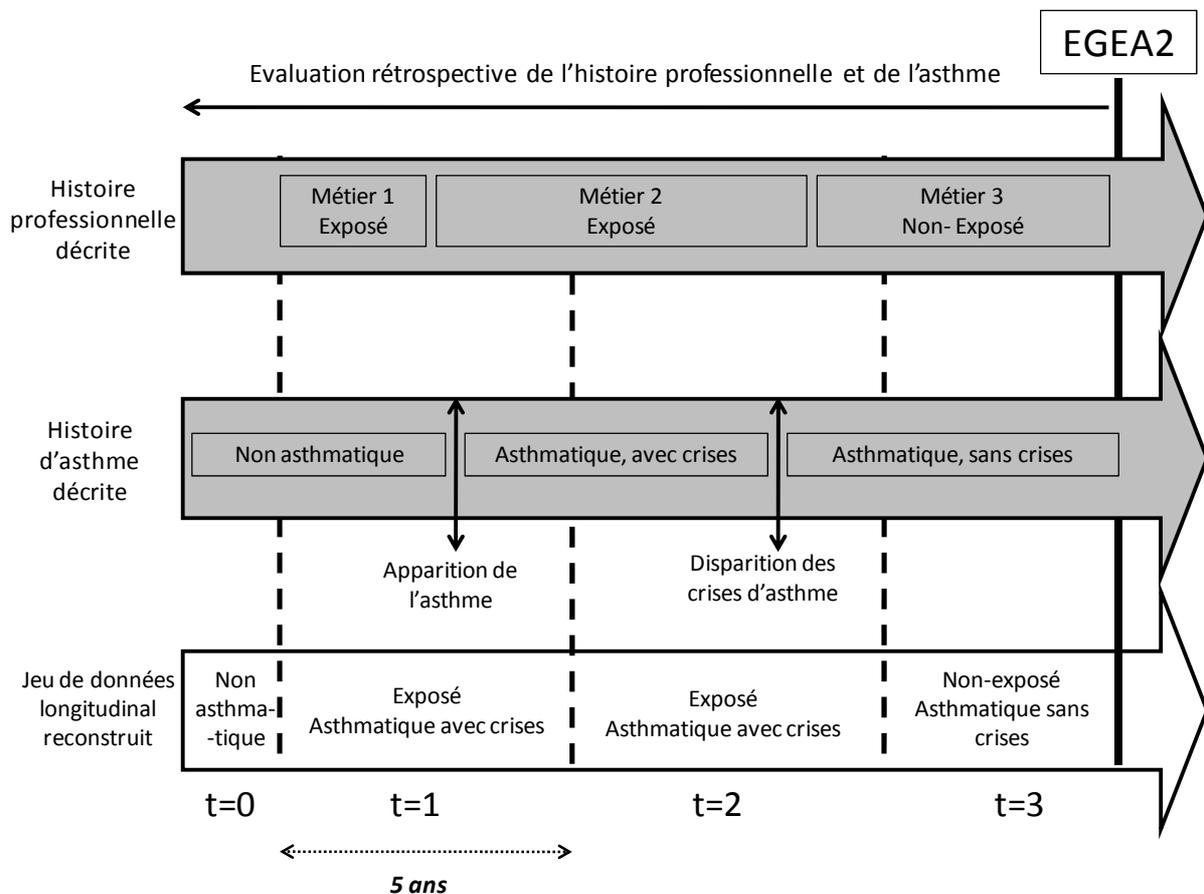


Figure 18. Exemple de l'histoire professionnelle et de l'histoire d'asthme d'un individu, et l'exposition et le statut d'asthme correspondant dans le jeu de données reconstruit en périodes de 5 ans.

Analyses statistiques

Deux analyses ont été conduites pour estimer les associations entre l'exposition professionnelle et l'expression clinique de l'asthme à chaque point dans le temps : (i) une analyse standard basée sur un modèle logistique et (ii) un modèle marginal structural pour contrôler le biais du travailleur sain.

L'impact du biais du travailleur sain était estimé en comparant qualitativement les OR observés dans les deux analyses.

Analyse standard

Une analyse longitudinale (pour des données répétées) a été conduite en utilisant les données sur la vie entière, divisée en périodes de cinq ans. La variable d'intérêt était l'expression clinique de l'asthme. Les associations entre l'exposition professionnelle à chaque point dans le temps et l'expression de l'asthme ont été estimées par un modèle de régression logistique sur les données agrégées (chaque sujet-temps comptant comme une observation), ajusté sur l'âge, la consommation de tabac, la cohorte (année de naissance en cinq catégories), l'âge à la première activité professionnelle, et le temps (numéro de la période, intégré comme une variable continue).

Modèle marginal structural

Les modèles marginaux structuraux ont été introduits pour traiter les situations de confusion dépendant du temps, comme détaillé dans l'état de la question (chapitre II.2.B). De telles situations sont rencontrées dans les études longitudinales sous ces deux conditions : (i) une variable dépendant du temps prédit à la fois l'évènement d'intérêt et l'exposition ultérieure, et (ii) cette variable est influencée par l'exposition passée [244]. Le biais du travailleur sain correspond à une telle situation, avec la particularité que l'expression de l'asthme est à la fois le facteur de confusion dépendant du temps, et la variable d'intérêt. En effet, les deux conditions sont présentes : (i) l'asthme et son expression clinique prédisent à la fois l'expression de l'asthme ultérieure et (en supposant la présence d'un biais du travailleur sain) l'exposition professionnelle ultérieure ; et (ii) l'exposition professionnelle prédit l'expression de l'asthme ultérieure (Figure 16). En présence de confusion dépendant du temps, les méthodes traditionnelles produisent des résultats biaisés, car le facteur de confusion dépendant du temps est à la fois un facteur de confusion et une variable intermédiaire dans la relation entre l'exposition et l'évènement d'intérêt [244, 247].

Le biais du travailleur sain implique qu'une fois qu'un individu a développé un asthme, il a moins de chance d'être exposé. Ainsi, les sujets avec un asthme sont surreprésentés dans les métiers non exposés. Les modèles marginaux structuraux traitent ce problème en affectant un poids à chaque individu, pour créer une pseudo-population dans laquelle les déséquilibres dans l'exposition liés à la sélection basée sur l'asthme sont éliminés à chaque point dans le temps. Un modèle marginal

structural permet donc d'estimer ce que seraient les associations entre l'exposition et l'expression de l'asthme, si les sujets avec ou sans asthme avaient la même probabilité d'exposition. L'application du modèle marginal structural se fait en deux étapes. Dans la première étape, les poids qui ont été affectés à chaque individu ont été estimés par des « modèles exposition » (appelés ainsi car la variable à expliquer est l'exposition). Ces poids sont basés sur l'inverse de la probabilité que chaque sujet ait sa propre histoire d'exposition à un temps donné, en supposant qu'elle dépend de l'histoire de l'asthme passée, de l'histoire professionnelle passée, et de facteurs socio-démographiques. La deuxième étape consiste à estimer les effets des expositions professionnelles sur l'expression de l'asthme dans la pseudo-population (c'est-à-dire après application des poids), en utilisant un modèle logistique.

L'étape de calcul des poids est détaillée dans ce qui suit :

La première étape consiste à estimer la probabilité que chaque sujet ait sa propre exposition au temps (s), en supposant que cela dépend de l'histoire de l'asthme et de l'exposition jusqu'au temps ($s-1$), et de facteurs socio-démographiques. Ces probabilités étaient estimées par un modèle exposition (décrit plus bas), et ont été utilisées pour calculer un poids pour chaque observation (sujet-période). Ces poids correspondent à l'inverse de la probabilité que le sujet i ait sa propre histoire d'exposition au temps t . Comme conseillé par Robins et al. [244], les poids stabilisés étaient utilisés. Les poids ont été calculés selon la formule :

$$SW_i(t) = \prod_{s \leq t} \frac{P(E_s = e_{is} \mid \bar{E}(s-1) = \bar{e}_i(s-1), V = v_i)}{P(E_s = e_{is} \mid \bar{E}(s-1) = \bar{e}_i(s-1), \bar{L}(s-1) = \bar{l}_i(s-1), V = v_i)}$$

où, pour un sujet i , $SW_i(t)$ sont les poids stabilisés au temps t , E indique le niveau d'exposition professionnelle, L indique un jeu de variables dépendant du temps, V indique un jeu de variables fixes (ne dépendant pas du temps). Les barres au dessus des variables sont utilisées pour représenter l'histoire de cette variable.

Les numérateur et dénominateur de cette expression ont été estimés séparément par les modèles de régression logistique sur les données agrégées. Comme décrit dans le tableau 20, des modèles séparés ont été utilisés pour le temps $s=1$ (première période de la vie active – modèle A), et pour les temps $s>1$ (modèle B) [250].

Tableau 20. Description de la spécification des « modèles exposition » utilisés pour construire les poids dans le modèle marginal structural

Modèle exposition		Variables incluses
Modèle A: exposition professionnelle au temps $s = 1$	Numérateur	Genre, âge à la première activité professionnelle, cohorte
	Dénominateur	Genre, âge à la première activité professionnelle, cohorte, histoire de l'asthme ($s-1$), histoire du tabagisme ($s-1$)
Modèle B: exposition professionnelle au temps $s > 1$	Numérateur	Temps s , histoire de l'exposition ($s-1$), genre, âge à la première activité professionnelle, cohorte
	Dénominateur	Temps s , histoire de l'exposition ($s-1$), genre, âge à la première activité professionnelle, cohorte, histoire de l'asthme ($s-1$), histoire du tabagisme ($s-1$)

Temps s ($s \geq 1$) indique la $s^{\text{ième}}$ période de temps de cinq ans. Temps $s = 0$ correspond au temps avant la première activité professionnelle.

L'histoire de l'exposition $\bar{E}(s-1)$ était définie comme la catégorie d'exposition maximale jusqu'à $s-1$, évaluée en trois niveaux « jamais exposé (référence) » / « exposé à faible niveau à des irritants et/ou des produits chimiques/allergènes (et pas à des asthmogènes connus) » / « exposé à des asthmogènes connus ». Le jeu de variables dépendant du temps $\bar{L}(s-1)$ incluait l'histoire de l'asthme et l'histoire du tabagisme. L'histoire de l'asthme était une variable indiquant si un sujet avait déjà été asthmatique à $s-1$, considérant qu'à partir du moment où un individu était devenu asthmatique, il pouvait chercher à éviter les expositions professionnelles à risque à toutes les périodes de temps suivantes. L'histoire du tabagisme, représentée par une variable indiquant si le sujet était non fumeur, ex-fumeur, ou fumeur à $s-1$, était considérée comme un facteur de confusion dépendant du temps dans l'analyse. Le jeu de variables fixes dans le temps V incluait le genre, la cohorte (année de naissance en cinq catégories), et l'âge à la première activité professionnelle (continu). Pour les temps $s > 1$ (modèle B), le temps (numéro de la période) était de plus inclus dans le numérateur et le dénominateur comme une variable continue. Seuls les résultats des modèles utilisés pour estimer le dénominateur des poids stabilisés sont présentés (tableau 22), car ils donnent une information sur l'ampleur du biais de sélection à l'embauche (« hire effect », modèle A) et sur le biais de sélection en cours d'emploi (« survivor effect », modèle B).

Pour que les poids soient correctement stabilisés, le jeu de variables fixes dans le temps V était inclus dans le modèle du numérateur des poids. Ainsi, les résultats n'étaient pas ajustés sur ces variables par la méthode de pondération, mais par l'inclusion de ces covariables dans le modèle marginal structural final, comme recommandé par Cole et al. [248].

Les programmes (logiciels SAS® et STATA®) utilisés pour mettre en œuvre ce modèle sont donnés en annexe 1 (deuxième partie).

Dépendance entre les observations

Dans tous les modèles sur des données agrégées (traitant chaque sujet-période comme une observation), les observations n'étaient pas indépendantes à plusieurs niveaux : dépendance entre les sujets d'une même famille, et dépendance entre les différentes observations (différentes périodes) pour un même sujet. Ces deux niveaux de dépendances étant emboîtés, nous avons utilisé le niveau de dépendance le plus haut (c'est-à-dire la famille) pour tenir compte de la dépendance, avec une approche d'équations d'estimation généralisées (GEE) [298].

Troncation des poids

La distribution des poids estimés peut être une première indication pour évaluer la présence d'un biais potentiel dans les modèles exposition. Bien qu'aucun critère numérique précis n'ait été défini pour le moment, des poids ayant une « bonne » distribution ont une moyenne proche de 1 et des valeurs minimales et maximales pas trop extrêmes [248]. Des poids extrêmes signifient qu'un petit nombre d'individus peuvent compter pour un très grand nombre de copies et biaiser les résultats. Une procédure de troncation des poids a été proposée pour déterminer l'influence d'un petit nombre de sujets avec des poids extrêmes sur les résultats. La troncation des poids, par exemple au 1^{er} et 99^{ème} percentile, consiste à remplacer la valeur des poids plus grands que (respectivement, plus petits que) le 99^{ème} (respectivement 1^{er}) percentile, par la valeur du 99^{ème} (respectivement 1^{er}) percentile. Quand les poids extrêmes sont tronqués, les associations observées avec le modèle marginal structural sont plus proches de celle observées avec un modèle standard, car la confusion dépendant du temps est moins contrôlée (ici le biais du travailleur sain).

Hypothèse de positivité

Les hypothèses nécessaires pour obtenir des estimations non biaisées avec un modèle marginal structural sont similaires à celles faites dans des analyses traditionnelles (spécification des modèles correcte, pas de facteur de confusion non mesuré,...). Les modèles marginaux structuraux nécessitent une hypothèse de positivité, qui requiert qu'il y ait au moins un sujet dans chaque catégorie d'exposition, pour toutes les variables de confusion, et pour tous les temps (pour éviter que le

dénominateur dans le calcul des poids soit nul). La positivité peut être structurelle si, pour une catégorie donnée d'un facteur de confusion, tous les sujets sont pas définition non exposés (ou tous exposés). Ceci n'est pas le cas dans notre analyse. La non-positivité peut aussi survenir « par hasard » dans des petites populations, en particulier si le nombre de points dans le temps étudiés est élevé [248]. Une indication d'un biais de non-positivité est une distribution avec une moyenne très différente de 1 et des valeurs extrêmes [248].

Résultats

Les participants (45 ans en moyenne à EGEA2, 48% d'hommes) ont décrit 1 à 24 stages ou métiers (moyenne : 4.4), sans différence selon le statut d'asthme. La durée moyenne d'un stage/métier était de 5.7 ans, et la médiane de 2 ans. Au total, 280 sujets (22%) ne travaillaient pas actuellement à EGEA2 (la moyenne et la médiane de l'âge au dernier emploi décrit étaient respectivement de 51 et 57 ans, sans différence selon le statut d'asthme). Pour eux, l'histoire professionnelle était prise en compte jusqu'au moment du dernier métier décrit. Après avoir divisé l'histoire professionnelle en périodes de 5 ans, le jeu de données consistait en 6329 personnes-périodes (1 à 12 périodes par sujet). Soixante-huit sujets (5%) avaient au moins un période de 5 ans sans aucun emploi (ni stage ni métier pendant 5 ans). Avoir eu une période de 5 ans sans emploi, et le nombre de période de 5 ans sans emploi ne différait pas selon le statut d'asthme.

Les caractéristiques cliniques et socio-démographiques variaient avec l'année de naissance (tableau 21). Parmi les 38% de sujets asthmatiques durant la vie, la présence de crises était rapportée pour 52% de l'ensemble les périodes de temps. Concernant l'exposition professionnelle, 31% des sujets ont été exposés à des asthmogènes au moins une fois dans leur vie (expositions les plus fréquentes : produits chimiques très réactifs (44%), latex (28%), métaux (19%) et produits de nettoyage industriels (18%)) ; et 20% des sujets avaient été exposés à faible niveau à des irritants ou à des produits chimiques/allergènes (et pas à des asthmogènes connus). Parmi eux, 78% étaient exposés aux produits chimiques/allergènes, et 51% étaient exposés aux irritants (34 % étaient exposés aux deux).

Tableau 21. Description de la population selon l'année de naissance

Année de naissance	≤1945]1945-1955]]1955-1965]]1965-1975]	> 1975	p
n	271	302	184	194	333	-
Age à EGEA2, m (s)	66.2 (5.2)	54.2 (2.8)	44.8 (3.0)	34.2 (2.7)	24.3 (2.8)	-
Nombre de périodes de cinq ans, m (s)	7.8 (2.2)	7.0 (1.4)	5.3 (1.2)	3.2 (0.9)	1.5 (0.6)	-
Asthme vie, %	27.7	27.5	35.3	43.3	54.9	<0.0001
Age de début d'asthme, m (s)	31.9 (17.4)	19.9 (16.7)	18.4 (13.3)	13.2 (9.5)	6.0 (5.1)	<0.0001
Hommes, %	52.8	49.7	35.9	45.4	51.7	0.003
Statut tabagique à EGEA2, %						
Non-fumeur	50.9	46.4	50.0	50.5	51.4	<0.0001
Ex-fumeur	41.0	38.7	29.9	20.1	11.1	
Fumeur actuel	8.1	14.9	20.1	29.4	37.5	
Age à la première activité professionnelle, m (s)	18.3 (4.0)	19.3 (4.0)	19.5 (4.0)	20.3 (3.0)	19.3 (2.4)	<0.0001
Exposition professionnelle vie, %						
Non exposé	45.4	47.4	49.5	47.9	52.6	0.18
Asthmogènes connus	36.5	34.4	29.9	29.4	25.5	
Faible niveau d'irritants et/ou produits chimiques/allergènes	18.1	18.2	20.6	22.7	21.9	
Exposition à la première période de 5 ans, %						
Non exposé	54.2	53.3	53.8	51.5	53.5	0.83
Asthmogènes connus	28.8	28.5	26.1	26.3	24.6	
Faible niveau d'irritants et/ou produits chimiques/allergènes	17.0	18.2	20.1	22.2	21.9	
Exposition à la dernière période de 5 ans, %						
Non exposé	67.2	70.2	73.4	71.6	63.7	0.43
Asthmogènes connus	16.6	15.2	14.1	16.5	19.2	
Faible niveau d'irritants et/ou produits chimiques/allergènes	16.2	14.6	12.5	11.9	17.1	

Modèles exposition

Les résultats des modèles exposition, utilisés dans la première étape d'application du modèle marginal structural pour estimer les poids, sont présentés dans le tableau 22. Les résultats du modèle exposition A montrent les facteurs prédisant l'exposition professionnelle à la première période de la vie active (période 1). L'asthme avant la première activité professionnelle n'était pas un facteur prédictif de l'exposition à la première période (indiquant une absence de biais de sélection à l'embauche). Les résultats du modèle exposition B montrent les facteurs prédisant l'exposition professionnelles aux périodes de temps restantes (périodes >1). Sachant l'exposition professionnelle passée, les sujets asthmatiques étaient moins souvent exposés aux asthmogènes à la période suivante (OR : 0.74 (0.50 – 1.12)), et significativement moins souvent exposés aux irritants et produits chimiques/allergènes à faible niveau (0.59 (0.37 – 0.93)), indiquant la présence d'un biais de sélection en cours d'emploi (« survivor effect »).

