



**HAL**  
open science

# Épidémiologie de l'asthme lié au travail : évaluation des expositions professionnelles et leurs associations avec la maladie

Catherine Quinot

► **To cite this version:**

Catherine Quinot. Épidémiologie de l'asthme lié au travail : évaluation des expositions professionnelles et leurs associations avec la maladie. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (COmUE), 2018. Français. NNT : 2018SACLV079 . tel-02145224

**HAL Id: tel-02145224**

**<https://theses.hal.science/tel-02145224v1>**

Submitted on 2 Jun 2019

**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.

# Épidémiologie de l'asthme lié au travail : Évaluation des expositions professionnelles et leurs associations avec la maladie

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay  
préparée à l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

École doctorale n° 570 Santé publique (EDSP)  
Spécialité de doctorat : santé publique – épidémiologie

Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 12 décembre 2018, par

**Catherine Quinot**

## Composition du Jury :

Jean BOUYER, DR Inserm Inserm U1018 Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations, CESP	Président
Isabelle BALDI, PU-PH Inserm U1219 Bordeaux Population Health Center, ISPED	Rapporteur
Vincent BONNETERRE, PU-PH CNRS UMR 5525 Environnement et prédiction de la santé des populations	Rapporteur
Yuriko IWATSUBO, MD Santé Publique France Direction Santé Travail	Examinatrice
Yves ROQUELAURE, PU-PH Inserm U1085 Institut de recherche en santé environnement et travail, IRSET	Examineur
Ronan GARLANTEZEC, MCU-PH Inserm U1085 Institut de recherche en santé environnement et travail, IRSET	Examineur
Nicole LE MOUAL, IR Inserm Inserm UMR-S 1168 Vieillesse et maladies chroniques. Approches épidémiologiques et de santé Publique, VIMA	Directrice de thèse
Orianne DUMAS, CR Inserm Inserm UMR-S 1168 Vieillesse et maladies chroniques. Approches épidémiologiques et de santé Publique, VIMA	Co-directrice de thèse

## Remerciements

---

Je souhaite tout d'abord remercier mes deux directrices de thèse, Le Moual Nicole, et Dumas Oriane de m'avoir accueillie au sein de l'unité VIMA - Inserm U1168 et de m'avoir permis de réaliser cette thèse. Je les remercie également pour leur gentillesse, leur encadrement attentif, leur implication et leurs conseils ainsi que pour le temps qu'elles m'ont accordé tout au long de cette thèse.

Je remercie Monsieur Bouyer d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

Je remercie également Madame Baldi et Monsieur Bonnetterre d'avoir accepté de participer en tant que rapporteurs et pour leur disponibilité pour relire cette thèse.

Je remercie Madame Iwatsubo, Monsieur Roquelaure et Monsieur Garlantezec d'avoir accepté de faire partie des membres du jury en tant qu'examineurs.

Je remercie Monsieur Ankri Joël et Madame Nadif Rachel de m'avoir accueillie dans leur unité. Mes remerciements vont également à tous les membres de l'unité VIMA – Inserm U1168 pour leur accueil et leur gentillesse : Raphaëlle, Béatrice, Ghislaine, Laurent, Guillaume, Pierre, Samira, Diane, Anaïs, Benjamin et Miora. Je remercie également les anciens membres de cette unité : Annabelle, Margaux, Christian, Sofia, Sylvie, Mélanie, Mickael, Emilie, Sabrina, et Zhen.

Je remercie les personnes avec lesquelles j'ai pu collaborer dans le contexte de cette thèse. Girard Raphaele, Amsellem Sylvie, Barreto Christine et les autres membres de l'équipe ProdHybase. Je remercie Monsieur Descatha Alexis et Madame Tackin Arzu de nous avoir permis de réaliser l'étude pilote à l'hôpital Raymond Poincaré à Garches, ainsi que les cadres des services où a eu lieu l'étude pilote. Je remercie également Monsieur Sévin Etienne et Félicité Jérémy d'Epiconcept. Je remercie Monsieur Robert Garnier du Centre antipoison à Paris, ainsi que Clément Mathias et Taarit Inès pour leur aide sur la base de données. Je remercie également tous les co-auteurs des articles issus de ces travaux de thèse.