Tableau 22. Associations entre l'exposition professionnelle et divers facteurs prédictifs (paramètres de santé et socio-démographiques) dans les modèles exposition (utilisés pour estimer les poids)

n=1284	Modèle A: exposition professionnelle au temps $s=1$ *		Modèle B: exposition professionnelle aux temps $s > 1$ †	
	OR (IC 95%)		OR (IC 95%)	
	Asthmogènes connus	Faible niveau d'irritants et/ou produits chimiques/allergènes	Asthmogènes connus	Faible niveau d'irritants et/ou produits chimiques/allergènes
Période	-	-	0.80 (0.75 – 0.86)	0.93 (0.87 – 0.99)
Exposition professionnelle jusqu'à la période précédente (réf: jamais)	-	-	1	1
Asthmogènes connus	-	-	149.65 (95.50 – 234.50)	23.06 (13.67 – 38.92)
Faible niveau d'irritants et/ou produits chimiques/allergènes	-	-	4.24 (2.41 – 7.46)	58.93 (35.10 – 98.97)
Asthme jusqu'à la période précédente	1.08 (0.78 – 1.49)	0.90 (0.60 – 1.36)	0.74 (0.50 – 1.12)	0.59 (0.37 – 0.93)
Genre (hommes vs. femmes)	1.90 (1.46 – 2.48)	5.74 (1.19 – 8.11)	1.27 (0.86 – 1.88)	1.89 (1.21 – 2.96)
Cohorte (réf: ≤ 1945)	1	1	1	1
]1945-1955]	1.34 (0.88 – 2.04)	1.49 (0.92 – 2.40)	0.81 (0.49 – 1.31)	0.89 (0.53 – 1.51)
]1955-1965]	1.36 (0.86 – 2.16)	2.17 (1.27 – 3.71)	0.83 (0.45 – 1.51)	0.84 (0.47 – 1.48)
]1965-1975]	1.73 (1.05 – 2.85)	2.81 (1.60 – 4.94)	0.59 (0.31 – 1.12)	0.69 (0.36 – 1.33)
> 1975	1.13 (0.72 – 1.79)	1.86 (1.13 – 3.06)	0.47 (0.22 – 1.01)	0.70 (0.34 – 1.44)
Age à la première activité professionnelle	0.77 (0.72 – 0.83)	0.79 (0.74 – 0.84)	1.00 (0.93 – 1.07)	0.89 (0.83 – 0.95)
Statut tabagique à la période précédente (ref: non-fumeur)	1	1	1	1
Ex-fumeur	1.46 (0.47 – 4.49)	0.79 (0.18 – 3.43)	0.60 (0.36 – 1.01)	0.87 (0.49 – 1.56)
Fumeur actuel	1.16 (0.86 – 1.57)	1.28 (0.92 – 1.79)	0.87 (0.59 – 1.29)	1.34 (0.89 – 2.04)

* Régression logistique polytomique de l'exposition professionnelle à la première période d'emploi ($s = 1$) selon les facteurs décrits pour la période avant la première activité professionnelle ou des facteurs ne variant pas dans le temps.

† Régression logistique polytomique de l'exposition professionnelle aux périodes s ($s > 1$) selon les facteurs à $s-1$ ou des facteurs ne variant pas dans le temps.

Modèle standard et modèle marginal structural pour l'exposition professionnelle et l'expression de l'asthme à chaque point dans le temps

Avec le modèle standard, l'exposition professionnelle à chaque période n'était pas associée positivement (OR<1) à l'asthme avec ou sans crises pendant la période (figure 19). Avec le modèle marginal structural, un OR de 1.26 (0.90 – 1.76) était observé pour l'exposition aux asthmogènes et l'asthme avec crises, comparé à un OR de 0.99 (0.72 – 1.36) observé dans le modèle standard. L'exposition à faible niveau d'irritants ou produits chimiques/allergènes était associée à l'asthme avec crises (OR: 1.56 (1.02 – 2.40)), en comparaison à un OR de 0.82 (0.57 – 1.20) observé dans le modèle standard.

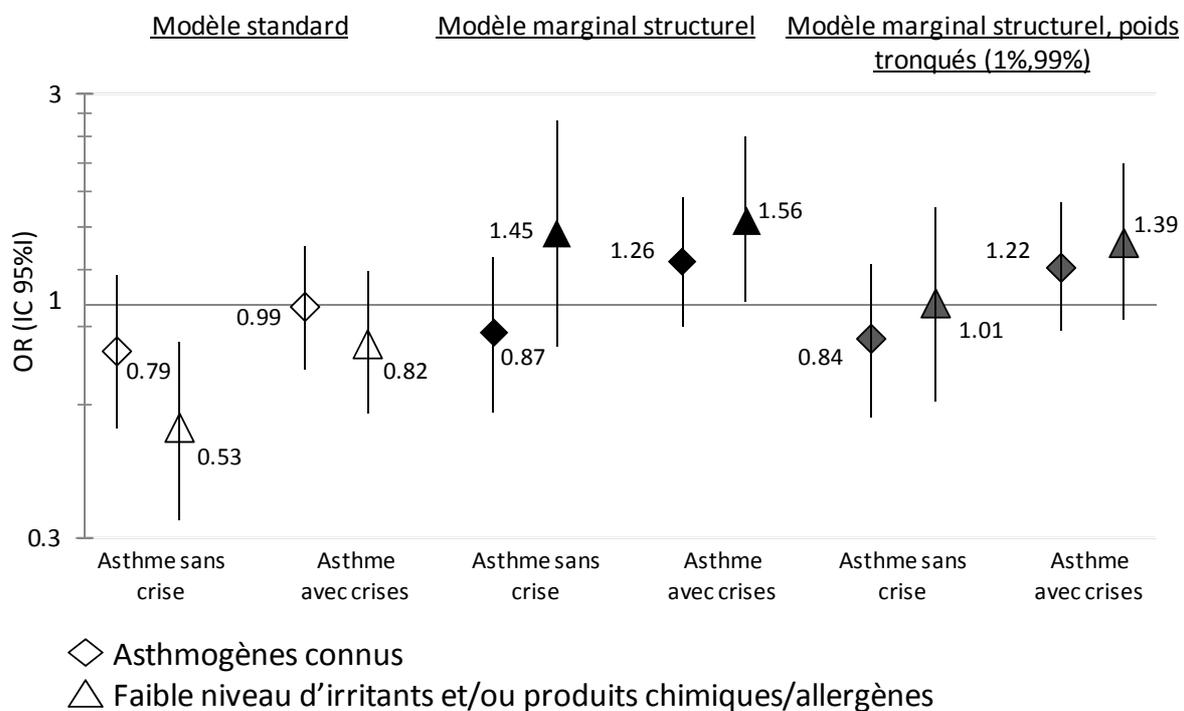


Figure 19. Résultats du modèle standard et des modèles marginaux structuraux pour estimer l'effet des expositions professionnelles sur l'expression de l'asthme à chaque période.

Le modèle standard était un modèle de régression logistique polytomique de l'expression de l'asthme à la période (s) vs. l'exposition professionnelle à la période (s), ajusté sur la période, l'âge à la première activité professionnelle, le genre, l'année de naissance, le statut tabagique.

Le modèle marginal structural était un modèle de régression logistique polytomique pondéré de l'expression de l'asthme à la période (s) vs. l'exposition professionnelle à la période (s), ajusté sur les variables ne variant pas dans le temps (âge à la première activité professionnelle, genre, année de naissance). Le modèle marginal structural avec les poids tronqués était le même modèle, utilisant les poids tronqués au 1^{er} et 99^{ème} percentile.

Dans cette analyse, la moyenne des poids était de 1.02, (min - max : 0.08 - 8.81 ; 1^{er} - 99^{ème} percentiles : 0.39 – 2.26). Nous avons évalué si les associations étaient dues à un faible nombre de sujets avec un poids disproportionnellement petit ou grand en tronquant les poids extrêmes (aux 1^{er} et 99^{ème} percentiles). Après troncation des poids, l'OR pour l'exposition à faible niveau d'irritants ou produits chimiques/allergènes était diminuée (1.40), et l'OR pour les asthmogènes restait similaire. Pour les associations entre l'exposition à faible niveau d'irritants ou produits chimiques/allergènes et l'asthme sans crises pendant la période, dans le modèle standard, une association significative négative était observée (0.53 (0.33-0.83)). Dans le modèle marginal structural, un OR élevé (1.45), avec un intervalle de confiance large (0.81 – 2.62) était observé. Cependant, quand les poids extrêmes étaient tronqués aucune association n'était observée (OR : 1.01), indiquant que la valeur de 1.45 peut être due à un faible nombre de sujets avec un poids extrême.

Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été réalisées en utilisant des périodes de temps de deux ans ou trois ans (au lieu de cinq ans). Dans les résultats de ces analyses, les OR observés pour la relation entre l'exposition professionnelle et l'expression de l'asthme étaient plus élevés (non présentés). Cependant, quand ces périodes de temps plus courtes étaient utilisées (nombre plus important de points dans le temps), les distributions des poids indiquaient la possibilité d'un biais de non-positivité (par exemple, moyenne des poids (min – max) : 1.09 (0.03 – 48.36) avec le modèle utilisant des périodes de trois ans). Quand les poids extrêmes étaient tronqués pour obtenir une distribution avec une moyenne proche de 1 (troncation aux 5^{ème} et 95^{ème} percentiles), le modèle marginal structural donnait des résultats similaires au modèle utilisant des périodes de cinq ans. Le biais de non-positivité augmente avec le nombre de points dans le temps, et il est probable qu'un tel biais explique les résultats observés avec des périodes de temps plus courtes dans notre population de taille modérée.

Discussion

Le biais du travailleur sain a un impact important dans l'estimation des risques dans les études épidémiologiques de l'asthme lié au travail. Les résultats montrent que ce biais expliquait de façon notable l'absence d'associations entre l'exposition professionnelle et l'expression de l'asthme au cours de la vie quand une méthode standard était utilisée. Les analyses standard n'ont montré aucune association positive entre l'exposition à des asthmogènes connus et l'expression de l'asthme (OR : 0.99). Après avoir contrôlé le biais du travailleur sain en utilisant un modèle marginal structural, l'OR augmentait (1.26). De plus, une association positive était mise en évidence avec le modèle marginal structural entre l'expression de l'asthme et l'exposition à faible niveau d'irritants ou produits chimiques/allergènes (OR : 1.56), exposition qui était auparavant classée comme « à faible risque pour l'asthme ». Cette étude montre que l'utilisation de modèles marginaux structuraux permet d'améliorer le contrôle du biais du travailleur sain dans une étude longitudinale de l'asthme lié au travail.

La présence d'un biais du travailleur sain dans les études de l'asthme lié au travail a été rapportée dans plusieurs études, mais cette analyse est la première évaluation réelle de l'ampleur de son impact sur les associations entre l'exposition professionnelle et l'asthme.

Dans cette étude, l'impact du biais du travailleur sain pourrait être sous-estimé à cause d'un manque d'information sur les caractéristiques de la maladie tout au long de la vie. Nos résultats concernant le biais de sélection en cours d'emploi étaient cohérents avec la littérature [31]. Cependant, dans cette analyse, nous n'avons pas observé de biais de sélection à l'embauche, ce qui contraste avec les résultats présentés dans le chapitre précédent. Les sujets inclus dans les deux analyses n'étaient pas les mêmes. L'étude précédente était prospective et n'incluait que 298 sujets vus en tant qu'enfants à EGEA1, et ayant juste commencé à travailler à EGEA2. Dans la première analyse, un biais de sélection à l'embauche était observé chez les sujets avec un asthme sévère ou plus symptomatique dans l'enfance. Dans cette analyse, qui utilise une information rétrospective, les caractéristiques de l'asthme telles que la sévérité n'étaient pas disponibles pour la vie entière. Des changements socio-économiques entre 1945 et 2000 peuvent aussi expliquer les différences observées entre les deux analyses. Les hypothèses concernant les déterminant socio-démographiques du biais du travailleur sain incluent le nombre d'opportunités d'emploi, qui peut être influencé à la fois par des

caractéristiques individuelles (genre, classe sociale,...) et le contexte socio-économique général [31]. Les caractéristiques cliniques (sévérité de l'asthme, âge de début) variaient aussi avec l'année de naissance dans EGEA, en partie à cause du protocole de l'étude, ce qui rend difficile à déterminer si le phénomène de sélection varie réellement selon la cohorte ou dépend principalement de caractéristiques cliniques. Des cohortes de plus grande taille, et plus homogènes pour l'âge seraient nécessaires pour étudier de telles hypothèses.

Peu de méthodes ont été proposées pour réduire le biais du travailleur sain dans des études de morbidité [29, 31]. Si des informations détaillées sont disponibles sur le calendrier de l'apparition de l'asthme et des exacerbations, le biais du travailleur sain est atténué ou absent quand des fenêtres d'exposition appropriées sont utilisées, par exemple, le métier exercé au moment de l'apparition de l'asthme ou de la première réactivation de la maladie [165, 167]. Cependant, comme exposé dans l'état de la question (chapitre II.1.A), l'expression de l'asthme est très variable dans une vie, et la maladie est de plus en plus considérée comme représentant un ensemble de phénotypes hétérogènes, qui restent pour certains mal compris [4]. Des études longitudinales, évaluant prospectivement les expositions professionnelles et les caractéristiques de l'asthme à plusieurs points dans le temps, sont nécessaires pour mieux comprendre les déterminants de l'asthme et de son hétérogénéité. Disposer d'une information détaillée n'est cependant pas suffisant pour s'affranchir du biais du travailleur sain. Ce biais génère un phénomène de confusion dépendant du temps, amenant à des résultats biaisés dans des méthodes de régression conventionnelles [244]. Cette analyse montre que les modèles marginaux structuraux permettent d'améliorer le contrôle du biais du travailleur sain.

A notre connaissance, c'est la première fois qu'un modèle marginal structural est utilisé pour contrôler le biais du travailleur sain. Différents types de biais du travailleur sain existent, qui dépendent du type d'étude (par exemple les études en populations, ou cas-témoins vs. les cohortes industrielles) et de l'évènement de santé étudié (par exemple études de mortalité, ou de la survenue d'un évènement, vs. études de morbidité avec un plus large spectre de paramètres de santé). Par exemple, dans les cohortes industrielles, la tendance des travailleurs en moins bonne santé de quitter leur emploi génère un biais de sélection en cours d'emploi (« survivor effect »). Dans cette situation, la relation entre l'exposition cumulative et l'évènement étudié est soumise à confusion par

le statut d'emploi variant dans le temps, utilisé comme un substitut pour des conditions de santé précaires non mesurées [197, 198]. Il a été montré que dans de telles conditions, l'usage de modèles marginaux structuraux n'est pas approprié [197, 244, 248]. En effet, pour un niveau du facteur de confusion dépendant du temps (inactivité), tous les sujets sont par définition non exposés, ce qui entraîne une violation de l'hypothèse de positivité. D'autres modèles causaux (g-estimation) ont récemment été utilisés pour contrôler le biais du travailleur sain dans ce contexte différent [198]. Dans l'étude cas-témoin utilisée ici, nous nous sommes intéressés à l'asthme comme cause spécifique du choix d'un métier non exposé. Ainsi, l'asthme était ici le facteur de confusion dépendant du temps. Comme tous les sujets asthmatiques ne choisissaient pas un métier non exposé, toutes les catégories possibles d'exposition pouvaient être observées pour chaque niveau du facteur de confusion dépendant du temps. Cette propriété, en plus du fait que le statut d'emploi n'était pas considéré comme un facteur de confusion dans cette étude, permet l'utilisation de modèles marginaux structuraux dans notre cas. Comme dans toute analyse, la validité des résultats requiert par ailleurs qu'il n'y ait pas de confusion résiduelle. Bien que cette possibilité ne puisse jamais être exclue, nous avons pris en compte tous les facteurs de confusion généralement utilisés dans la littérature pour étudier les relations entre l'asthme et l'exposition professionnelle. La distribution des poids, avec une moyenne proche de 1, n'indiquait pas un biais dans les modèles exposition [248].

Après avoir corrigé, au moins partiellement, le biais du travailleur sain, nous avons observé des risques élevés de crises d'asthme associés non seulement avec des asthmogènes connus, mais aussi, et de façon plus prononcée, avec l'exposition à d'autres agents, dont le rôle dans l'asthme est moins établi. Ces expositions incluent d'une part une exposition possible à des asthmogènes (classés « à faible niveau » car pour ces métiers, il a été considéré que la probabilité pour que le niveau d'exposition soit suffisant pour causer un asthme était faible), ou une exposition modérée à des irritants (c'est-à-dire pas à des pics d'exposition), comme les fumées de pot d'échappement, l'exposition environnementale au tabac, ou d'autres irritants [165]. Cette catégorie d'exposition regroupe des métiers variés incluant par exemple des cuisiniers, des personnels de ménage (non classés comme exposés aux produits de nettoyage industriels), des mécaniciens, des serveurs, des conducteurs de poids lourds, etc. Au moment où la matrice Asthme a été construite en 2000 [165], sur la base d'une liste établie en 1993 de 150 substances connues pour induire un asthme

professionnel, ces agents ont été classés comme à faible risque pour l'asthme sur la base des connaissances disponibles alors. Aujourd'hui, le rôle d'expositions répétées à des irritants, même à faible dose, à la fois dans l'asthme professionnel et l'asthme exacerbé par le travail, est de plus en plus discuté [90, 92]. Par ailleurs, il a été montré que la part d'asthme lié à l'atopie, ou attribuable à des allergènes, serait de moins de 50% [48]. Il est maintenant admis que l'asthme présente des phénotypes multiples [4]. L'asthme induit par des irritants reste mal compris, et pourrait constituer un phénotype particulier [12, 92, 105]. L'asthme lié à des expositions à faible dose d'irritants pourrait être dû aux irritants seuls, ou en combinaison avec une exposition à des allergènes [105]. Une partie des métiers classés comme exposés aux irritants étaient aussi exposés à des faibles doses d'asthmogènes. Des problèmes de puissance empêchaient d'étudier ces deux effets séparément avec les données disponibles.

Le biais de sélection en cours d'emploi apparaissait plus important pour les expositions faibles à des irritants ou produits chimiques/allergènes, ce qui est cohérent avec l'hypothèse que les asthmatiques n'évitent pas nécessairement des expositions spécifiquement asthmogènes, mais plutôt de manière générale l'exposition à des poussières, fumées, gaz ou vapeurs. Les expositions que les asthmatiques considèrent comme pouvant exacerber leurs symptômes ne sont pas forcément les mêmes que les expositions connues par les cliniciens et les chercheurs comme causant de l'asthme. Contrôler le biais du travailleur sain peut être spécialement important pour évaluer correctement le rôle des irritants dans l'asthme.

Les résultats obtenus doivent être interprétés avec prudence. Ils sont basés sur une information rétrospective, ce qui est une limite. Concernant l'histoire professionnelle, des informations précises étaient recueillies et l'exposition était estimée par matrice-emploi exposition, ce qui diminuait le biais de mémoire [299]. La limite principale était l'estimation rétrospective de l'histoire de l'asthme : l'activité de l'asthme, ou des phénotypes plus précis tout au long de la vie n'étaient pas disponibles. Des périodes de temps de 5 ans ont été choisies pour prendre en compte les incertitudes dans la déclaration de l'âge au moment des événements étudiés. Mais les données disponibles concernant l'expression de l'asthme sont peu précises, et limitent la possibilité de conclure fermement. Cependant, notre analyse propose pour la première fois une méthode efficace pour contrôler le biais du travailleur sain. Malgré les limites mentionnées, des associations positives ont été observées

seulement avec le modèle marginal structural, indiquant que l'absence d'association observée dans des modèles standards était au moins partiellement expliquée par le biais du travailleur sain.

Ces résultats ont plusieurs implications pour les chercheurs et les cliniciens dans le domaine des maladies respiratoires professionnelles. D'une part, le rôle des irritants dans l'apparition de l'asthme et les exacerbations de la maladie devrait recevoir plus d'attention, dans la recherche pour mieux déterminer leurs effets et mécanismes, et dans la pratique clinique en considérant les irritants comme agent causal possible chez des patients avec un asthme. D'autre part, nos résultats ont des implications pour les futures études épidémiologiques de l'asthme lié au travail, tout comme d'autres pathologies respiratoires ou allergiques, et plus généralement, pour les études de morbidité portant sur d'autres paramètres de santé. Comme le biais du travailleur sain peut biaiser de façon importante les estimations des risques dans de telles études, il doit être anticipé dans le protocole de l'étude et le choix des stratégies méthodologiques. Les résultats sont en faveur d'un usage plus large des méthodes d'inférence causale, qui ont un potentiel important pour décrire des relations complexes, en particulier lorsqu'elles impliquent des événements dépendant du temps. Enfin, comme cela a été souligné auparavant [31], des études avec une information précise sur l'expression de l'asthme et les phénotypes évoluant dans le temps, et l'ensemble de l'histoire professionnelle sont capitales.

VI - CONCLUSION GENERALE

Les travaux réalisés dans cette thèse portaient sur l'asthme lié au travail, avec des aspects concernant le rôle des produits de nettoyage dans l'asthme et l'effet et la prise en compte du biais du travailleur sain dans ces associations. Les résultats soulignent l'importance des facteurs de risque professionnels dans l'asthme, et des pistes sont proposées pour améliorer leur étude en épidémiologie.

Les résultats montrent un risque accru d'asthme chez des femmes travaillant en milieu hospitalier exposées aux produits de nettoyage, en particulier chez les aides-soignantes. Les produits détartrants et l'ammoniac, décrits comme des agents irritants, et les produits utilisés sous forme de spray, qui augmente l'exposition par inhalation, pourraient jouer un rôle. Des associations ont été mises en évidence entre l'exposition aux produits de nettoyage et l'asthme sans sensibilisation allergique, ce qui est cohérent avec des mécanismes non immunologiques liés à des produits agissant comme des irritants. D'autres études dans des populations plus grandes sont nécessaires, et les méthodes d'estimation de l'exposition aux produits de nettoyage doivent être améliorées.

L'importance du biais du travailleur sain dans l'asthme a été montrée dans deux analyses, tant prospective que rétrospective. Ce biais entraîne une sous-estimation des associations entre l'exposition et la maladie. L'asthme et ses caractéristiques cliniques dans l'enfance apparaissent comme des déterminants du choix de carrière. Les résultats montrent que les sujets avec un asthme sévère dans l'enfance s'orientent vers des métiers non exposés à des agents à risque pour l'asthme ou la santé respiratoire. Nous avons montré pour la première fois que l'utilisation de modèles marginaux structuraux permet d'étudier de façon longitudinale les liens entre les expositions professionnelles et l'expression clinique de l'asthme en contrôlant le biais du travailleur sain. Après avoir corrigé ce biais, en plus du rôle d'asthmogènes connus, les résultats suggèrent un effet d'agents moins bien établis dans l'asthme, comprenant notamment des irritants. Un biais du travailleur sain doit être anticipé dans le protocole et le choix des stratégies méthodologiques des études des risques professionnels dans l'asthme.

VI.1 – DISCUSSION GENERALE DES RESULTATS

La discussion générale des résultats porte sur les aspects méthodologiques et étiologiques, les impacts en santé publique, et les limites.

Aspects méthodologiques

La validité de l'évaluation des associations entre des facteurs de risque professionnels et les maladies dépend en grande partie de la capacité à éviter ou à minimiser les biais liés à des erreurs systématiques [27]. Dans cette thèse, les méthodes choisies avaient pour but de minimiser deux types de biais importants, liés aux erreurs de classement dans l'estimation des expositions professionnelles, et au biais du travailleur sain.

Biais liés à l'estimation des expositions professionnelle

L'estimation rétrospective des expositions professionnelles dans les études cas-témoins est considérée comme difficile [180, 181]. Les études antérieures sur l'effet de produits de nettoyage spécifiques sur l'asthme étaient toutes basées sur la déclaration des sujets, ce qui pourrait entraîner un biais de classement différentiel [130, 192]. Dans EGEA2, ces erreurs de classement ont été limitées par l'utilisation d'une matrice emploi-exposition et d'une estimation par expertise. Des erreurs de classement non différentielles peuvent avoir affecté les résultats, mais dans la construction de la matrice Asthme [165] et lors de l'expertise [130], plusieurs méthodes avaient été mises en œuvre afin de minimiser ces erreurs. L'utilisation recommandée de la matrice Asthme inclut notamment une phase de réévaluation de l'exposition par des experts pour certains métiers pour lesquels l'évaluation de l'exposition sur la base du code de métier est difficile [165]. La validité d'une estimation par expertise spécifiquement pour les produits de nettoyage n'a jamais été étudiée, mais l'approche choisie pour réaliser cette expertise répondait à des critères établis pour limiter les erreurs de classement [130], notamment car une description détaillée des métiers était disponible, et car les experts avaient une bonne connaissance de l'environnement de travail étudié.

Biais du travailleur sain

Alors que la littérature concernant l'amélioration des méthodes d'estimation des expositions professionnelles est abondante [181, 277], la question du contrôle du biais du travailleur sain a été peu traitée, en particulier concernant les études de morbidité [29, 31].

Nos résultats montrent que *le biais du travailleur sain peut fortement impacter les études des risques professionnels dans l'asthme*. A la fois le biais de sélection à l'embauche (« hire effect ») et le biais de sélection en cours d'emploi (« survivor effect ») peuvent intervenir, en lien avec différentes caractéristiques cliniques comme la sévérité de l'asthme ou l'allergie. Quand le biais du travailleur sain n'est pas pris en compte, les estimations des effets des expositions professionnelles sur l'asthme sont apparues être largement sous-estimées. La prise en compte du biais du travailleur sain pourrait être particulièrement importante pour l'estimation de l'effet des agents de haut poids moléculaire, et des irritants.

Nous avons proposé *une méthode permettant de contrôler (ou minimiser) le biais du travailleur sain dans l'asthme*, dans le contexte d'une étude longitudinale s'intéressant au lien entre l'exposition professionnelle et des paramètres de la maladie variant au cours du temps. Cette méthode est basée sur l'utilisation d'un modèle marginal structural, qui fait partie d'approches d'analyse causale développées en épidémiologie [244].

Aspects étiologiques

D'un point de vue étiologique, les résultats des deux parties de cette thèse soulèvent la question du *rôle des irritants* dans l'asthme lié au travail. Comme exposé dans l'état de la question (chapitre II.1.A), s'il est établi que l'exposition à des fortes doses d'irritants (accidents d'inhalation) peut induire un asthme, plusieurs questions demeurent sur l'effet causal des irritants dans l'asthme [92, 100, 105] : (1) des expositions modérées (et répétées) à des irritants peuvent elles causer un asthme ? (2) les expositions à des irritants (à dose modérée ou forte) causent-elles une aggravation de l'asthme ou une exacerbation des symptômes ? (3) par quels mécanismes l'exposition (à dose modérée ou forte) à des irritants pourraient causer de l'asthme ? (4) quels rôles jouent l'allergie, ou une exposition simultanée à des allergènes, dans le lien entre expositions aux irritants et l'asthme ? Les résultats de cette thèse (dont l'étude du rôle spécifique des irritants n'était pas un objectif

primaire) ne permettent de conclure sur aucune de ces questions, mais donnent certaines indications sur la place des irritants dans l'asthme lié au travail.

Les produits de nettoyage contiennent souvent des agents irritants [26, 132]. Chez les femmes d'EGEA2, les résultats ont montré des associations entre l'asthme actuel et l'exposition à des produits détartrants et à l'ammoniac. Ces produits sont des irritants, et peuvent par ailleurs induire des accidents d'inhalation liés à la présence d'irritants à haute concentration s'ils sont mélangés à l'eau de javel. Il était difficile de déterminer si des expositions à dose modérée, ou si des mélanges de produits expliquaient les associations observées. Les éléments suivants peuvent cependant être notés : l'utilisation d'eau de javel était associée positivement à l'asthme, mais l'association était non significative et moins forte que pour les détartrants et l'ammoniac ; d'après l'estimation par expertise, les sujets exposés aux détartrants l'étaient tous à une intensité classée « faible à modérée » ; et très peu de sujets (quatre parmi les employés d'hôpital) ont déclaré avoir été exposés à des accidents graves d'inhalation. Des associations ont également été observées avec les produits de nettoyage sous forme de spray. Les sprays contiennent généralement plusieurs produits chimiques (éventuellement des irritants ou des sensibilisants), dont des parfums, qui sont souvent décrits comme des sensibilisants [139]. Plus généralement, même si des associations ont été observées avec des produits spécifiques, les employés chargés des tâches de nettoyage utilisent de nombreux produits contenant des irritants et/ou des sensibilisants, et peuvent être exposés à d'autres allergènes (latex, moisissures, acariens) [26, 133]. Dans l'analyse des phénotypes d'asthme associés à l'exposition aux produits de nettoyage industriels, des associations étaient observées avec l'asthme non allergique, ce qui suggère également un rôle de produits irritants.

Dans l'analyse des liens entre les expositions professionnelles et l'expression de l'asthme au cours de la vie, après contrôle du biais du travailleur sain, une association significative était observée entre la présence de crises d'asthme et des métiers classés comme exposés à des faibles doses d'irritants, et/ou à des faibles doses d'allergènes (et non exposés à des asthmogènes à haut risque). Les effectifs faibles rendaient difficile l'analyse séparée de ces deux types d'exposition, mais la moitié des sujets de cette catégorie étaient exposés à des irritants, et un tiers étaient exposés à la fois à des irritants et à des allergènes/produits chimiques.

Si aucun de ces éléments ne constitue une preuve d'un rôle d'expositions à dose modérée à des irritants dans l'asthme, ils soulèvent la nécessité de conduire plus d'études pour évaluer ces liens. Les résultats ne permettent pas de déterminer si les irritants peuvent causer un asthme, ou si les

associations que nous avons observées sont majoritairement liées à des exacerbations d'asthme préexistant, mais dans les deux cas, la morbidité associée pourrait être importante. Enfin, dans toutes ces analyses, une exposition simultanée à des allergènes est possible. Ainsi, l'asthme lié à des expositions à faible dose d'irritants pourrait être dû aux irritants seuls, ou en combinaison avec une exposition à des allergènes.

Des études récentes étayaient l'hypothèse d'un rôle d'exposition à dose faible à modérée à des irritants dans l'asthme. Des résultats concordants ont été observés dans une population estonienne dans laquelle la matrice emploi-exposition Asthme a été appliquée [300]. Dans une étude longitudinale conduite chez des soudeurs norvégiens, Soyseth et al. [301] ont observé des associations dose-réponse entre l'exposition aux poussières et l'incidence de symptômes d'asthme liés au travail. Les auteurs ont noté que la présence de sensibilisants était peu probable dans l'environnement de travail étudié. Par ailleurs, les niveaux d'exposition aux poussières étaient faibles à modérés.

Santé publique

Nos résultats suggèrent que dans la pratique clinique, chez des patients avec un asthme, *les substances irritantes, ainsi que tout type de produit de nettoyage, doivent être envisagés comme des agents causaux possibles*, soit en lien avec une apparition de l'asthme, soit en lien avec des exacerbations ou une aggravation de la maladie. Chez les femmes, l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage était associée à des formes sévères d'asthme. Une association avec un asthme mal contrôlé était suggérée, et déjà observée pour l'exposition domestique aux sprays de nettoyage [173]. Les effets néfastes de l'exposition aux produits de nettoyage, dans le cadre professionnel ou domestique, représentent des enjeux de santé publique importants.

Les femmes sont largement plus représentées dans les emplois avec des expositions aux produits de nettoyage que les hommes [150, 151, 153, 158, 164, 287, 302, 303]. De manière générale, l'exposition professionnelle est fortement liée au genre [80], et il a été noté que les risques professionnels pourraient être sous-estimés chez les femmes, entre autres car elles seraient plus concernées par la sous-déclaration des pathologies liées au travail [280]. L'exposition aux irritants en général (catégorie « irritants à faible dose » de la matrice Asthme, ou « poussières, gaz et vapeurs » de la matrice ALOHA) concernait en revanche plus souvent les hommes.

Les questions de prévention et de prise en charge médico-légale concernant les produits de nettoyage et les irritants en général nécessitent des travaux de recherche supplémentaires [23, 24, 92, 105]. Dans le cas de l'exposition aux produits de nettoyage, il a été recommandé d'utiliser, quand c'est possible, des produits moins agressifs, et en moins grandes quantités, de ne jamais mélanger plusieurs produits, ainsi que rincer les surfaces avant l'application d'un deuxième produit, d'éviter l'usage de sprays, d'ouvrir les fenêtres après l'application de produits fortement irritants, et d'utiliser éventuellement des protections comme des masques [133]. Une formation des employés chargés des tâches de nettoyage et de désinfection à une utilisation plus sécurisée de certains produits pourrait aider à réduire les risques [133, 304].

Limites

Tous les résultats présentés dans cette thèse sont basés sur les données de l'étude EGEA. Le protocole de cette étude a été choisi de façon à permettre une caractérisation phénotypique précise des sujets (avec la réalisation de plusieurs examens cliniques), et de disposer d'informations détaillées sur de nombreux déterminants environnementaux, ainsi que de données génétiques [260]. Il est difficile de recueillir autant d'informations dans de très vastes populations. La taille relativement modérée de la population d'EGEA a été une limite dans les analyses présentées dans cette thèse. En particulier il était difficile d'étudier des effets dans des sous-groupes de la population, par exemple pour estimer l'effet des expositions aux produits de nettoyage chez les hommes. Les effectifs ne permettaient pas d'évaluer des effets dose-réponse par la prise en compte du niveau d'exposition professionnelle, ou l'effet de certaines expositions professionnelles spécifiques, par exemple les irritants à faible dose uniquement, ou certains produits de nettoyage. Un manque de puissance limite l'interprétation des associations observées, en particulier dans les analyses concernant les produits de nettoyage, car les effets de nombreux différents produits ont été évalués, ce qui pose des problèmes de comparaisons multiples.

Par ailleurs, EGEA est une enquête avec un recrutement des participants en population générale, et non industrielle. L'évaluation des risques professionnels dans ce type de population présente l'avantage de permettre l'étude de nombreux types d'exposition [181, 277], ce qui est intéressant dans le cadre de l'asthme professionnel en général. L'exposition aux produits de nettoyage et le travail en milieu hospitalier sont relativement fréquents dans la population, ce qui a permis de

réaliser des analyses dans EGEA, mais les effectifs étaient restreints. Pour ce type d'étude portant sur une exposition ou un secteur professionnel particulier, les enquêtes en population industrielle peuvent être plus adaptées [181].

La population d'EGEA n'est pas représentative de la population générale. En particulier, les cas asthmatiques ont été sélectionnés dans des services de pneumologie d'hôpitaux, et pourraient donc représenter des cas plus sévères que les asthmatiques de la population générale. Les autres asthmatiques de la population étaient le plus souvent des apparentés du premier degré des cas. Nous avons observé que la sévérité de l'asthme dans l'enfance était associée à un biais de sélection à l'embauche plus important. Il est donc possible que la population d'EGEA soit plus sujette à un biais du travailleur sain que d'autres populations. Ce type de biais a cependant été observé dans de nombreuses études [31], dont l'étude européenne en population générale ECRHS [219].