Je remercie également Madame Demange, Madame Dananche et Madame Oberson-Geneste d'avoir réalisé l'expertise des expositions professionnelles de l'étude EGEA.

Je remercie également les participants de l'étude NHSII et de l'étude EGEA ainsi que le personnel de l'hôpital Raymond Poincaré qui m'ont permis de réaliser ces travaux de thèse.

Pour finir, je remercie tous mes proches pour leur soutien.

## Sommaire

---

Remerciements.....	2
Sommaire .....	3
Liste des publications et communications issues des travaux de la thèse.....	4
Liste des abréviations .....	7
Liste des figures.....	8
Liste des tableaux.....	9
1. Introduction générale .....	11
2. État de la littérature .....	13
2.1. Asthme .....	14
2.2. Expositions professionnelles .....	21
2.3. Biais en épidémiologie professionnelle .....	40
3. Objectifs.....	53
4. Méthodes .....	54
4.1. Étude NHSII .....	55
4.2. Étude pilote – Hôpital Raymond Poincaré, Garches .....	56
4.3. Étude EGEA.....	56
5. Résultats.....	61
5.1. Développement d'une matrice emplois-tâches-expositions pour évaluer l'exposition professionnelle aux désinfectants parmi des infirmières américaines .....	61
5.2. Développement d'une méthode d'évaluation des expositions professionnelles aux produits de nettoyage et aux désinfectants basée sur l'utilisation de codes-barres .....	86
5.3. Expositions professionnelles et contrôle de l'asthme : une analyse longitudinale prenant en compte le biais du travailleur sain.....	104
6. Discussion générale.....	118
Références .....	128
Annexes.....	145

## Liste des publications et communications issues des travaux de la thèse

---

### Articles publiés

Quinot C, Dumas O, Henneberger PK, Varraso R, Wiley AS, Speizer FE, Goldberg M, Zock JP, Camargo CA Jr, Le Moual N. Development of a job-task-exposure matrix to assess occupational exposure to disinfectants among US nurses. *Occup Environ Med*. 2017 Feb; 74 (2) : 130-137. doi: 10.1136/oemed-2016-103606.

Quinot C, Amsellem-Dubourget S, Temam S, Sévin E, Barreto C, Tackin A, Félicité J, Lyon-Caen S, Siroux V, Girard R, Descatha A, Le Moual N, Dumas O. Development of a barcode-based exposure assessment method to evaluate occupational exposure to disinfectants and cleaning products: a pilot study. *Occup Environ Med* 2018 Sep; 75 (9) : 668-674. doi: 10.1136/oemed-2017-104793.

### Article en préparation

Quinot C, Siroux V, Temam S, Demange V, Dananche B, Varraso R, Le Moual N, Dumas O. Occupational exposures and asthma control: a longitudinal analysis controlling for the healthy worker effect.

### Communications

Quinot C<sup>\*</sup>, Siroux V, Temam S, Demange V, Dananche B, Varraso R, Le Moual N, Dumas O. Occupational exposures and asthma control: a longitudinal analysis controlling for the healthy worker effect. Séminaire EGEA, Paris, Juin 2018 (présentation orale)

Quinot C<sup>\*</sup>, Siroux V, Temam S, Varraso R, Le Moual N, Dumas O. Occupational exposures and asthma control: a longitudinal analysis controlling for the healthy worker effect. Congrès ISEE Europe Young, Freising, Mars 2018 (présentation orale + session chair)

Quinot C<sup>\*</sup>, Amsellem-Dubourget S, Temam S, Sévin E, Barreto C, Felicite J, Siroux V, Girard R, Descatha A, Le Moual N, Dumas O. Development of a barcode-based exposure assessment method to evaluate occupational exposure to cleaning products and disinfectants. Open Health Institute, Paris, Novembre 2017 (présentation orale)

Quinot C<sup>\*</sup>, Siroux V, Temam S, Varraso R, Le Moual N, Dumas O. Occupational exposures and asthma control: disentangling their mutual influences. Congrès ISEE, Sydney, Septembre 2017 (poster)

Quinot C, Amsellem-Dubourget S<sup>\*</sup>, Temam S, Sévin E, Barreto C, Felicite J, Siroux V, Girard R, Descatha A, Le Moual N, Dumas O. Development of a barcode-based exposure assessment method to evaluate occupational exposure to cleaning products and disinfectants. Congrès SF2H, Nice, Juin 2017 (présentation orale)

---

<sup>\*</sup> Orateur

Quinot C\*, Amsellem-Dubourget S, Temam S, Sévin E, Barreto C, Felicite J, Siroux V, Girard R, Descatha A, Le Moual N, Dumas O. Development of a barcode-based exposure assessment method to evaluate occupational exposure to cleaning products and disinfectants. Congrès PEPI, Paris, Novembre 2016 (présentation orale)

Quinot C\*, Amsellem-Dubourget S, Temam S, Sévin E, Barreto C, Felicite J, Siroux V, Girard R, Descatha A, Le Moual N, Dumas O. Development of a barcode-based exposure assessment method to evaluate occupational exposure to cleaning products and disinfectants. Congrès E-Health, Paris, Octobre 2016 (présentation orale)

Quinot C\*, Amsellem-Dubourget S, Temam S, Sévin E, Barreto C, Felicite J, Siroux V, Girard R, Descatha A, Le Moual N, Dumas O. Development of a barcode-based exposure assessment method to evaluate occupational exposure to cleaning products and disinfectants. Congrès EPICOH, Barcelone, Septembre 2016 (présentation orale)

Quinot C\*, Dumas O, Henneberger P, Varraso R, Wiley A, Speizer F, Goldberg M, Zock JP, Camargo CA Jr; Le Moual N. Job-Task-Exposure Matrices to assess occupational exposure to disinfectants among U.S. nurses. Congrès PEPI, Paris, Novembre 2015 (présentation orale)

Quinot C\*, Dumas O, Henneberger P, Varraso R, Wiley A, Speizer F, Goldberg M, Zock JP, Camargo CA Jr; Le Moual N. Job-Task-Exposure Matrices to assess occupational exposure to disinfectants among U.S. nurses. Congrès ISEE Europe Young, Utrecht, Novembre 2015 (poster)

Quinot C\*, Dumas O, Henneberger P, Varraso R, Wiley A, Speizer F, Goldberg M, Zock JP, Camargo CA Jr; Le Moual N. Job-Task-Exposure Matrices to assess occupational exposure to disinfectants among U.S. nurses. Congrès European Respiratory Society (ERS), Amsterdam, Septembre 2015 (poster)

#### Autres articles

Dumas O, Varraso R, Boggs KM, Descatha A, Henneberger PK, Quinot C, Speizer FE, Zock JP, Le Moual N, Camargo CA Jr. Association of hand and arm disinfection with asthma control in US nurses. *Occup Environ Med.* 2018 May;75(5):378-381. doi:10.1136/oemed-2017-104740.

Dumas O, Wiley AS, Quinot C, Varraso R, Zock JP, Henneberger PK, Speizer FE, Le Moual N, Camargo CA Jr. Occupational exposure to disinfectants and asthma control in US nurses. *Eur Respir J.* 2017 Oct 5;50(4). pii: 1700237. doi:10.1183/13993003.00237-2017.

Dumas O, Varraso R, Boggs KM, Quinot C, Zock JP, Henneberger PK, Speizer FE, Le Moual N, Camargo CA Jr. Occupational exposure to disinfectants and chronic obstructive pulmonary disease incidence in nurses. (soumis)

#### Bourse

Bourse Open Health Institute obtenue en Février 2017

## Autres activités

Gestion de base de données : Mise à jour des données de l'étude EGEA et encadrement d'un ingénieur d'études pour ces travaux.