Enfin, même si des informations phénotypiques précises ont été recueillies à chaque enquête (EGEA1 et EGEA2), peu de données étaient disponibles sur l'évolution de la maladie entre les deux enquêtes, et tout au long de la vie. En particulier, l'interprétation des associations entre les expositions professionnelles et l'expression clinique de l'asthme au cours de la vie est limitée, car seulement des informations rétrospectives étaient disponibles.

VI.2 - PERSPECTIVES

Estimation des expositions professionnelles

Pour mieux comprendre le rôle des produits de nettoyage spécifiques dans l'asthme, de nouvelles méthodes d'estimation doivent être développées. L'utilisation de la déclaration des sujets seule n'est pas recommandée. Dans les études épidémiologiques des facteurs de risque professionnels des cancers, la déclaration des sujets est rarement utilisée seule [180, 181]. *Des méthodes applicables à de grandes populations doivent être privilégiées* : en effet, les personnels de ménage utilisent généralement de nombreux produits, et des effectifs suffisants sont nécessaires pour étudier le rôle de chaque produit spécifique.

Une estimation par expertise est difficilement réalisable dans de grandes populations, et les matrices emploi-exposition sont plus adaptées. Cependant, il a été montré que pour les produits de nettoyage, les niveaux d'exposition pourraient beaucoup varier selon les tâches effectuées [129].

Ainsi, l'échelle du métier pourrait être trop large pour estimer les expositions précisément (produit spécifique, intensité), et des méthodes d'estimations basées sur les tâches, comme *les matrices tâche-exposition* seraient plus appropriées [279]. Des mesures quantitatives des expositions aux produits de nettoyage dans l'environnement professionnel sont nécessaires [141], pour permettre la validation de méthodes existantes, et l'amélioration des estimations.

L'estimation des expositions aux produits de nettoyage et de désinfection pourrait être facilitée dans de grandes *cohortes professionnelles*. La Nurses' Health Study II, une cohorte de plus de 100 000 femmes infirmières aux Etats-Unis et suivies depuis 1989, représente par exemple une opportunité pour l'étude des risques liés aux produits de nettoyage. Une collaboration internationale, avec la participation de chercheurs de l'équipe d'épidémiologie respiratoire et environnementale de Villejuif, est en train de se mettre en place pour permettre la réalisation d'un tel projet.

La matrice Asthme a été développée en 2000 [165] sur la base d'une liste de substances asthmogènes établie en 1993 [272]. Le rôle causal des expositions classées comme « à faible risque pour l'asthme » par cette matrice n'est pas établi, mais nous avons observé une association avec l'expression clinique de l'asthme. Ces résultats suggèrent que *la classification de ces agents comme à « faible risque » devrait être revue*. Cette catégorie d'exposition regroupe divers métiers (cuisiniers, personnels de ménage, mécaniciens, serveurs, conducteurs de poids lourds,...) et nuisances (tout type d'irritants, exposition possible à des allergènes ou produits chimiques), et il est difficile avec la classification actuelle d'étudier plus précisément le rôle de chacun des agents dans l'asthme. Dans d'autres études, les expositions à des irritants sont estimées par la grande catégorie « poussières, fumées, gaz ou vapeurs » (dont la matrice emploi-exposition ALOHA donne une estimation) [270, 271]. Pour mieux évaluer le rôle causal des irritants dans l'asthme, des estimations des expositions professionnelles plus détaillées pour ces nuisances sont nécessaires.

Biais du travailleur sain

Nos résultats montrent qu'il est particulièrement important de prendre en compte un éventuel biais du travailleur sain dans les études épidémiologiques des risques professionnels pour l'asthme.

Les *déterminants du biais du travailleur sain* doivent être mieux connus pour permettre sa prise en compte. Nous avons montré que les caractéristiques cliniques de l'asthme influencent l'ampleur du

biais. D'autres études ont suggéré un biais du travailleur sain en lien avec la rhinite allergique [215, 218, 220]. Le rôle des caractéristiques sociodémographiques dans le biais du travailleur sain doit également faire l'objet de plus d'études. Le biais du travailleur sain pourrait concerner des catégories socioprofessionnelles particulières, et donc varier selon le type d'exposition étudié. L'étude des déterminants du biais du travailleur sain peut aussi informer sur la façon dont les individus tiennent compte de leur santé dans leurs choix professionnels, et dans une certaine mesure sur l'influence de la médecine du travail et de la prévention.

Pour prendre en compte le biais du travailleur sain dans les études du lien entre les expositions professionnelles et l'asthme (et l'expression clinique ou les différents phénotypes de la maladie), il est avant tout nécessaire de recueillir des données précises sur l'histoire professionnelle et sur l'histoire de la maladie *tout au long de la vie*, afin de pouvoir prendre en compte des fenêtres d'exposition pertinentes en lien avec l'évolution des symptômes. Pour recueillir ce type de données, la conduite *d'études prospectives* est recommandée [31]. Dans l'analyse réalisée dans cette thèse pour étudier l'effet de l'exposition professionnelle sur l'expression de l'asthme au cours de la vie (chapitre V.2.B), les informations rétrospectives recueillies à EGEA2 sur l'histoire professionnelle et l'histoire de l'asthme ont été utilisées. Une nouvelle phase de suivi des sujets d'EGEA est en cours (EGEA3). Dans cette perspective, une analyse utilisant des données prospectives peut être envisagée, incluant les sujets vus comme enfant à EGEA1, revus comme jeunes adultes à EGEA2, puis à nouveau à EGEA3 à un moment plus avancé de leur vie professionnelle.

Au-delà de la disponibilité et de la qualité des données, la prise en compte du biais du travailleur sain requiert l'utilisation de méthodes analytiques particulières. Dans des études longitudinales, des interrelations dans le temps entre l'exposition professionnelle et les symptômes de la maladie sont liées aux effets opposés d'une part de l'exposition sur la maladie, et d'autre part de la maladie sur le choix de métier (biais du travailleur sain). Ces interrelations peuvent créer un phénomène de confusion dépendant du temps, *qui peut être corrigé par l'utilisation de modèles marginaux structuraux* [244].

Plus généralement, tout phénomène impliquant chez des individus une modification de comportement liée à la maladie, et entraînant un changement du niveau d'exposition, peut créer des situations de confusion dépendant du temps. Des changements de comportements en lien avec l'asthme pourraient par exemple concerner la pratique d'activité physique [237]. Dans l'étude de l'effet de l'usage domestique de sprays sur l'asthme dans EGEA, un « biais du nettoyeur sain » était

suggéré [173] : des associations plus fortes entre l'usage de sprays et l'asthme étaient observées chez des femmes déclarant ne pas éviter de lieux pollués en général, que chez les femmes déclarant éviter des lieux pollués. En considérant qu'il est plus facile de modifier un comportement domestique (par exemple l'usage de sprays) que de changer de métier selon son état de santé, l'existence d'un tel biais paraît probable. Les approches d'analyse causale présentées dans le chapitre II.2.B peuvent être utiles dans ce type de situation. Les graphiques acycliques orientés sont utiles pour repérer ou représenter des hypothèses sur la présence d'un biais potentiel. Les modèles marginaux structuraux permettent de s'affranchir de biais complexes dans l'évaluation des facteurs de risques.

Mécanismes physiopathologiques

L'asthme professionnel est considéré comme un modèle d'étude pour la compréhension de l'asthme, dans la mesure où l'agent causal, et le moment du début de l'exposition, peuvent être déterminés plus facilement que dans d'autres contextes [83]. Pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'asthme, des études dans d'autres disciplines sont nécessaires. Ainsi, des pistes de recherche multidisciplinaire s'inscrivent dans la continuité des travaux réalisés dans cette thèse.

Les études des *interactions entres gènes et expositions professionnelles* dans l'asthme peuvent aider la compréhension des mécanismes de l'asthme [305]. Des interactions candidates ont été proposées, et reposent sur des hypothèses biologiques fonction du type d'exposition professionnelle. Pour mieux comprendre l'asthme induit par des *irritants*, l'étude des interactions avec des *gènes TRP* (Transient Receptor Potential) pourrait être envisagée [305]. Les canaux TRP, exprimés dans des cellules des poumons, pourraient jouer un rôle important dans la toux chronique et la bronchoconstriction. Des travaux ont déjà suggéré des associations entre des polymorphismes des gènes *TRP* et des symptômes de toux chez les non-asthmatiques, et une interaction avec l'exposition professionnelle à des irritants [271]. La région du *complexe majeur d'histocompatibilité (HLA : « human leucocyte antigen ») de classe II* est une région de gènes candidats pour l'asthme professionnel allergique [305]. Des allèles *HLA-II* pourraient moduler le risque d'asthme professionnel chez des sujets exposés à des *allergènes de haut poids moléculaire*. Pour obtenir une puissance suffisante dans les études des interactions gène x environnement, de grands effectifs sont

requis, ce qui nécessite la mise en place de collaborations internationales. Une augmentation de la puissance des analyses peut aussi être obtenue en minimisant les biais de classement, notamment dans l'estimation des expositions professionnelles.

L'étude de *marqueurs biologiques* est aussi un moyen de mieux connaître les mécanismes physiopathologiques des maladies, via la compréhension du mode d'action de déterminants environnementaux. Par exemple, la CC16 (protéine des cellules sécrétoires de Clara) est un marqueur biologique de la rupture de l'intégrité de l'épithélium pulmonaire [306], dont le niveau pourrait être modulé par des expositions aux *irritants* [306, 307]. Le lien entre le taux de CC16 et les expositions aux produits de nettoyage ou à des irritants pourrait être étudié dans EGEA. Des travaux expérimentaux sur les *modèles animaux* pourraient également permettre de mieux comprendre les effets respiratoires de certaines expositions spécifiques, comme l'exposition aux sprays de nettoyage.

L'étude des mécanismes physiopathologiques de l'asthme lié à l'exposition à des irritants ou à des produits de nettoyage s'inscrit dans une démarche visant à comprendre l'asthme via son hétérogénéité étiologique. En parallèle à ces perspectives de recherches, l'état des connaissances sur les effets délétères des expositions aux produits de nettoyage et aux irritants justifie d'ores et déjà des actions en santé publique, qui doivent être centrées sur des questions de prévention et de prise en charge dans la pratique clinique. Des actions sont d'autant plus nécessaires que ces expositions sont relativement communes, tant dans le cadre professionnel que dans l'environnement domestique, et représentent donc des enjeux importants pour la santé des populations.

REFERENCES

1. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bull World Health Organ* 2005; 83: 548-554.
2. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, Boulet LP. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012; 12: 204.
3. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006; 368: 804-813.
4. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012; 18: 716-725.
5. Frey U, Suki B. Complexity of chronic asthma and chronic obstructive pulmonary disease: implications for risk assessment, and disease progression and control. *Lancet* 2008; 372: 1088-1099.
6. Gershon A, Guan J, Victor JC, Wang C, To T. The course of asthma activity: a population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 679-686.
7. Sears MR. Epidemiology of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 662-668;.
8. Laprise C, Bouzigon E. To define the biological nature of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 391-392.
9. Lemanske RF, Jr., Busse WW. Asthma: clinical expression and molecular mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S95-102.
10. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355: 2226-2235.
11. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Assessment of public health impact of work-related asthma. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12: 22.
12. Maestrelli P, Boschetto P, Fabbri LM, Mapp CE. Mechanisms of occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 531-542;.
13. Quirce S, Sastre J. New causes of occupational asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 80-85.
14. Pralong JA, Cartier A, Vandenplas O, Labrecque M. Occupational asthma: new low-molecular-weight causal agents, 2000-2010. *J Allergy (Cairo)* 2012; 2012: Article ID 597306, 597310 pages.
15. Malo JL, Chan-Yeung M. Agents causing occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 545-550.
16. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemièrre C, Martin J, Tarlo SM, Vandenplas O, Torén K. An official american thoracic society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 368-378.

17. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, Blanc PD, Brooks SM, Cowl CT, Daroowalla F, Harber P, Lemièrre C, Liss GM, Pacheco KA, Redlich CA, Rowe B, Heitzer J. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest* 2008; 134: 1S-41S.
18. Vandenas O, D'Alpaos V. Social consequences and quality of life in work-related asthma. *In: Sigsgaard T, Heederik D, eds. Occupational asthma. Birkhäuser/Springer Verlag AG, Basel, 2010; pp. 271-280.*
19. Vandenas O, Torén K, Blanc PD. Health and socioeconomic impact of work-related asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 689-697.
20. Moscato G, Rampulla C. Costs of occupational asthma and of occupational chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 109-114.
21. Burge PS. Management of an individual worker with occupational asthma. *In: Sigsgaard T, Heederik D, eds. Occupational Asthma. Birkhäuser/Springer Verlag AG, Basel, 2010; pp. 249-270.*
22. Choudat D. Asthme et exposition professionnelle. Critères de détermination de l'aptitude et de la reconnaissance en maladie professionnelle. *Arch Mal Prof* 1999; 60: 741-747.
23. Vandenas O. Reduction of exposure in the management of occupational asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 75-79.
24. Vandenas O, Dressel H, Wilken D, Jamart J, Heederik D, Maestrelli P, Sigsgaard T, Henneberger P, Baur X. Management of occupational asthma: cessation or reduction of exposure? A systematic review of available evidence. *Eur Respir J* 2011; 38: 804-811.
25. Jaakkola JJ, Jaakkola MS. Professional cleaning and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 85-90.
26. Zock JP, Vizcaya D, Le Moual N. Update on asthma and cleaners. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 114-120.
27. Pearce N, Checkoway H, Kriebel D. Bias in occupational epidemiology studies. *Occup Environ Med* 2007; 64: 562-568.
28. Baillargeon J. Characteristics of the healthy worker effect. *Occup Med* 2001; 16: 359-366.
29. Eisen EA. Healthy worker effect in morbidity studies. *Med Lav* 1995; 86: 125-138.
30. Li CY, Sung FC. A review of the healthy worker effect in occupational epidemiology. *Occup Med (Lond)* 1999; 49: 225-229.
31. Le Moual N, Kauffmann F, Eisen EA, Kennedy SM. The healthy worker effect in asthma: work may cause asthma, but asthma may also influence work. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 4-10.
32. Becklake MR, Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax* 1999; 54: 1119-1138.

33. Taylor DR, Cowan JO, Greene JM, Willan AR, Sears MR. Asthma in remission: can relapse in early adulthood be predicted at 18 years of age? *Chest* 2005; 127: 845-850.
34. Martinez FD. New insights into the natural history of asthma: primary prevention on the horizon. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 939-945.
35. Schaub B, Lauener R, von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 969-977; quiz 978.
36. de Marco R, Marcon A, Jarvis D, Accordini S, Almar E, Bugiani M, Carolei A, Cazzoletti L, Corsico A, Gislason D, Gulsvik A, Jogi R, Marinoni A, Martinez-Moratalla J, Pin I, Janson C. Prognostic factors of asthma severity: a 9-year international prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1249-1256.
37. Leynaert B, Sunyer J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Jarvis D, Cerveri I, Dratva J, Gislason T, Heinrich J, Janson C, Kuenzli N, de Marco R, Omenaas E, Raheison C, Gomez Real F, Wjst M, Zemp E, Zureik M, Burney PG, Antó JM, Neukirch F. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. *Thorax* 2012; 67: 625-631.
38. Horak E, Lanigan A, Roberts M, Welsh L, Wilson J, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF. Longitudinal study of childhood wheezy bronchitis and asthma: outcome at age 42. *BMJ* 2003; 326: 422-423.
39. Sears MR. Predicting new and persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 469-470.
40. Busse WW, Lemanske RF, Jr. Asthma. *N Engl J Med* 2001; 344: 350-362.
41. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Silva PA, Poulton R. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414-1422.
42. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 19-24.
43. Lambrecht BN, Hammad H. The airway epithelium in asthma. *Nat Med* 2012; 18: 684-692.
44. Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M, Shields MD. Outgrown asthma does not mean no airways inflammation. *Eur Respir J* 2002; 19: 284-287.
45. Maestrelli P, Saetta M. Recovery from adult-onset asthma and airway remodelling. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1733-1735.
46. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012; 67: 835-846.
47. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008; 372: 1107-1119.
48. Douwes J, Brooks C, van Dalen C, Pearce N. Importance of allergy in asthma: an epidemiologic perspective. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 434-444.
49. Pearce N, Douwes J, Beasley R. Is allergen exposure the major primary cause of asthma? *Thorax* 2000; 55: 424-431.

50. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 54: 268-272.
51. Sunyer J, Jarvis D, Pekkanen J, Chinn S, Janson C, Leynaert B, Luczynska C, Garcia-Esteban R, Burney P, Antó JM. Geographic variations in the effect of atopy on asthma in the European Community Respiratory Health Study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1033-1039.
52. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, Koth LL, Arron JR, Fahy JV. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 388-395.
53. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651-659.
54. Siroux V, Basagana X, Boudier A, Pin I, Garcia-Aymerich J, Vesin A, Slama R, Jarvis D, Anto JM, Kauffmann F, Sunyer J. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur Respir J* 2011; 38: 310-317.
55. Nair P, Gaga M, Zervas E, Alagha K, Hargreave FE, O'Byrne PM, Stryszak P, Gann L, Sadeh J, Chanez P. Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1097-1103.
56. Pekkanen J, Sunyer J, Antó JM, Burney P. Operational definitions of asthma in studies on its aetiology. *Eur Respir J* 2005; 26: 28-35.
57. Sunyer J, Pekkanen J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Künzli N, Janson C, de Marco R, Antó JM, Burney P. Asthma score: predictive ability and risk factors. *Allergy* 2007; 62: 142-148.
58. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. Available from: <http://www.ginasthma.org/> (date dernière consultation : 25 sept 2012).
59. Siroux V, Boudier A, Bousquet J, Bresson JL, Cracowski JL, Ferran J, Gormand F, Just J, Le Moual N, Morange S, Nadif R, Oryszczyn MP, Pison C, Scheinmann P, Varraso R, Vervloet D, Pin I, Kauffmann F. Phenotypic determinants of uncontrolled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 681-687 e683.
60. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12: 315-335.
61. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009; 64: 476-483.
62. 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: 687-695.
63. Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Le Guen N. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. *Rapport IRDES* 2011; N°1820.

64. Jacquemin B, Schikowski T, Carsin AE, Hansell A, Krämer U, Sunyer J, Probst-Hensch N, Kauffmann F, Künzli N. The role of air pollution in adult-onset asthma - a review of the current evidence. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 431-444.
65. Jacquemin B, Kauffmann F, Pin I, Le Moual N, Bousquet J, Gormand F, Just J, Nadif R, Pison C, Vervloet D, Künzli N, Siroux V. Air pollution and asthma control in the Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *J Epidemiol Community Health* Published online first: 22 June 2011. doi: 10.1136/jech.2010.130229.
66. Jacquemin B, Sunyer J, Forsberg B, Aguilera I, Bouso L, Briggs D, de Marco R, Garcia-Esteban R, Heinrich J, Jarvis D, Maldonado JA, Payo F, Rage E, Vienneau D, Künzli N. Association between modelled traffic-related air pollution and asthma score in the ECRHS. *Eur Respir J* 2009; 34: 834-842.
67. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 724-733 e721-730.
68. Corbo GM, Forastiere F, De Sario M, Brunetti L, Bonci E, Bugiani M, Chellini E, La Grutta S, Migliore E, Pistelli R, Rusconi F, Russo A, Simoni M, Talassi F, Galassi C. Wheeze and asthma in children: associations with body mass index, sports, television viewing, and diet. *Epidemiology* 2008; 19: 747-755.
69. Stream AR, Sutherland ER. Obesity and asthma disease phenotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 76-81.
70. Lietzen R, Virtanen P, Kivimaki M, Sillanmaki L, Vahtera J, Koskenvuo M. Stressful life events and the onset of asthma. *Eur Respir J* 2011; 37: 1360-1365.
71. Pietinalho A, Pelkonen A, Ryttila P. Linkage between smoking and asthma. *Allergy* 2009; 64: 1722-1727.
72. Gilmour MI, Jaakkola MS, London SJ, Nel AE, Rogers CA. How exposure to environmental tobacco smoke, outdoor air pollutants, and increased pollen burdens influences the incidence of asthma. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 627-633.
73. Vignoud L, Pin I, Boudier A, Pison C, Nadif R, Le Moual N, Slama R, Makao MN, Kauffmann F, Siroux V. Smoking and asthma: disentangling their mutual influences using a longitudinal approach. *Respir Med* 2011; 105: 1805-1814.
74. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, von Mutius E, Farrall M, Lathrop M, Cookson WO, for the GABRIEL Consortium. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1211-1221.
75. Bouzigon E, Corda E, Aschard H, Dizier MH, Boland A, Bousquet J, Chateigner N, Gormand F, Just J, Le Moual N, Scheinmann P, Siroux V, Vervloet D, Zelenika D, Pin I, Kauffmann F, Lathrop M, Demenais F. Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma. *N Engl J Med* 2008; 359: 1985-1994.
76. Spycher BD, Henderson J, Granell R, Evans DM, Smith GD, Timpson NJ, Sterne JA. Genome-wide prediction of childhood asthma and related phenotypes in a longitudinal birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 503-509 e507.

77. Chen W, Mempel M, Schober W, Behrendt H, Ring J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy* 2008; 63: 1418-1427.
78. Siroux V, Curt F, Oryszczyn MP, Maccario J, Kauffmann F. Role of gender and hormone-related events on IgE, atopy, and eosinophils in the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 491-498.
79. Jensen-Jarolim E, Untersmayr E. Gender-medicine aspects in allergology. *Allergy* 2008; 63: 610-615.
80. Eng A, 't Mannetje A, McLean D, Ellison-Loschmann L, Cheng S, Pearce N. Gender differences in occupational exposure patterns. *Occup Environ Med* 2011; 68: 888-894.
81. Motika CA, Papachristou C, Abney M, Lester LA, Ober C. Rising prevalence of asthma is sex-specific in a US farming population. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 774-779.
82. Hunninghake GM, Gold DR. Sexual dimorphism: Is it relevant to steroid resistance or asthma control? *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 688-690.
83. Malo JL, Newman-Taylor A. The history of research on asthma in the workplace - Development, victories and perspectives. In: Sigsgaard T, Heederik D, eds. Occupational Asthma. Birkhäuser/Springer Verlag AG, Basel, 2010; pp. 1-16.
84. Torén K, Blanc PD. Asthma caused by occupational exposures is common - a systematic analysis of estimates of the population-attributable fraction. *BMC Pulm Med* 2009; 9: 7.
85. Ameille J, Larbanois A, Descatha A, Vandenplas O. Epidémiologie et étiologies de l'asthme professionnel. *Rev Mal Respir* 2006; 23: 726-740.
86. Massin N, Pillière F, Roos F, Dornier G. Le point des connaissances sur l'asthme professionnel. *Travail et Sécurité INRS* 2004; 643.
87. Choudat D. Déclaration, reconnaissance, indemnisation des maladies respiratoires professionnelles. *Rev Mal Respir* 2000; 17: 1001-1008.
88. Kopferschmitt-Kubler MC, Popin E, Vervloet D, Ameille J, Pauli G. L'observatoire national des asthmes professionnels. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2003; 43: 6-12.
89. Henneberger PK. Work-exacerbated asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 146-151.
90. Henneberger PK, Mirabelli MC, Kogevinas M, Antó JM, Plana E, Dahlman-Hoglund A, Jarvis DL, Kromhout H, Lillienberg L, Norback D, Olivieri M, Radon K, Toren K, Urrutia I, Villani S, Zock JP. The occupational contribution to severe exacerbation of asthma. *Eur Respir J* 2010; 36: 743-750.
91. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 280-305.
92. Labrecque M. Irritant-induced asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 140-144.
93. Chan-Yeung M. Mechanism of occupational asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). *Am J Ind Med* 1994; 25: 13-18.

94. Baur X. Mechanisms of allergic occupational asthma. *In: Sigsgaard T, Heederik D, eds. Occupational Asthma. Birkhäuser/Springer Verlag AG, Basel, 2010.*
95. De Vooght V, Hox V, Nemery B, Vanoirbeek J. Mechanisms of occupational asthma caused by low-molecular-weight chemicals. *In: Sigsgaard T, Heederik D, eds. Occupational Asthma. Birkhäuser/Springer Verlag AG, Basel, 2010.*
96. Heederik D, Doekes G. Allergen and irritant exposure and exposure-response relationship. *In: Sigsgaard T, Heederik D, eds. Occupational Asthma. Birkhäuser/Springer Verlag AG, Basel, 2010; pp. 185-204.*
97. Cowl CT. Occupational asthma: review of assessment, treatment, and compensation. *Chest* 2011; 139: 674-681.
98. de Blay F. Provocation tests as measure of efficacy and dosage. *Allergy* 2011; 66 Suppl 95: 47-49.
99. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985; 88: 376-384.
100. de Blay F. Asthme professionnel induit par les irritants. *Revue française d'allergologie* 2011; 51: 315-317.
101. Chan-Yeung M, Malo JL. Aetiological agents in occupational asthma. *Eur Respir J* 1994; 7: 346-371.
102. Vandenas O, Fievez P, Delwiche JP, Boulanger J, Thimont J. Persistent asthma following accidental exposure to formaldehyde. *Allergy* 2004; 59: 115-116.
103. Brooks SM, Hammad Y, Richards I, Giovinco-Barbas J, Jenkins K. The spectrum of irritant-induced asthma: sudden and not-so-sudden onset and the role of allergy. *Chest* 1998; 113: 42-49.
104. Graff P, Fredrikson M, Jonsson P, Flodin U. Non-sensitising air pollution at workplaces and adult-onset asthma in the beginning of this millennium. *Int Arch Occup Environ Health* 2011; 84: 797-804.
105. Tarlo SM, Malo JL. An official ATS proceedings: asthma in the workplace: the Third Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace: answered and unanswered questions. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 339-349.
106. Burge PS, Moore VC, Robertson AS. Sensitization and irritant-induced occupational asthma with latency are clinically indistinguishable. *Occup Med (Lond)* 2012; 62: 129-133.
107. Nicholson PJ. Occupational contact dermatitis: known knowns and known unknowns. *Clin Dermatol* 2011; 29: 325-330.
108. Nowak D. Chemosensory irritation and the lung. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75: 326-331.
109. Casset A, Marchand C, Purohit A, le Calve S, Uring-Lambert B, Donnay C, Meyer P, de Blay F. Inhaled formaldehyde exposure: effect on bronchial response to mite allergen in sensitized asthma patients. *Allergy* 2006; 61: 1344-1350.

110. Preller L, Doekes G, Heederik D, Vermeulen R, Vogelzang PF, Boleij JS. Disinfectant use as a risk factor for atopic sensitization and symptoms consistent with asthma: an epidemiological study. *Eur Respir J* 1996; 9: 1407-1413.
111. Nielsen GD, Larsen ST, Olsen O, Lovik M, Poulsen LK, Glue C, Wolkoff P. Do indoor chemicals promote development of airway allergy? *Indoor Air* 2007; 17: 236-255.
112. Le Moual N, Siroux V, Pin I, Kauffmann F, Kennedy SM. Asthma severity and exposure to occupational asthmogens. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 440-445.
113. Fishwick D, Barber CM, Bradshaw LM, Ayres JG, Barraclough R, Burge S, Corne JM, Cullinan P, Frank TL, Hendrick D, Hoyle J, Curran AD, Niven R, Pickering T, Reid P, Robertson A, Stenton C, Warburton CJ, Nicholson PJ. Standards of care for occupational asthma: an update. *Thorax* 2012; 67: 278-280.
114. Malo JL. Asthma may be more severe if it is work-related. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 406-407.
115. Rachiotis G, Savani R, Brant A, MacNeill SJ, Newman Taylor A, Cullinan P. Outcome of occupational asthma after cessation of exposure: a systematic review. *Thorax* 2007; 62: 147-152.
116. Sumi Y, Foley S, Daigle S, L'Archeveque J, Olivenstein R, Letuve S, Malo JL, Hamid Q. Structural changes and airway remodelling in occupational asthma at a mean interval of 14 years after cessation of exposure. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1781-1787.
117. Miedinger D, Malo JL, Ghezzi H, L'Archeveque J, Zunzunegui MV. Factors influencing duration of exposure with symptoms and costs of occupational asthma. *Eur Respir J* 2010; 36: 728-734.
118. Malo JL, L'Archeveque J, Castellanos L, Lavoie K, Ghezzi H, Maghni K. Long-term outcomes of acute irritant-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 923-928.
119. Tagiyeva N, Devereux G, Semple S, Sherriff A, Henderson J, Elias P, Ayres JG. Parental occupation is a risk factor for childhood wheeze and asthma. *Eur Respir J* 2010; 35: 987-993.
120. Miedinger D, Lavoie KL, L'Archeveque J, Ghezzi H, Zunzunegui MV, Malo JL. Quality-of-life, psychological, and cost outcomes 2 years after diagnosis of occupational asthma. *J Occup Environ Med* 2011; 53: 231-238.
121. Vandenplas O, Henneberger PK. Socioeconomic outcomes in work-exacerbated asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 236-241.
122. Vandenplas O, Lantin AC, D'Alpaos V, Larbanois A, Hoet P, Vandeweerdt M, Thimpont J, Speybroeck N. Time trends in occupational asthma in Belgium. *Respir Med* 2011; 105: 1364-1372.
123. Delclos GL, Gimeno D, Arif AA, Burau KD, Carson A, Lusk C, Stock T, Symanski E, Whitehead LW, Zock JP, Benavides FG, Antó JM. Occupational risk factors and asthma among health care professionals. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 667-675.
124. Rosenberg N. Allergie respiratoire professionnelle au latex. *Documents pour le médecin du travail* 1999; 80: 381-387.

125. Hémerly ML, Demoly P. Les gants en latex naturel poudrés à l'hôpital et l'allergie au latex : des risques encourus aux solutions envisageables. *e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie* 2004; 3: 53-56.
126. Meyer A, Pillière F, Balty I, Falcy M. Allergie aux gants médicaux : une liste de gants disponibles sur le marché français. *Documents pour le médecin du travail* 1997; 72: 323-335.
127. Vandenplas O, Larbanois A, Vanassche F, Francois S, Jamart J, Vandeweerdt M, Thimpont J. Latex-induced occupational asthma: time trend in incidence and relationship with hospital glove policies. *Allergy* 2009; 64: 415-420.
128. Anonyme. Dossier. Allergies en milieu professionnel. Un mal dans l'air du temps. *Travail et Sécurité INRS* 2007; 676.
129. Bello A, Quinn MM, Perry MJ, Milton DK. Characterization of occupational exposures to cleaning products used for common cleaning tasks--a pilot study of hospital cleaners. *Environ Health* 2009; 8: 11.
130. Donnay C, Denis MA, Magis R, Fevotte J, Massin N, Dumas O, Pin I, Choudat D, Kauffmann F, Le Moual N. Under-estimation of self-reported occupational exposure by questionnaire in hospital workers. *Occup Environ Med* 2011; 68: 611-617.
131. Makela R, Kauppi P, Suuronen K, Tuppurainen M, Hannu T. Occupational asthma in professional cleaning work: a clinical study. *Occup Med (Lond)* 2011; 61: 121-126.
132. Quirce S, Barranco P. Cleaning agents and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 542-550.
133. Zock JP. World at work: cleaners. *Occup Environ Med* 2005; 62: 581-584.
134. Zock JP, Plana E, Antó JM, Benke G, Blanc PD, Carosso A, Dahlman-Hoglund A, Heinrich J, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Mirabelli MC, Norbäck D, Olivieri M, Ponzio M, Radon K, Soon A, van Sprundel M, Sunyer J, Svanes C, Torén K, Verlato G, Villani S, Kogevinas M. Domestic use of hypochlorite bleach, atopic sensitization, and respiratory symptoms in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 731-738 e731.
135. Sastre J, Madero MF, Fernández-Nieto M, Sastre B, del Pozo V, Potro MG, Quirce S. Airway response to chlorine inhalation (bleach) among cleaning workers with and without bronchial hyperresponsiveness. *Am J Ind Med* 2011; 54: 293-299.
136. Thickett KM, McCoach JS, Gerber JM, Sadhra S, Burge PS. Occupational asthma caused by chloramines in indoor swimming-pool air. *Eur Respir J* 2002; 19: 827-832.
137. Adishes A, Murphy E, Barber CM, Ayres JG. Occupational asthma and rhinitis due to detergent enzymes in healthcare. *Occup Med (Lond)* 2011; 61: 364-369.
138. Hole AM, Draper A, Jolliffe G, Cullinan P, Jones M, Taylor AJ. Occupational asthma caused by bacillary amylase used in the detergent industry. *Occup Environ Med* 2000; 57: 840-842.
139. Vizcaya D, Mirabelli MC, Antó JM, Orriols R, Burgos F, Arjona L, Zock JP. A workforce-based study of occupational exposures and asthma symptoms in cleaning workers. *Occup Environ Med* 2011; 68: 914-919.

140. Medina-Ramón M, Zock JP, Kogevinas M, Sunyer J, Basagaña X, Schwartz J, Burge PS, Moore V, Antó JM. Short-term respiratory effects of cleaning exposures in female domestic cleaners. *Eur Respir J* 2006; 27: 1196-1203.
141. Bello A, Quinn MM, Perry MJ, Milton DK. Quantitative assessment of airborne exposures generated during common cleaning tasks: a pilot study. *Environ Health* 2010; 9: 76.
142. Bernstein JA, Stauder T, Bernstein DI, Bernstein IL. A combined respiratory and cutaneous hypersensitivity syndrome induced by work exposure to quaternary amines. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 257-259.
143. Burge PS, Richardson MN. Occupational asthma due to indirect exposure to lauryl dimethyl benzyl ammonium chloride used in a floor cleaner. *Thorax* 1994; 49: 842-843.
144. Purohit A, Kopferschmitt-Kubler MC, Moreau C, Popin E, Blaumeiser M, Pauli G. Quaternary ammonium compounds and occupational asthma. *Int Arch Occup Environ Health* 2000; 73: 423-427.
145. Renaudin J-M, Sbinné B, De Blay F. Asthme professionnel dû aux ammoniums quaternaires : analyse de 16 cas démontrés par test de provocation bronchique positif au chlorure de didécyl diméthyl ammonium. *Revue française d'allergologie* 2012; 52: 293-297.
146. D'Alessandro A, Kuschner W, Wong H, Boushey HA, Blanc PD. Exaggerated responses to chlorine inhalation among persons with nonspecific airway hyperreactivity. *Chest* 1996; 109: 331-337.
147. Laborde-Casterot H, Villa AF, Rosenberg N, Dupont P, Lee HM, Garnier R. Occupational rhinitis and asthma due to EDTA-containing detergents or disinfectants. *Am J Ind Med* 2012; 55: 677-682.
148. Karjalainen A, Kurppa K, Martikainen R, Klaukka T, Karjalainen J. Work is related to a substantial portion of adult-onset asthma incidence in the Finnish population. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 565-568.
149. Mazurek JM, Filios M, Willis R, Rosenman KD, Reilly MJ, McGreevy K, Schill DP, Valiante D, Pechter E, Davis L, Flattery J, Harrison R. Work-related asthma in the educational services industry: California, Massachusetts, Michigan, and New Jersey, 1993-2000. *Am J Ind Med* 2008; 51: 47-59.
150. Pechter E, Davis LK, Tumpowsky C, Flattery J, Harrison R, Reinisch F, Reilly MJ, Rosenman KD, Schill DP, Valiante D, Filios M. Work-related asthma among health care workers: surveillance data from California, Massachusetts, Michigan, and New Jersey, 1993-1997. *Am J Ind Med* 2005; 47: 265-275.
151. Rosenman KD, Reilly MJ, Schill DP, Valiante D, Flattery J, Harrison R, Reinisch F, Pechter E, Davis L, Tumpowsky CM, Filios M. Cleaning products and work-related asthma. *J Occup Environ Med* 2003; 45: 556-563.
152. Reinisch F, Harrison RJ, Cussler S, Athanasoulis M, Balmes J, Blanc P, Cone J. Physician reports of work-related asthma in California, 1993-1996. *Am J Ind Med* 2001; 39: 72-83.
153. Liss GM, Buyantseva L, Luce CE, Ribeiro M, Manno M, Tarlo SM. Work-related asthma in health care in Ontario. *Am J Ind Med* 2011; 54: 278-284.