Saisie des tâches et codage des métiers du dernier suivi d'EGEA (EGEA3) pour ensuite appliquer l'ancienne matrice emplois-expositions spécifique de l'asthme et la nouvelle version de cette matrice emplois-expositions. Participation à la phase d'expertise pour évaluer les expositions professionnelles aux asthmogènes en collaboration avec trois experts en hygiène industrielle.

Encadrement de deux étudiants en chimie dans le contexte de la mise en place de la base de données de produits de nettoyage et de désinfectants.

## Liste des abréviations

---

ACQ	Asthma control questionnaire
ACT	Asthma control test
ANSM	Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé
BO	Infirmières travaillant au bloc opératoire
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CClin Sud-Est	Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales sud-est
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
COBANET	Utilisation de codes-barres pour évaluer les expositions professionnelles ou domestiques aux produits de nettoyage et de désinfection – étude de faisabilité
COVs	Composés organiques volatils
ECRHS	European community respiratory health survey
EGEA	Étude épidémiologique sur les facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme
EPA	Agence américaine de protection de l'environnement
FDS	Fiche de données de sécurité
FT	Fiche technique
GEE	Equation d'estimation généralisée
GINA	Global initiative for asthma
HMW	Agent de haut poids moléculaire
ISAAC	International study of asthma and allergies in childhood
MEE	Matrice emplois-expositions
METE	Matrice emplois-tâches-expositions
kDa	Kilodalton (unité de masse des atomes)
LMW	Agents de petit poids moléculaire
NHS	Nurse's health study
NHSII	Nurse's health study II
OCDE	Organisation de coopération et de développement économique
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds ratio
PM 2,5	Particules en suspension de diamètre inférieur à 2,5 micromètres
Quats	Composés d'ammoniums quaternaires
RNVP3	Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles
SI	Infirmières travaillant aux soins intensifs
UR	Infirmières travaillant aux urgences
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde

## Liste des figures

---

<b>Figure 1.</b> Représentation schématique des différents phénotypes regroupés sous le terme asthme .....	14
<b>Figure 2.</b> Classification de l'asthme lié au travail et mécanismes physiopathologiques impliqués	22
<b>Figure 3.</b> Situation de confusion dépendante du temps (E=exposition ; L=facteurs de confusion et Y=évènement d'intérêt).....	51
<b>Figure 4.</b> Sélection de la population d'étude (n=9 073).....	64
<b>Figure 5.</b> Box-plot du pourcentage de participants déclarant une exposition hebdomadaire pour les 24 catégories définies par type de métiers/groupes de tâches de nettoyage (8 types de métiers * 3 tâches) pour chaque désinfectant. ....	68
<b>Figure 6.</b> Utilisation de désinfectants spécifiques et évaluation de l'exposition par MEE et METE	72
<b>Figure 7.</b> Extrait de l'application COBANET-Hôpital .....	88
<b>Figure 8.</b> Lien entre les enregistrements recueillis lors de l'étude pilote en hôpital (BDD II) et la base de données de produits de nettoyage et de désinfectants (BDD I) .....	90
<b>Figure 9.</b> Distribution des formes, usage et composition des produits : (A) données présentées en pourcentage parmi tous les produits enregistrés et (B) données présentées en pourcentage de travailleurs déclarant une utilisation hebdomadaire de chaque catégorie de produits .....	94
<b>Figure 10.</b> Biais du travailleur sain modélisé comme un facteur de confusion dépendant du temps .....	105
<b>Figure 11.</b> Sélection de la population EGEA.....	106
<b>Figure 12.</b> Modèle standard et modèle marginal structural (a : irritant et/ou faibles niveaux de produits chimiques/allergènes ; b : asthmogènes connus) – poids non tronqués (n=615 personnes-périodes).....	113
<b>Figure 13.</b> Modèle standard et modèle marginal structural (a : irritant et/ou faibles niveaux de produits chimiques/allergènes ; b : asthmogènes connus) – poids tronqués (n=615 personnes-périodes).....	113