154. Kopferschmitt-Kubler MC, Ameille J, Popin E, Calastreng-Crinquand A, Vervloet D, Bayeux-Dunglas MC, Pauli G. Occupational asthma in France: a 1-yr report of the observatoire National de Asthmes Professionnels project. *Eur Respir J* 2002; 19: 84-89.
155. Paris C, Ngatchou-Wandji J, Luc A, McNamee R, Bensefa-Colas L, Larabi L, Telle-Lamberton M, Herin F, Bergeret A, Bonnetterre V, Brochard P, Choudat D, Dupas D, Garnier R, Pairon JC, Agius RM, Ameille J. Work-related asthma in France: recent trends for the period 2001-2009. *Occup Environ Med* 2012; 69: 391-397.
156. McDonald JC, Chen Y, Zekveld C, Cherry NM. Incidence by occupation and industry of acute work related respiratory diseases in the UK, 1992-2001. *Occup Environ Med* 2005; 62: 836-842.
157. Orriols R, Costa R, Albanell M, Alberti C, Castejon J, Monso E, Panades R, Rubira N, Zock JP. Reported occupational respiratory diseases in Catalonia. *Occup Environ Med* 2006; 63: 255-260.
158. McHugh MK, Symanski E, Pompeii LA, Delclos GL. Prevalence of asthma by industry and occupation in the U.S. working population. *Am J Ind Med* 2010; 53: 463-475.
159. Arif AA, Delclos GL, Whitehead LW, Tortolero SR, Lee ES. Occupational exposures associated with work-related asthma and work-related wheezing among U.S. workers. *Am J Ind Med* 2003; 44: 368-376.
160. Bang KM, Hnizdo E, Doney B. Prevalence of asthma by industry in the US population: a study of 2001 NHIS data. *Am J Ind Med* 2005; 47: 500-508.
161. Jaakkola JJ, Piipari R, Jaakkola MS. Occupation and asthma: a population-based incident case-control study. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 981-987.
162. Obadia M, Liss GM, Lou W, Purdham J, Tarlo SM. Relationships between asthma and work exposures among non-domestic cleaners in Ontario. *Am J Ind Med* 2009; 52: 716-723.
163. Medina-Ramón M, Zock JP, Kogevinas M, Sunyer J, Antó JM. Asthma symptoms in women employed in domestic cleaning: a community based study. *Thorax* 2003; 58: 950-954.
164. Le Moual N, Kennedy SM, Kauffmann F. Occupational exposures and asthma in 14,000 adults from the general population. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 1108-1116.
165. Kennedy SM, Le Moual N, Choudat D, Kauffmann F. Development of an asthma specific job exposure matrix and its application in the epidemiological study of genetics and environment in asthma (EGEA). *Occup Environ Med* 2000; 57: 635-641.
166. Arif AA, Delclos GL, Serra C. Occupational exposures and asthma among nursing professionals. *Occup Environ Med* 2009; 66: 274-278.
167. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, Radon K, Torén K, Alliksoo A, Benke G, Blanc PD, Dahlman-Hoglund A, D'Errico A, Héry M, Kennedy S, Künzli N, Leynaert B, Mirabelli MC, Muniozguren N, Norbäck D, Olivieri M, Payo F, Villani S, van Sprundel M, Urrutia I, Wieslander G, Sunyer J, Antó JM. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007; 370: 336-341.

168. de Fatima Macaira E, Algranti E, Medina Coeli Mendonca E, Antonio Bussacos M. Rhinitis and asthma symptoms in non-domestic cleaners from the Sao Paulo metropolitan area, Brazil. *Occup Environ Med* 2007; 64: 446-453.
169. Medina-Ramón M, Zock JP, Kogevinas M, Sunyer J, Torralba Y, Borrell A, Burgos F, Antó JM. Asthma, chronic bronchitis, and exposure to irritant agents in occupational domestic cleaning: a nested case-control study. *Occup Environ Med* 2005; 62: 598-606.
170. Mirabelli MC, Zock JP, Plana E, Antó JM, Benke G, Blanc PD, Dahlman-Hoglund A, Jarvis DL, Kromhout H, Lillienberg L, Norback D, Olivieri M, Radon K, Sunyer J, Torén K, van Sprundel M, Villani S, Kogevinas M. Occupational risk factors for asthma among nurses and related healthcare professionals in an international study. *Occup Environ Med* 2007; 64: 474-479.
171. Arif AA, Delclos GL. Association between cleaning-related chemicals and work-related asthma and asthma symptoms among healthcare professionals. *Occup Environ Med* 2012; 69: 35-40.
172. Zock JP, Plana E, Jarvis D, Antó JM, Kromhout H, Kennedy SM, Künzli N, Villani S, Olivieri M, Torén K, Radon K, Sunyer J, Dahlman-Hoglund A, Norbäck D, Kogevinas M. The use of household cleaning sprays and adult asthma: an international longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 735-741.
173. Le Moual N, Varraso R, Siroux V, Dumas O, Nadif R, Pin I, Zock JP, Kauffmann F. Domestic use of cleaning sprays and asthma activity in females. *Eur Respir J* Published online first: 10 April 2012. doi:10.1183/09031936.00197611
174. Zock JP, Kogevinas M, Sunyer J, Jarvis D, Torén K, Antó JM. Asthma characteristics in cleaning workers, workers in other risk jobs and office workers. *Eur Respir J* 2002; 20: 679-685.
175. Wang TN, Lin MC, Wu CC, Leung SY, Huang MS, Chuang HY, Lee CH, Wu DC, Ho PS, Ko AM, Chang PY, Ko YC. Risks of exposure to occupational asthmogens in atopic and nonatopic asthma: a case-control study in Taiwan. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1369-1376.
176. Mehta AJ, Adam M, Schaffner E, Barthelemy JC, Carballo D, Gaspoz JM, Rochat T, Schindler C, Schwartz J, Zock JP, Künzli N, Probst-Hensch N, Team S. Heart Rate Variability in Association with Frequent Use of Household Sprays and Scented Products in SAPALDIA. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 958-964.
177. Lynde CB, Obadia M, Liss GM, Ribeiro M, Holness DL, Tarlo SM. Cutaneous and respiratory symptoms among professional cleaners. *Occup Med (Lond)* 2009; 59: 249-254.
178. Mirabelli MC, Vizcaya D, Marti Margarit A, Antó JM, Arjona L, Barreiro E, Orriols R, Gimenez-Arnau A, Zock JP. Occupational risk factors for hand dermatitis among professional cleaners in Spain. *Contact Dermatitis* 2012; 66: 188-196.
179. Nieuwenhuijsen MJ. Design of exposure questionnaires for epidemiological studies. *Occup Environ Med* 2005; 62: 272-280, 212-274.
180. Bouyer J, Hémon D. Retrospective evaluation of occupational exposures in population-based case-control studies: general overview with special attention to job exposure matrices. *Int J Epidemiol* 1993; 22 Suppl 2: S57-64.

181. Teschke K, Olshan AF, Daniels JL, De Roos AJ, Parks CG, Schulz M, Vaughan TL. Occupational exposure assessment in case-control studies: opportunities for improvement. *Occup Environ Med* 2002; 59: 575-593; discussion 594.
182. Siemiatycki J, Gérin M, Richardson L, Hubert J, Kemper H. Preliminary report of an exposure-based, case-control monitoring system for discovering occupational carcinogens. *Teratog Carcinog Mutagen* 1982; 2: 169-177.
183. 't Mannetje A, Fevotte J, Fletcher T, Brennan P, Legoza J, Szeremi M, Paldy A, Brzeznicki S, Gromiec J, Ruxanda-Artenie C, Stanescu-Dumitru R, Ivanov N, Shterengorz R, Hettychova L, Krizanova D, Cassidy A, van Tongeren M, Boffetta P. Assessing exposure misclassification by expert assessment in multicenter occupational studies. *Epidemiology* 2003; 14: 585-592.
184. Benke G, Sim M, Forbes A, Salzberg M. Retrospective assessment of occupational exposure to chemicals in community-based studies: validity and repeatability of industrial hygiene panel ratings. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 635-642.
185. Hoar SK, Morrison AS, Cole P, Silverman DT. An occupation and exposure linkage system for the study of occupational carcinogenesis. *J Occup Med* 1980; 22: 722-726.
186. Bouyer J, Hemon D. [Job exposure matrices]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1994; 42: 235-245.
187. Behrens T, Mester B, Fritschi L. Sharing the knowledge gained from occupational cohort studies: a call for action. *Occup Environ Med* 2012; 69: 444-448.
188. Kromhout H, Vermeulen R. Application of job-exposure matrices in studies of the general population: some clues to their performance. *Eur Respir Rev* 2001; 11: 80-90.
189. Loomis D, Kromhout H. Exposure variability: concepts and applications in occupational epidemiology. *Am J Ind Med* 2004; 45: 113-122.
190. Tielemans E, Kupper LL, Kromhout H, Heederik D, Houba R. Individual-based and group-based occupational exposure assessment: some equations to evaluate different strategies. *Ann Occup Hyg* 1998; 42: 115-119.
191. Kauppinen TP, Mutanen PO, Seitsamo JT. Magnitude of misclassification bias when using a job-exposure matrix. *Scand J Work Environ Health* 1992; 18: 105-112.
192. Delclos GL, Gimeno D, Arif AA, Benavides FG, Zock JP. Occupational exposures and asthma in health-care workers: comparison of self-reports with a workplace-specific job exposure matrix. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 581-587.
193. Arrighi HM, Hertz-Picciotto I. The evolving concept of the healthy worker survivor effect. *Epidemiology* 1994; 5: 189-196.
194. Chen R, Seaton A. The influence of study characteristics on the healthy worker effect: a multiple regression analysis. *Occup Med (Lond)* 1996; 46: 345-350.
195. Delgado-Rodriguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58: 635-641.
196. Checkoway H, Eisen EA. Developments in occupational cohort studies. *Epidemiol Rev* 1998; 20: 100-111.

197. Naimi AI, Cole SR, Westreich DJ, Richardson DB. A comparison of methods to estimate the hazard ratio under conditions of time-varying confounding and nonpositivity. *Epidemiology* 2011; 22: 718-723.
198. Chevrier J, Picciotto S, Eisen EA. A comparison of standard methods with G-estimation of accelerated failure-time models to address the healthy-worker survivor effect: application in a cohort of autoworkers exposed to metalworking fluids. *Epidemiology* 2012; 23: 212-219.
199. Lea CS, Hertz-Picciotto I, Andersen A, Chang-Claude J, Olsen JH, Pesatori AC, Teppo L, Westerholm P, Winter PD, Boffetta P. Gender differences in the healthy worker effect among synthetic vitreous fiber workers. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 1099-1106.
200. Robins JM. A new approach to causal inference in mortality studies with a sustained exposure period: application to control of the healthy worker survivor effect. *Math Modeling* 1986; 7: 1393-1512.
201. Pearce N. Methodological problems of time-related variables in occupational cohort studies. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1992; 40 Suppl 1: S43-54.
202. Blanc PD, Trupin L, Eisner M, Earnest G, Katz PP, Israel L, Yelin EH. The work impact of asthma and rhinitis: findings from a population-based survey. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 610-618.
203. Drexler H, Schaller KH, Nielsen J, Weber A, Weihrauch M, Welinder H, Skerfving S. Efficacy of measures of hygiene in workers sensitised to acid anhydrides and the influence of selection bias on the results. *Occup Environ Med* 1999; 56: 202-205.
204. Eisen EA, Holcroft CA, Greaves IA, Wegman DH, Woskie SR, Monson RR. A strategy to reduce healthy worker effect in a cross-sectional study of asthma and metalworking fluids. *Am J Ind Med* 1997; 31: 671-677.
205. Kivity S, Shochat Z, Bressler R, Wiener M, Lerman Y. The characteristics of bronchial asthma among a young adult population. *Chest* 1995; 108: 24-27.
206. Monso E, Malo JL, Infante-Rivard C, Ghezzo H, Magnan M, L'Archeveque J, Trudeau C, Gautrin D. Individual characteristics and quitting in apprentices exposed to high-molecular-weight agents. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1508-1512.
207. Redlich CA, Stowe MH, Coren BA, Wisnewski AV, Holm CT, Cullen MR. Diisocyanate-exposed auto body shop workers: a one-year follow-up. *Am J Ind Med* 2002; 42: 511-518.
208. Turner S, Cherry N, Robinson J. Workplace exposures and employment patterns in adult onset asthmatics and diabetics. *Occup Med (Lond)* 2005; 55: 287-291.
209. Thaon I, Wild P, Mouchot L, Monfort C, Touranchet A, Kreutz G, Derriennic F, Paris C. Long-term occupational consequences of asthma in a large French cohort of male workers followed up for 5 years. *Am J Ind Med* 2008; 51: 317-323.
210. Gerth van Wijk R, Patiwaël JA, de Jong NW, de Groot H, Burdorf A. Occupational rhinitis in bell pepper greenhouse workers: determinants of leaving work and the effects of subsequent allergen avoidance on health-related quality of life. *Allergy* 2011; 66: 903-908.

211. Dosman JA, McDuffie HH, Pahwa P. Atopic status as a factor in job decision making in grain workers. *J Occup Med* 1991; 33: 1007-1010.
212. Henneberger PK, Deprez RD, Asdigian N, Oliver LC, Derk S, Goe SK. Workplace exacerbation of asthma symptoms: findings from a population-based study in Maine. *Arch Environ Health* 2003; 58: 781-788.
213. Zock JP, Heederik D, Doekes G. Evaluation of chronic respiratory effects in the potato processing industry: indications of a healthy worker effect? *Occup Environ Med* 1998; 55: 823-827.
214. Bhinder S, Cicutto L, Abdel-Qadir HM, Tarlo SM. Perception of asthma as a factor in career choice among young adults with asthma. *Can Respir J* 2009; 16: e69-75.
215. Radon K, Huemmer S, Dressel H, Windstetter D, Weinmayr G, Weiland S, Riu E, Vogelberg C, Leupold W, von Mutius E, Goldberg M, Nowak D. Do respiratory symptoms predict job choices in teenagers? *Eur Respir J* 2006; 27: 774-778.
216. Mazurek JM, Schleiff PL, Henneberger PK. Is childhood asthma associated with educational level and longest-held occupation? *Am J Epidemiol* 2012; 175: 279-288.
217. Iwatsubo Y, Matrat M, Brochard P, Ameille J, Choudat D, Conso F, Coulondre D, Garnier R, Hubert C, Lauzier F, Romano MC, Paireon JC. Healthy worker effect and changes in respiratory symptoms and lung function in hairdressing apprentices. *Occup Environ Med* 2003; 60: 831-840.
218. Wiebert P, Svartengren M, Lindberg M, Hemmingsson T, Lundberg I, Nise G. Mortality, morbidity and occupational exposure to airway-irritating agents among men with a respiratory diagnosis in adolescence. *Occup Environ Med* 2008; 65: 120-125.
219. Olivieri M, Mirabelli MC, Plana E, Radon K, Antó JM, Bakke P, Benke G, D'Errico A, Henneberger P, Kromhout H, Norbäck D, Torén K, van Sprundel M, Villani S, Wieslander G, Zock JP, Kogevinas M. Healthy hire effect, job selection and inhalation exposure among young adults with asthma. *Eur Respir J* 2010; 36: 517-523.
220. Butland BK, Ghosh R, Strachan DP, Cullinan P, Jarvis D. Job choice and the influence of prior asthma and hay fever. *Occup Environ Med* 2011; 68: 494-501.
221. Pearl J. Causal inference in the health sciences: a conceptual introduction. *Health Services & Outcomes Research Methodology* 2001; 2: 189-220.
222. Russo F, Wunsch G, Mouchart M. Inferring causality through counterfactuals in observational studies. Some epistemological issues. *Bulletin of Sociological Methodology* 2011; 111.
223. Holland PW. Statistics and causal inference. *Journal of the American Statistical Association* 1986; 81: 945-960.
224. Lucas RM, McMichael AJ. Association or causation: evaluating links between "environment and disease". *Bull World Health Organ* 2005; 83: 792-795.
225. Armitage P. Fisher, Bradford Hill, and randomization. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 925-928; discussion 945-928.
226. Rutter M. Epidemiological methods to tackle causal questions. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 3-6.

227. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58: 295-300.
228. Pearce N, Merletti F. Complexity, simplicity, and epidemiology. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 515-519.
229. Cartwright N. Nature's capacities and their measurement. Oxford University Press, Oxford, 1989.
230. Flanders WD. On the relationship of sufficient component cause models with potential outcome (counterfactual) models. *Eur J Epidemiol* 2006; 21: 847-853.
231. Greenland S, Brumback B. An overview of relations among causal modelling methods. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 1030-1037.
232. Pearl J. An introduction to causal inference. *Int J Biostat* 2010; 6: Article 7.
233. De Stavola BL, Daniel RM. Marginal structural models: the way forward for life-course epidemiology? *Epidemiology* 2012; 23: 233-237.
234. Rothman KJ. Causes. *Am J Epidemiol* 1976; 104: 587-592.
235. Bizouarn P, Kenneth J. Rothman and multicausality in epidemiology. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2012; 60: 59-69.
236. Robins JM. Data, design, and background knowledge in etiologic inference. *Epidemiology* 2001; 12: 313-320.
237. Bédard A, Dumas O, Kauffmann F, Garcia-Aymerich J, Siroux V, Varraso R. Potential confounders in the asthma-diet association: how causal models could help? *Allergy* 2012; 67: 1461-1463.
238. Shrier I, Platt RW. Reducing bias through directed acyclic graphs. *BMC Med Res Methodol* 2008; 8: 70.
239. Bollen KA. Structural equations with latent variables. Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics. New York: Wiley, 1989.
240. Sternthal MJ, Coull BA, Chiu YH, Cohen S, Wright RJ. Associations among maternal childhood socioeconomic status, cord blood IgE levels, and repeated wheeze in urban children. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 337-345 e331.
241. Maldonado G, Greenland S. Estimating causal effects. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 422-429.
242. Hernán MA. A definition of causal effect for epidemiological research. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58: 265-271.
243. Greenland S. An overview of methods for causal inference from observational studies. In: Gelman A, Meng XL, eds. Applied bayesian modeling and causal inference from incomplete-data perspectives. John Wiley & Sons, New York City, 2005; pp. 3-13.

244. Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology* 2000; 11: 550-560.
245. Hernán MA, Robins JM. Estimating causal effects from epidemiological data. *J Epidemiol Community Health* 2006; 60: 578-586.
246. Garcia-Aymerich J, Lange P, Serra I, Schnohr P, Antó JM. Time-dependent confounding in the study of the effects of regular physical activity in chronic obstructive pulmonary disease: an application of the marginal structural model. *Ann Epidemiol* 2008; 18: 775-783.
247. Hernán MA, Brumback BA, Robins JM. Estimating the causal effect of zidovudine on CD4 count with a marginal structural model for repeated measures. *Stat Med* 2002; 21: 1689-1709.
248. Cole SR, Hernán MA. Constructing inverse probability weights for marginal structural models. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 656-664.
249. Nandi A, Glymour MM, Kawachi I, VanderWeele TJ. Using marginal structural models to estimate the direct effect of adverse childhood social conditions on onset of heart disease, diabetes, and stroke. *Epidemiology* 2012; 23: 223-232.
250. Brotman RM, Klebanoff MA, Nansel TR, Andrews WW, Schwebke JR, Zhang J, Yu KF, Zenilman JM, Scharfstein DO. A longitudinal study of vaginal douching and bacterial vaginosis--a marginal structural modeling analysis. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 188-196.
251. Kim C, Feldman HI, Joffe M, Tenhave T, Boston R, Apter AJ. Influences of earlier adherence and symptoms on current symptoms: a marginal structural models analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 810-814.
252. Cook NR, Cole SR, Hennekens CH. Use of a marginal structural model to determine the effect of aspirin on cardiovascular mortality in the Physicians' Health Study. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 1045-1053.
253. Hernán MA, Brumback B, Robins JM. Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men. *Epidemiology* 2000; 11: 561-570.
254. Tager IB, Haight T, Sternfeld B, Yu Z, van Der Laan M. Effects of physical activity and body composition on functional limitation in the elderly: application of the marginal structural model. *Epidemiology* 2004; 15: 479-493.
255. Suarez D, Borrás R, Basagaña X. Differences between marginal structural models and conventional models in their exposure effect estimates: a systematic review. *Epidemiology* 2011; 22: 586-588.
256. Hogan JW. Bringing causal models into the mainstream. *Epidemiology* 2009; 20: 431-432.
257. Levine B. Causal models. *Epidemiology* 2009; 20: 931; author reply 931-932.
258. Hernán MA, Robins JM. Instruments for causal inference: an epidemiologist's dream? *Epidemiology* 2006; 17: 360-372.
259. Kauffmann F, Dizier MH, Annesi-Maesano I, Bousquet J, Charpin D, Demenais F, Ecochard D, Feingold J, Gormand F, Grimfeld A, Lathrop M, Matran R, Neukirch F, Paty E, Pin I, Pison C,

Scheinmann P, Vervloet D, Lockhart A. EGEA (Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy)-- descriptive characteristics. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 Suppl 4: 17-21.

260. Kauffmann F, Dizier MH, Pin I, Paty E, Gormand F, Vervloet D, Bousquet J, Neukirch F, Annesi I, Orszczyn MP, Lathrop M, Demenais F, Lockhart A, Feingold J. Epidemiological study of the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness, and atopy: phenotype issues. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: S123-129.

261. Kauffmann F, Dizier MH. EGEA (Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy)--design issues. EGEA Co-operative Group. *Clin Exp Allergy* 1995; 25 Suppl 2: 19-22.

262. Kauffmann F, Annesi-Maesano I, Liard R, Paty E, Faraldo B, Neukirch F, Dizier MH. Construction et validation d'un questionnaire en épidémiologie respiratoire. L'exemple du questionnaire de l'Etude épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (EGEA). *Rev Mal Respir* 2002; 19: 323-333.

263. Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, Corsico A, Jarvis D, Pin I, Accordini S, Almar E, Bugiani M, Carolei A, Cerveri I, Duran-Tauleria E, Gislason D, Gulsvik A, Jogi R, Marinoni A, Martinez-Moratalla J, Vermeire P, de Marco R. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1360-1367.

264. National Heart, lung, and Blood Institute. Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD): National institutes of Health 2002. NIH publication no. 02-95-3659. URL: <http://www.ginasthma.org>.

265. Pin I, Siroux V, Cans C, Kauffmann F, Maccario J, Pison C, Dizier MH. Familial resemblance of asthma severity in the EGEA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 185-189.

266. Stanojevic S, Wade A, Stocks J, Hankinson J, Coates AL, Pan H, Rosenthal M, Corey M, Lebecque P, Cole TJ. Reference ranges for spirometry across all ages: a new approach. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 253-260.

267. Chinn S, Burney P, Sunyer J, Jarvis D, Luczynska C. Sensitization to individual allergens and bronchial responsiveness in the ECRHS. European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1999; 14: 876-884.

268. Matheson MC, Benke G, Raven J, Sim MR, Kromhout H, Vermeulen R, Johns DP, Walters EH, Abramson MJ. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 645-651.

269. Sunyer J, Zock JP, Kromhout H, Garcia-Esteban R, Radon K, Jarvis D, Torén K, Künzli N, Norbäck D, d'Errico A, Urrutia I, Payo F, Olivieri M, Villani S, Van Sprundel M, Antó JM, Kogevinas M. Lung function decline, chronic bronchitis, and occupational exposures in young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1139-1145.

270. Mehta AJ, Miedinger D, Keidel D, Bettschart R, Bircher A, Bridevaux PO, Curjuric I, Kromhout H, Rochat T, Rothe T, Russi EW, Schikowski T, Schindler C, Schwartz J, Turk A, Vermeulen R, Probst-Hensch N, Künzli N. Occupational exposure to dusts, gases, and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1292-1300.

271. Smit LA, Kogevinas M, Antó JM, Bouzigon E, González JR, Le Moual N, Kromhout H, Carsin AE, Pin I, Jarvis D, Vermeulen R, Janson C, Heinrich J, Gut I, Lathrop M, Valverde MA, Demenais F, Kauffmann F. Transient receptor potential genes, smoking, occupational exposures and cough in adults. *Respir Res* 2012; 13: 26.
272. Chan-Yeung M, Malo JL. Table of the major inducers of occupational asthma. In: Bernstein I.L, Chan-Yeung M, Malo JM, et al, eds *In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. Asthma in the workplace.* Marcel Dekker, New York, 1993; pp. 595-623.
273. Dumas O, Luu F, Heederik D, Héry M, Siroux V, Nadif R, Choudat D, Zock JP, Kauffmann F, Le Moual N. Occupational exposure to cleaning agents and asthma in women from the EGEA study. Epidemiology in Occupational Health Meeting, Oxford, Septembre 2011. *Occup Environ Med* 2011; 68 (suppl 1): A30.
274. Dumas O, Donnay C, Heederik D, Héry M, Choudat D, Kauffmann F, Le Moual N. Occupational exposure to cleaning products and asthma in hospital workers. *Occup Environ Med* 2012; 69: 883-889.
275. Bhatti P, Stewart PA, Linet MS, Blair A, Inskip PD, Rajaraman P. Comparison of occupational exposure assessment methods in a case-control study of lead, genetic susceptibility and risk of adult brain tumours. *Occup Environ Med* 2010; 68: 4-9.
276. Lavoue J, Pintos J, Van Tongeren M, Kincl L, Richardson L, Kauppinen T, Cardis E, Siemiatycki J. Comparison of exposure estimates in the Finnish job-exposure matrix FINJEM with a JEM derived from expert assessments performed in Montreal. *Occup Environ Med* 2012; 69: 465-471.
277. Loomis D. Towards population-wide exposure assessment. *Occup Environ Med* 2012; 69: 455-456.
278. Peters S, Vermeulen R, Cassidy A, 't Mannetje A, van Tongeren M, Boffetta P, Straif K, Kromhout H. Comparison of exposure assessment methods for occupational carcinogens in a multi-centre lung cancer case-control study. *Occup Environ Med* 2011; 68: 148-153.
279. Benke G, Sim M, Fritschi L, Aldred G. Beyond the job exposure matrix (JEM): the task exposure matrix (TEM). *Ann Occup Hyg* 2000; 44: 475-482.
280. Messing K, Punnett L, Bond M, Alexanderson K, Pyle J, Zahm S, Wegman D, Stock SR, de Grosbois S. Be the fairest of them all: challenges and recommendations for the treatment of gender in occupational health research. *Am J Ind Med* 2003; 43: 618-629.
281. Calvet B, Riel J, Couture V, Messing K. Work organisation and gender among hospital cleaners in Quebec after the merger of 'light' and 'heavy' work classifications. *Ergonomics* 2012; 55: 160-172.
282. Zock JP, Cavalle N, Kromhout H, Kennedy SM, Sunyer J, Jaen A, Muniozguren N, Payo F, Almar E, Sanchez JL, Antó JM, Kogevinas M. Evaluation of specific occupational asthma risks in a community-based study with special reference to single and multiple exposures. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2004; 14: 397-403.
283. Nadif R, Siroux V, Oryszczyn MP, Ravault C, Pison C, Pin I, Kauffmann F. Heterogeneity of asthma according to blood inflammatory patterns. *Thorax* 2009; 64: 374-380.

284. Pekkanen J, Lampi J, Genuneit J, Hartikainen AL, Jarvelin MR. Analyzing atopic and non-atopic asthma. *Eur J Epidemiol* 2012; 27: 281-286.
285. Anees W, Huggins V, Pavord ID, Robertson AS, Burge PS. Occupational asthma due to low molecular weight agents: eosinophilic and non-eosinophilic variants. *Thorax* 2002; 57: 231-236.
286. Parhar A, Lemièrè C, Beach JR. Barriers to the recognition and reporting of occupational asthma by Canadian pulmonologists. *Can Respir J* 2011; 18: 90-96.
287. Brun E. Literature review - The occupational safety and health of cleaning workers. *EU-OSHA - European Agency for Safety and Health at Work* 200980 pages. Disponible sur : http://osha.europa.eu/en/publications/literature_reviews/cleaning_workers_and_OSH/view (date dernière consultation : 25 sept 2012).
288. Basagaña X, Sunyer J, Kogevinas M, Zock JP, Duran-Tauleria E, Jarvis D, Burney P, Antó JM. Socioeconomic status and asthma prevalence in young adults: the European Community Respiratory Health Survey. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 178-188.
289. Tarlo SM, Liss GM. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005; 62: 288-289.
290. Davidsen JR, Sondergaard J, Hallas J, Siersted HC, Knudsen TB, Lykkegaard J, Andersen M. Impact of socioeconomic status on the use of inhaled corticosteroids in young adult asthmatics. *Respir Med* 2011; 105: 683-690.
291. Dumas O, Smit LA, Pin I, Kromhout H, Siroux V, Nadif R, Vermeulen R, Heederik D, Héry M, Choudat D, Kauffmann F, Le Moual N. Do young adults with childhood asthma avoid occupational exposures at first hire? European Respiratory Society Meeting, Barcelone, Septembre 2012. *Eur Respir J* 2010; 36: 613s.
292. Dumas O, Smit LA, Pin I, Kromhout H, Siroux V, Nadif R, Vermeulen R, Heederik D, Héry M, Choudat D, Kauffmann F, Le Moual N. Do young adults with childhood asthma avoid occupational exposures at first hire? *Eur Respir J* 2011; 37: 1043-1049.
293. Bouzigon E, Siroux V, Dizier MH, Lemainque A, Pison C, Lathrop M, Kauffmann F, Demenais F, Pin I. Scores of asthma and asthma severity reveal new regions of linkage in EGEA study families. *Eur Respir J* 2007; 30: 253-259.
294. Blanc PD, Jones M, Besson C, Katz P, Yelin E. Work disability among adults with asthma. *Chest* 1993; 104: 1371-1377.
295. Marabini A, Dimich-Ward H, Kwan SY, Kennedy SM, Waxler-Morrison N, Chan-Yeung M. Clinical and socioeconomic features of subjects with red cedar asthma. A follow-up study. *Chest* 1993; 104: 821-824.
296. Dumas O, Le Moual N, Siroux V, Heederik D, Kauffmann F, Basagaña X. Marginal structural models to quantify and control for the healthy worker effect in asthma: results from the EGEA study. Comprehensive Pneumology Center - Inserm Winter Retreat, Munich, Février 2012. 2012.
297. Dumas O, Le Moual N, Siroux V, Heederik D, Kauffmann F, Basagaña X. Marginal structural models to quantify and control for the healthy worker effect in asthma: results from the EGEA study.

American Thoracic Society Meeting, San Francisco, Mai 2012. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: A3802.

298. Miglioretti DL, Heagerty PJ. Marginal modeling of nonnested multilevel data using standard software. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 453-463.

299. de Vocht F, Zock JP, Kromhout H, Sunyer J, Antó JM, Burney P, Kogevinas M. Comparison of self-reported occupational exposure with a job exposure matrix in an international community-based study on asthma. *Am J Ind Med* 2005; 47: 434-442.

300. Laurent E, Dumas O, Bousquet J, Metspalu A, Milani L, Kauffmann F, Le Moual N. Asthme et exposition professionnelle chez 50000 sujets du centre de génomique de Tartu - Estonie. Journées de la Recherche Respiratoire (J2R), Octobre 2012. 2012.

301. Soyseth V, Johnsen HL, Henneberger PK, Kongerud J. The incidence of work-related asthma-like symptoms and dust exposure in norwegian smelters. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1280-1285.

302. d'Errico A, Punnett L, Cifuentes M, Boyer J, Tessler J, Gore R, Scollin P, Slatin C. Hospital injury rates in relation to socioeconomic status and working conditions. *Occup Environ Med* 2007; 64: 325-333.

303. Wai Y, Tarlo SM. Occupational lung disease in women. *Eur Respir Mon* 2003; 25: 131-145.

304. Arif AA, Hughes PC, Delclos GL. Occupational exposures among domestic and industrial professional cleaners. *Occup Med (Lond)* 2008; 58: 458-463.

305. Kauffmann F, Castro-Giner F, Smit LAM, Nadif R, Kogevinas M. Gene-environment interactions in occupational asthma. In: Sigsgaard T, Heederik D, eds. Occupational Asthma. Birkhäuser/Springer Verlag AG, Basel, 2010.

306. Lakind JS, Holgate ST, Ownby DR, Mansur AH, Helms PJ, Pyatt D, Hays SM. A critical review of the use of Clara cell secretory protein (CC16) as a biomarker of acute or chronic pulmonary effects. *Biomarkers* 2007; 12: 445-467.

307. Rava M, Le Moual N, Dumont X, Guerra S, Siroux V, Jacquemin B, Bernard A, Kauffmann F, Nadif R. Clara Cell secretory protein (CC-16) and respiratory health among adults from the EGEA study. European Respiratory Society Meeting, Vienna, September 2012. 2012.

ANNEXES

Annexe 1: modèles marginaux structuraux - programmes

1 - Programme générique de mise en œuvre d'un modèle marginal structural sous SAS

Première partie : calcul des poids selon la formule :

$$sw_{it} = \prod_{s \leq t} \frac{P[E_s = e_{is} | \bar{E}_{s-1} = \bar{e}_{(s-1)i}, V = v_i]}{P[E_s = e_{is} | \bar{E}_{s-1} = \bar{e}_{(s-1)i}, \bar{L}_s = \bar{l}_{si}, V = v_i]}$$

Exemple où :

E est une variable à 3 catégories (notée « expo » dans le modèle)

Y l'évènement d'intérêt est une variable en deux catégories

Les facteurs de confusion L sont composés :

- De deux variables v_cat et v_cont ne dépendant pas du temps (v_cat variable catégorielle et v_cont variable continue)
- De deux variables l_cat et l_cont dépendant du temps (l_cat variable catégorielle et l_cont variable continue)

Avec les hypothèses suivantes :

- Pour prédire l'exposition à un temps s, il suffit de prendre en compte la variables l_cat et l_cont aux temps (s-1) et (s-2), notées « l_cat_lag1, l_cat_lag2, l_cont_lag1, l_cont_lag2 » ; ainsi que l'exposition aux temps (s-1) et (s-2), notée « expo_lag1, expo_lag2 » (Une hypothèse alternative serait par exemple de prendre une mesure cumulative de ces variables jusqu'à s).
- Le temps est intégré dans le modèle comme une variable continue, c'est-à-dire qu'on suppose une relation linéaire entre le temps et l'exposition (alternativement, des splines peuvent être utilisés).
- Pour que les poids soient correctement stabilisés, les variables ne dépendant pas du temps V (v_cat et v_cont) sont intégrées dans le numérateur des poids. Dans ce cas, la confusion induite par les variables V n'est plus contrôlée par la méthode d'inverse probability weighting, et ces variables (ne posant pas le problème de confusion dépendant du temps) doivent être incluses dans le modèle final permettant d'étudier la relation entre E et Y, comme variables d'ajustement.