## Liste des tableaux

---

<b>Tableau 1.</b> Évaluation du contrôle des symptômes d'asthme, GINA 2016.....	17
<b>Tableau 2.</b> Questionnaire de l'ACT.....	17
<b>Tableau 3.</b> Facteurs de risque du contrôle de l'asthme et niveau de preuve dans la littérature.....	21
<b>Tableau 4.</b> Agents communs en cause dans l'asthme professionnel induit par des sensibilisants	24
<b>Tableau 5.</b> Description, exemple de substances et exemples d'usage des principales familles chimiques composant les désinfectants.....	28
<b>Tableau 6.</b> Études épidémiologiques portant sur le lien entre les métiers de nettoyage/désinfection et l'asthme.....	31
<b>Tableau 7.</b> Études épidémiologiques portant sur le lien entre les tâches de nettoyage/désinfection et l'asthme.....	33
<b>Tableau 8.</b> Études épidémiologiques portant sur le lien entre les produits de nettoyage/désinfection et l'asthme.....	35
<b>Tableau 9.</b> Études épidémiologiques portant sur le lien entre les produits spécifiques de nettoyage/désinfection et l'asthme.....	38
<b>Tableau 10.</b> Liste des agents estimés par la MEE spécifique de l'asthme.....	60
<b>Tableau 11.</b> Seuils utilisés pour les 3 méthodes de création des MEE et METE.....	68
<b>Tableau 12.</b> Mise en place des 3 méthodes d'évaluation des expositions professionnelles par MEE et METE, exemple de l'eau de javel chez les infirmières travaillant aux urgences.....	69
<b>Tableau 13.</b> Description des 9 073 femmes infirmières diplômées non-asthmatiques, de la cohorte NHSII.....	71
<b>Tableau 14.</b> Description de l'utilisation de désinfectants par métiers infirmiers.....	72
<b>Tableau 15.</b> Exemples de niveaux d'exposition évalués <i>via</i> la MEE et la METE en utilisant les pourcentages d'utilisation hebdomadaire déclarée de désinfectants.....	74
<b>Tableau 16.</b> Pourcentage d'utilisation de désinfectants et sprays, utilisation de la déclaration des sujets pour créer les MEE et METE.....	75
<b>Tableau 17.</b> Comparaison de l'évaluation de l'exposition <i>via</i> la MEE et la METE, selon les services hospitaliers.....	77
<b>Tableau 18.</b> Comparaison de l'évaluation de l'exposition par MEE et METE.....	78
<b>Tableau 19.</b> Comparaison des trois méthodes d'évaluation de l'exposition par MEE et METE.....	79
<b>Tableau 20.</b> Comparaison de l'évaluation de l'exposition par déclaration, MEE et METE selon l'âge.....	80
<b>Tableau 21.</b> Extrait de la base de données des produits de nettoyage et des désinfectants utilisés en milieu hospitalier.....	91
<b>Tableau 22.</b> Description du nombre de produits utilisés selon le type de métier et service, Hôpital Raymond Poincaré, Février 2017.....	92
<b>Tableau 23.</b> Fréquence d'utilisation par semaine et jour selon les métiers pour tous les enregistrements (N=126), Hôpital Raymond Poincaré, Février 2017.....	93
<b>Tableau 24.</b> Fréquence d'utilisation par semaine et jour selon les métiers pour les enregistrements sous forme de spray, Hôpital Raymond Poincaré, Février 2017.....	93
<b>Tableau 25.</b> Formes des produits selon le métier et le service pour tous les produits déclarés (N=126), Hôpital Raymond Poincaré, Février 2017.....	95
<b>Tableau 26.</b> Distribution des enregistrements selon l'usage par métier et service (n=126), Hôpital Raymond Poincaré, Février 2017.....	96

<b>Tableau 27.</b> Ingrédients identifiés dans les désinfectants / produits de nettoyage enregistrés lors de l'étude pilote, par métiers et services, N = 122 enregistrements*, Hôpital Raymond Poincaré, février 2017.....	98
<b>Tableau 28.</b> Variables constituant les modèles présentés dans la partie « Méthodes ».....	109
<b>Tableau 29.</b> Description de l'échantillon, 615 personnes-périodes, étude EGEA.....	110
<b>Tableau 30.</b> Description de la population pour chaque période de temps, EGEA1/EGEA2 : 371 personnes-temps et EGEA2/EGEA3 : 244 personnes-temps, étude EGEA.....	111
<b>Tableau 31.</b> Modèle exposition.....	112

## 1. Introduction générale

---

L'asthme est une maladie des voies respiratoires qui touche environ 350 millions de personnes dans le monde [1]. En France, la prévalence de l'asthme a été estimée à environ 7% chez l'adulte [2]. L'asthme est une maladie multifactorielle très complexe et hétérogène, qui résulterait d'interrelations entre des facteurs génétiques, comportementaux et environnementaux [3].

L'asthme est une maladie inflammatoire qui se caractérise par une obstruction bronchique réversible, spontanément ou par la prise d'un traitement, une hyperréactivité bronchique et des symptômes respiratoires récurrents [4]. Il n'existe pas de traitement curatif de l'asthme [5]. Le contrôle de l'asthme est l'objectif majeur de la prise en charge de la maladie [6]. Obtenir un asthme contrôlé implique de limiter les symptômes d'asthme, potentiellement par la prise d'un traitement, et de diminuer le contact avec des facteurs de risque potentiels pouvant participer à la dégradation de la maladie [4]. Malgré l'importance de maintenir un bon contrôle de l'asthme pour améliorer sa qualité de vie, une majorité des asthmatiques aurait un asthme mal contrôlé [6–9]. Par ailleurs, peu d'études existent sur les déterminants du contrôle de l'asthme [10].

L'asthme professionnel est actuellement la première maladie respiratoire professionnelle dans les pays industrialisés [11], et un cas d'asthme de l'adulte sur six serait attribuable aux expositions professionnelles [12]. Certaines expositions professionnelles sont reconnues depuis plus de 50 ans comme un facteur de risque de l'asthme [3]. L'asthme professionnel est considéré par certains auteurs comme un phénotype particulier de l'asthme de l'adulte [13]. En ce qui concerne l'impact des expositions professionnelles sur le contrôle de l'asthme, il y a peu d'études sur le sujet, et il est donc difficile de conclure [14]. Divers asthmogènes professionnels pouvant induire et/ou aggraver un asthme ont été recensés dans la littérature, et actuellement il y en aurait environ 500 [15]. Parmi ces derniers, l'exposition aux produits de nettoyage et aux désinfectants est une exposition fréquente qui concerne un large éventail de sujets. L'exposition aux produits de nettoyage et aux désinfectants est considérée comme un facteur de risque pour l'asthme, mais les substances spécifiques en cause n'ont pas encore été bien identifiées. De plus, peu d'informations sont disponibles sur le rôle de ces expositions dans le contrôle de l'asthme.

Une des raisons de ce manque de connaissances sur les substances spécifiques en cause dans l'asthme serait liée à des problèmes méthodologiques d'évaluation des expositions aux produits de nettoyage spécifiques [16]. Tout d'abord, parmi les méthodes d'évaluation des expositions professionnelles aux produits de nettoyage et aux désinfectants généralement utilisées dans la littérature (questionnaires, expertises, matrices emplois-expositions, mesures environnementales) [17] aucune n'est optimale. Chacune de ces méthodes est soumise à des biais qui peuvent avoir une influence sur l'exactitude des données recueillies et donc sur les résultats du rôle de ces expositions sur l'asthme ou le contrôle de l'asthme. Par ailleurs, un biais particulier important à

prendre en compte lorsque l'on étudie le lien entre les expositions professionnelles et l'asthme est le biais du travailleur sain [18,19]. Ce biais complexe est décrit depuis longtemps dans la littérature, mais cela fait peu de temps que des méthodes ont été développées pour le prendre en compte [18].