« id » est l'identifiant des sujets, et « temps » le temps d'observation.

```

/***** Numerateur *****/
proc logistic;
class v_cat (ref="0" param=ref) expo_lag1 (ref="0" param=ref) expo_lag2
(ref="0" param=ref);
model expo (ref='0') = temps expo_lag1 expo_lag2 v_cat v_cont /
link=glogit;
output out=modelnum p=pnum;

data modelnum; set modelnum;
if expo ne _LEVEL_ then delete;
keep id temps pnum;

/* dans modelnum, on a la probabilité prédite par le modèle « numérateur »
que chaque individu ait son propre niveau d'exposition */

/***** Denominateur *****/
proc logistic;
class v_cat (ref="0" param=ref) expo_lag1 (ref="0" param=ref) expo_lag2
(ref="0" param=ref) l_cat_lag1 (ref="0" param=ref) l_cat_lag2 (ref="0"
param=ref);
model expo (ref='0') = temps expo_lag1 expo_lag2 v_cat v_cont l_cat_lag1
l_cat_lag2 l_cont_lag1 l_cont_lag2 / link=glogit;
output out=modeldenB1 p=pdenB1;

data modelden; set modelden;
if expo ne _LEVEL_ then delete;
keep id temps pden;

/* dans modelden, on a la probabilité prédite par le modèle
« dénominateur » que chaque individu ait son propre niveau d'exposition */

/* remarque : ces commandes doivent être adaptées pour les temps 0 et 1 où
les variables _lag1 et _lag2 peuvent ne pas être définies */

/***** Calcul des poids *****/
/***** weight numerator *****/

data modelnum; set modelnum;
proc sort; by id temps;

data modelnum; set modelnum;
by id;
if first.id then wnum=1;
retain wnum;
wnum=wnum*pnum;
/* multiplie les probabilités conditionnelles jusqu'à chaque temps s */

/***** weight denominator *****/
data modelden; set modelden;
proc sort; by id temps;
```

```

data modelden; set modelden;
by id;
if first.id then wden=1;
retain wden;
wden=wden*pden;

/**** weight ****/
data weight; merge modelnum modelden;
by id temps;
w=wnum/wden;
/* le jeu de données weight contient l'identifiant des sujets, le temps, et le poids w correspondant à
chaque observation sujet-temps */

```

Deuxième partie : modèle final

Une fois les poids calculés, le modèle final permettant d'étudier la relation entre E et Y après prise en compte de la confusion dépendant du temps induite par les facteurs L s'écrit :

```

proc genmod descending;
class id expo (ref=first param=ref) v_cat (ref=first param=ref);
model y = expol v_cat v_cont temps / dist=bin;
weight w;
repeated subject=id / type=ind ;
estimate 'msm expo 1 vs 0' expo 1 0 /exp;
estimate 'msm expo 2 vs 0' expo 0 1 /exp;

```

2 - Programme utilisé pour l'analyse « Quantification et contrôle du healthy worker effect dans l'asthme »

Première partie : calcul des poids sous SAS

```

/*****
/***** model A : time=1 *****/
/*****/
data popA; set pop;
where temps = 1;

/***** Numerator *****/
proc logistic data=popA;
class gender (ref="2" param=ref) cohorte5 (ref="0" param=ref);
model expol (ref='0') = gender agedebw cohorte5 / link=glogit;
output out=modelnumA1 p=pnumA1;

data modelnumA1; set modelnumA1;
if expol ne _LEVEL_ then delete;

```

```

keep nodos2 temps pnumA1;

/***** Denominator *****/
/* same model with additional variable : "asthmalag1"
i.e. asthma status up to the previous period (for model A : ever asthma
before the first job) */

proc logistic data=popA;
class asthmeevlag1 (ref="0" param=ref) gender (ref="2" param=ref)
tabaclag1 (ref="0" param=ref) cohorte5 (ref="0" param=ref);
model expol (ref='0') = asthmeevlag1 gender tabaclag1 agedebw cohorte5 /
link=glogit;
output out=modeldenA1 p=pdenA1;

data modeldenA1; set modeldenA1;
if expol ne _LEVEL_ then delete;
keep nodos2 temps pdenA1;

/*****
/***** model B : time > 1 (all other periods) *****/
/*****
data popB; set pop;
where temps gt 1;

/***** Numerator *****/
proc logistic data=popB;
class gender (ref="2" param=ref) expocumllag1 (ref="0" param=ref) cohorte5
(ref="0" param=ref);
model expol (ref='0') = temps gender agedebw expocumllag1 cohorte5 /
link=glogit;
output out=modelnumB1 p=pnumB1;

data modelnumB1; set modelnumB1;
if expol ne _LEVEL_ then delete;
keep nodos2 temps pnumB1;

/***** Denominator *****/
proc logistic data=popB;
class asthmeevlag1 (ref="0" param=ref) gender (ref="2" param=ref) tabaclag1
(ref="0" param=ref)
expocumllag1 (ref="0" param=ref) cohorte5 (ref="0" param=ref);
model expol (ref='0') = asthmeevlag1 temps gender tabaclag1 agedebw
expocumllag1 cohorte5 / link=glogit;
output out=modeldenB1 p=pdenB1;

data modeldenB1; set modeldenB1;
if expol ne _LEVEL_ then delete;
keep nodos2 temps pdenB1;

/*****
/***** weight calculation *****/
/*****

/***** weight numerator *****/
/* regroup the conditional probabilities obtained with model A (time=1) and
model B (time > 1) in the same table */

data modelnumA1; set modelnumA1;
rename pnumA1=pnum1;

data modelnumB1; set modelnumB1;

```

```

rename pnumB1=pnum1;

data weightnum1; set modelnumA1 modelnumB1;
proc sort; by nodos2 temps;

data weightnum1; set weightnum1;
by nodos2;
if first.nodos2 then wnum1=1;
retain wnum1;
wnum1=wnum1*pnum1;
/* multiply the conditional probability up to each time s */

/***** weight denominator *****/
data modeldenA1; set modeldenA1;
rename pdenA1=pden1;

data modeldenB1; set modeldenB1;
rename pdenB1=pden1;

data weightden1; set modeldenA1 modeldenB1;
proc sort; by nodos2 temps;

data weightden1; set weightden1;
by nodos2;
if first.nodos2 then wden1=1;
retain wden1;
wden1=wden1*pden1;

/**** weight ****/
data weight1; merge weightnum1 weightden1;
by nodos2 temps;
w1=wnum1/wden1;

```

Deuxième partie : modèle final sous STATA

Pour le modèle final, la variable à expliquer (expression clinique de l'asthme), était en 3 classes, et une régression logistique polytomique nominale devait être effectuée, avec un GEE pour tenir compte de la dépendance entre observation. La PROC GENMOD de SAS 9.1 (qu'on peut dans la plupart des cas utiliser pour le modèle final) ne permet pas les régressions polytomiques *nominales*. Dans notre cas, le modèle final a donc été implémenté sous STATA, avec la commande :

```

xi: mlogit asthmeact3 i.expo1 agedebw i.gender i.cohorte5 temps [pw=w1],
cluster(nofamil) rrr

```

(l'option pw permet de pondérer les observations selon les poids w1 estimés dans l'étape précédente, et l'option cluster permet de prendre en compte la dépendance entre les observations).

Annexe 2

Questionnaire spécifique pour les personnels de santé

Infirmier (ière), personnel de santé ou personnel de laboratoire

Rappeler ici : 1. Numéro du métier : |_|_|_|
 2. Année début : |_|_|_|_|_| 3. Année fin : |_|_|_|_|_|

10|2|1|1|3|1|1|

14	_ _ _
20	_ _ _ _ _
30	_ _ _ _ _
40	_ _ _ _ _
50	_ _ _ _ _
60	_ _ _ _ _
62	_ _ _ _ _

4. Quel était votre travail ? Identifiez le travail principal.

	Non	Oui
a) Infirmier(ère) chez un généraliste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Infirmier(ère) dans un hôpital	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Aide soignant(e) dans un hôpital	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Assistant(e) anesthésiste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Technicien(ne) dans un hôpital	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Personnel soignant au domicile des malades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Personnel soignant en maison de retraite ou chez des personnes âgées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Sage-femme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) Infirmier(ère) de maternité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) Assistant(e) de dentiste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k) Médecin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l) Chirurgien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m) Autre, précisez :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Combien de jours par semaine avez-vous accompli les tâches professionnelles suivantes ?

	Nombre de jours par semaine			
	Jamais	<1 j	1-3 j	4-7 j
a) Assister un généraliste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Travail dans un centre médical (consultations externes)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Travail en milieu paramédical	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Travail aux urgences	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Travail dans une unité de réanimation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Travail au bloc opératoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Travail dans une salle d'endoscopie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Travail en oncologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) Travail en radiologie/médecine nucléaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) Préparation de médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k) Donner des médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l) Travail dans un laboratoire d'analyse médicale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m) Travail dans un laboratoire de chimie/biologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
n) Travail dans un laboratoire d'anatomopathologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
o) Désinfection	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Combien de jours par semaine avez-vous utilisé des gants de latex poudrés ?

7. Combien de jours par semaine avez-vous utilisé des gants de latex non poudrés ?

	Nombre de paires de gants utilisées par jour				
	Aucune	1-2	3-5	6-10	> 10
8. Combien de paires de gants de latex <u>poudrés</u> avez-vous utilisé par jour ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Combien de paires de gants de latex <u>non poudrés</u> avez-vous utilisé par jour ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Combien de jours par semaine avez-vous utilisé les produits de nettoyage suivants au travail ?

	Nombre de jours par semaine			
	Jamais	<1 j	1-3 j	4-7 j
a) Poudre à laver, à récurer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Tous nettoyants liquides, sauf produit vaisselle et lessive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Produits pour blanchir, eau de javel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Ammoniac	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Solvants, détachants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Produits de nettoyage en sprays	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Autres produits de nettoyage, précisez :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Nombre de jours par semaine				
	Jamais	<1 j	1-3 j	4-7 j	
11. Combien de jours par semaine avez-vous exercé les tâches professionnelles suivantes en utilisant des désinfectants ?					
a) Préparation/mélange de désinfectants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	63
b) Remplissage d'appareils avant l'utilisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
c) Désinfection proprement dite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
d) Nettoyage d'instruments/équipements après utilisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
12. Combien de jours par semaine avez-vous désinfecté les lieux suivants ?					
a) Sanitaires (toilettes, salle de bain, ...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
b) Cuisines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
c) Instruments médicaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
d) Equipement de laboratoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	70
e) Bloc opératoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
f) Autres lieux, précisez :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
13. Combien de jours par semaine avez-vous utilisé les méthodes de désinfection suivantes ?					
a) Utiliser des sprays	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
b) Rincer à la main	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
c) Laver à la machine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
d) Nettoyer des surfaces avec une éponge ou un torchon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
e) Laver à la serpillière ou frotter le sol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
f) Autre méthode, précisez :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
14. Combien de jours par semaine avez-vous utilisé les désinfectants suivants ?					
a) Formaldéhyde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
b) Glutaraldéhyde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	80
c) Eau de javel, chlore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
d) Chloramine-T	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
e) Alcool (éthanol, méthanol)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
f) Ammoniac	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
g) Composés d'ammonium quaternaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
h) Oxyde d'éthylène	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
i) Halamid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Si vous ne connaissez pas le produit actif :					
j) Donnez la marque (inscrire ci-dessous)					
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
k) Autre produit ; ne sait pas le nom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	90
15. Les jours où vous utilisiez des désinfectants, pendant combien d'heures les utilisiez-vous en moyenne ?	<input type="checkbox"/> <1 heure par jour <input type="checkbox"/> 1-4 heures par jour <input type="checkbox"/> >4 heures par jour				
16. Combien de jours par semaine avez-vous utilisé un masque ou une autre protection respiratoire pendant le travail ?	<input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> <1 jour/sem <input type="checkbox"/> 1-3 jour/sem <input type="checkbox"/> 4-7 jours/sem				
17. Vous est-il arrivé de devoir nettoyer après un déversement accidentel de produits chimiques ?	non oui				
18. Avez-vous travaillé comme personnel soignant ou personnel de laboratoire pendant une autre période ?	non oui				
Si Non à 18, <u>retournez page 17, question 16.</u>					
Si Oui avec des tâches <u>très différentes</u> , complétez l' <u>annexe</u> « Infirmier(ière), personnel de santé ou personnel de laboratoire », page <u>18A</u> .					
Si Oui avec des tâches <u>similaires</u> :					
19. Indiquez le(s) numéro(s) correspondant(s) de métier(s) : et retournez					
page 17, question 16.					

Les questions utilisées pour construire la variable globale d'exposition déclarée aux tâches/produits de nettoyage sont encadrées en rouge. Les sujets étaient classés comme exposés s'ils avaient côché « 1-3 jours par semaine » ou « 4-7 jours par semaine » pour au moins un de ces items.

Questionnaire spécifique pour les personnels de ménage

Travail de ménage et de nettoyage

Rappeler ici : 1. Numéro du métier : |_|_|_|_|
 2. Année début : |_|_|_|_|_| 3. Année fin : |_|_|_|_|_|

10|2|1|1|4| 1|1|

14|_|_|_|_|

|_|_|_|_|

20|_|_|_|_|

4. Où avez-vous fait du nettoyage/ménage ? Indiquer le lieu principal

	Non	Oui
a) Logements privés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Ecoles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Bureaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Hôpitaux, pharmacies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Boutiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Cafés, restaurants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Cuisines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Usines, lieux de production	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) Extérieur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) Animalerie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k) Abattoir, alimentation industrielle, boucherie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l) Porcherie, poulailler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m) Autres (piscines, ...), précisez :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Combien de jours par semaine avez-vous accompli les opérations de nettoyage suivantes ?

	Nombre de jours par semaine			
	Jamais	<1 j	1-3 j	4-7j
a) Dépoussiérer, balayer, passer l'aspirateur, battre des tapis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Passer la serpillière ou lessiver	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Nettoyer la cuvette des toilettes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Lustrer, cirer parquet/meubles, shampooiner tapis/moquette	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Nettoyer les vitres ou les miroirs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Nettoyer la cuisine, vaisselle exclue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Faire la lessive à la main	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Faire la lessive à la machine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) Faire du nettoyage industriel (entretien régulier, nettoyage de machines)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Combien de jours par semaine avez-vous utilisé les produits de nettoyage suivants ?

a) Poudre à laver, à récurer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Tous nettoyants liquides, sauf produit vaisselle et lessive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Cires et produits pour lustrer (sol, meubles)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Produits pour blanchir, eau de javel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Ammoniac	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Détartrants, acides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Solvants, détachants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Autres produits de nettoyage, précisez :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Combien de jours par semaine avez-vous utilisé les sprays suivants ?

a) Sprays pour les meubles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Sprays pour les vitres ou miroirs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Sprays pour les tapis, la moquette ou les rideaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Sprays pour laver le sol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Sprays pour le four	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Sprays pour le repassage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Sprays anti-mauvaises odeurs (pour rafraîchir l'air)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Autres sprays, précisez :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Combien de jours par semaine avez-vous utilisé des produits de nettoyage parfumés ?

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

|_|

|_|

|_|

|_|

|_|

|_|

30|_|

|_|

|_|

|_|

|_|

|_|

|_|

|_|

|_|

|_|

|_|

40|_|

|_|

|_|

|_|

|_|

|_|

|_|

|_|

|_|

|_|

|_|

|_|

|_|

50|_|

|_|

|_|

|_|

|_|

|_|

|_|

|_|

|_|

|_|

60|_|

|_|

|_|

62|_|

9. Combien de jours par semaine avez-vous exercé les tâches professionnelles suivantes en utilisant des désinfectants ?	Nombre de jours par semaine				
	Jamais	<1 j	1-3 j	4-7 j	
a) Préparation/mélange de désinfectants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	63
b) Remplissage d'appareils avant l'utilisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
c) Désinfection proprement dite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
d) Nettoyage d'instruments /équipements après utilisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10. Combien de jours par semaine avez-vous désinfecté les lieux suivants ?					
a) Sanitaires (toilettes, salle de bain, ...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
b) Cuisines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
c) Instruments médicaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
d) Equipement de laboratoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	70
e) Machines industrielles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
f) Systèmes de refroidissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
g) Étables, écuries, cages pour animaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
h) Serres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
i) Déchets agricoles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
j) Abattoirs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
k) Boucheries	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
l) Autres boutiques d'alimentation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
m) Magasins	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
n) Autres lieux, précisez :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	80
11. Combien de jours par semaine avez-vous utilisé les méthodes de désinfection suivantes ?					
a) Utiliser des sprays	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
b) Rincer à la main	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
c) Laver à la machine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
d) Nettoyer des surfaces avec une éponge ou un torchon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
e) Laver à la serpillière ou frotter le sol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
f) Autre méthode, précisez :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
12. Combien de jours par semaine avez-vous utilisé les désinfectants suivants ?					
a) Formaldéhyde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
b) Glutaraldéhyde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
c) Eau de javel, chlore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
d) Chloroamine-T	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	90
e) Alcool (éthanol, méthanol)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
f) Ammoniac	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
g) Composés d'ammonium quaternaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
h) Oxyde d'éthylène	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
i) Halamid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Si vous ne connaissez pas le produit actif,					
j) Donnez la marque (inscrire ci-dessous)					
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
k) Autre produit ; ne sait pas le nom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
13. Les jours où vous utilisiez des désinfectants, pendant combien d'heures les utilisiez-vous en moyenne ?	<input type="checkbox"/> <1 heure par jour	<input type="checkbox"/> 1-4 heures par jour	<input type="checkbox"/> >4 heures par jour		
14. Combien de jours par semaine avez-vous utilisé un masque ou une autre protection respiratoire pendant le travail ?	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> <1 jour/sem	<input type="checkbox"/> 1-3 jour/sem	<input type="checkbox"/> 4-7 jours/sem	100
15. Avez-vous travaillé comme personnel de ménage ou de nettoyage, en élevage agricole, en animalerie, en alimentation industrielle, dans un abattoir ou dans une boucherie, pendant une autre période ?	non	oui			
Si Non à 15 distribuez l'autoquestionnaire « Environnement ».					
Si Oui avec des tâches très différentes, complétez l'annexe « Travail de ménage/nettoyage », page 20A.					
Si Oui avec des tâches similaires, 16. : Indiquez le(s) numéro(s) correspondant(s) de métier(s) :					
et distribuez l'autoquestionnaire « Environnement ».					

Les questions utilisées pour construire la variable globale d'exposition déclarée aux tâches/produits de nettoyage sont encadrées en rouge. Les sujets étaient classés comme exposés s'ils avaient côché « 1-3 jours par semaine » ou « 4-7 jours par semaine » pour au moins un de ces items.