Dans ce contexte, l'objectif général de cette thèse est l'évaluation des expositions professionnelles en lien avec la santé respiratoire, avec un objectif méthodologique visant à améliorer l'évaluation des expositions professionnelles aux produits de nettoyage et aux désinfectants et un objectif étiologique visant à estimer les associations entre les expositions professionnelles et le contrôle de l'asthme, en prenant en compte un potentiel biais du travailleur sain.

Une première partie de la thèse présente l'état de la littérature sur l'asthme et son contrôle, une description de l'état des connaissances sur les expositions professionnelles et de leurs rôles sur l'asthme et le contrôle de l'asthme, et les biais en épidémiologie, notamment en épidémiologie professionnelle. Les objectifs de la thèse sont ensuite listés, puis la méthodologie décrivant les différentes études sur lesquelles ont porté les travaux de thèse est présentée. La quatrième partie présente les résultats des différents travaux réalisés dans cette thèse. La dernière partie comprend une discussion générale, avec une synthèse des principaux résultats, une discussion des forces et limites et de l'implication en santé publique et une présentation des perspectives envisagées.

## 2. État de la littérature

---

Cette première partie comprend trois chapitres sur l'état des connaissances actuelles sur l'asthme et les expositions professionnelles.

Le premier chapitre présente les caractéristiques cliniques et épidémiologiques de l'asthme.

Le deuxième chapitre présente une description des expositions professionnelles et plus particulièrement des expositions professionnelles aux produits de nettoyage et aux désinfectants. Le rôle de ces expositions professionnelles sur l'asthme et le contrôle de l'asthme est également discuté.

Le troisième chapitre décrit les biais rencontrés en épidémiologie professionnelle. Tout d'abord, une section générale sur les biais est présentée. Les différents biais liés aux méthodes d'évaluation des expositions professionnelles sont ensuite détaillés. Enfin, un biais spécifique important en épidémiologie professionnelle, « le biais du travailleur sain » sera spécifiquement présenté puis une méthode de prise en compte de ce biais sera développée.

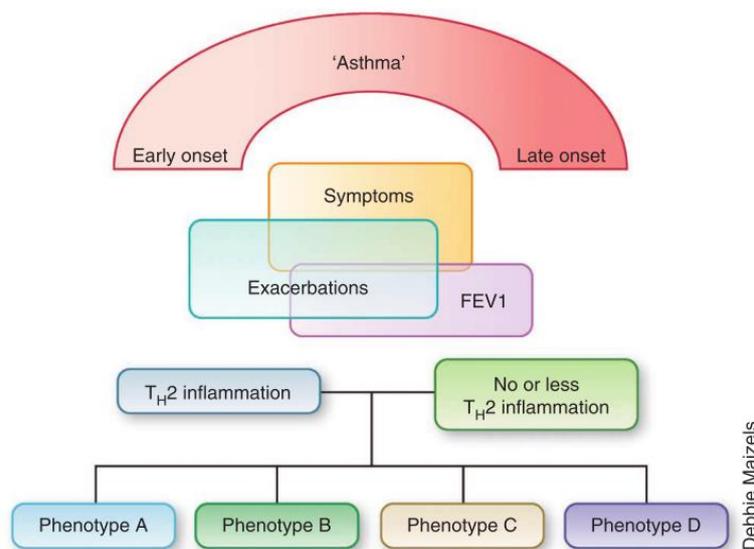
## 2.1. Asthme

### Définition et symptômes de l'asthme

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires qui se caractérise par une obstruction bronchique réversible, spontanément ou par la prise d'un traitement, et par une hyperréactivité bronchique [4]. L'inflammation rend les bronches plus sensibles (hyperréactives) à une variété de stimuli et provoque des épisodes récurrents notamment de respiration sifflante, d'essoufflement, d'oppression thoracique et de toux, particulièrement la nuit ou tôt le matin [4,20,21]. L'asthme est une maladie d'expression variable au cours du temps en matière de survenue, fréquence ou intensité des crises [4]. Cette maladie commune affecte les personnes de tous âges à travers le monde [4,20,21].

### Hétérogénéité de l'asthme

Au départ considéré comme une maladie unique, au fil du temps, il a été mis en évidence que l'asthme correspondait à une maladie plus complexe et hétérogène. L'asthme est caractérisé par la présence de différents phénotypes ayant des mécanismes physiopathologiques distincts [13,22–24] (Figure 1).



Wenzel et al, Nat Med, 2012 [24]

**Figure 1.** Représentation schématique des différents phénotypes regroupés sous le terme asthme

Dans la littérature, il a été montré que l'âge de début d'asthme est un élément important à prendre en compte pour définir les phénotypes de l'asthme [13,24]. L'asthme de l'enfant diffère de l'asthme de l'adulte. L'asthme débutant pendant l'enfance peut être léger à sévère [13,20,24], est plutôt allergique et est souvent associé à d'autres maladies allergiques telles que la rhinite ou l'eczéma [21,24]. L'asthme débutant à l'âge adulte est généralement moins allergique, et plus fréquent chez

les femmes [21,24,25]. Par ailleurs, l'asthme chez l'adulte peut soit être un asthme de l'enfance persistant, soit une rechute d'un asthme de l'enfance ou un asthme incident à l'âge adulte [20]. D'autres phénotypes de l'asthme ont été décrits dans la littérature comme l'asthme lié à l'obésité ou l'asthme professionnel [13,21,24,25].

## **Diagnostic et traitement de l'asthme**

### *Évaluation de l'asthme*

Le diagnostic clinique de l'asthme est basé sur la présence d'antécédents de troubles respiratoires, et une limitation variable du flux expiratoire évalué par un spiromètre ou un test de réversibilité [4,21,25]. La limitation variable du flux expiratoire correspond à une variation temporelle et importante de la fonction pulmonaire expiratoire [25]. Un spiromètre permet d'évaluer le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), qui représente la quantité maximale d'air expulsée au cours de la première seconde d'une expiration forcée, suite à une inspiration profonde [21,25]. Un test de réversibilité consiste en l'évaluation de l'amélioration du VEMS suite à l'inhalation d'un bronchodilatateur d'action rapide [4,25]. Une amélioration de plus de 12% du VEMS indique une limitation réversible évoquant un diagnostic d'asthme [4,25].

En épidémiologie, différentes définitions standardisées de l'asthme sont utilisées [26]. L'asthme est le plus souvent évalué par des questionnaires standardisés, comme celui développé pour l'European community respiratory health study (ECRHS) [27] et l'étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA) [28] chez les adultes et l'International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) chez les enfants [29]. La question la plus classiquement utilisée en épidémiologie pour évaluer l'asthme vie de façon dichotomique est « *Avez-vous déjà eu des crises d'asthme ?* » (oui/non) complétée dans certaines études par une seconde question « *Avez-vous déjà eu des crises d'étouffement au repos avec des sifflements dans la poitrine ?* ». D'autres questions, par exemple, sur les symptômes d'asthme ou la confirmation d'un diagnostic établi par un médecin peuvent être utilisées pour définir l'asthme en épidémiologie. D'autres définitions de l'asthme sont communément utilisées comme par exemple l'asthme actuel qui correspond à la présence d'un asthme vie avec des symptômes, des crises d'asthme ou la prise d'un traitement dans les 12 derniers mois. À partir de questions spécifiques, des scores ont également été développés pour définir l'asthme, comme le score de symptôme d'asthme décrit par Pekkanen *et al* [29] puis Sunyer *et al* [30].

### *Traitement*

Le traitement médicamenteux de l'asthme comporte deux catégories principales de médicaments. Il y a des traitements d'urgence pour soulager à court terme les symptômes aigus ou les crises (bronchodilatateurs inhalés de la famille des bêta-2 mimétiques ou agonistes des récepteurs

bêta2-adrénergiques, de courte durée d'action), et des traitements de fond en prévention sur le long terme (principalement les corticoïdes inhalés) [4]. Les corticoïdes inhalés peuvent être pris seuls ou en association avec des bêta-2 mimétiques à longue durée d'action [4,31]. Les corticostéroïdes inhalés ont une action anti-inflammatoire et, permettent une diminution des symptômes, une amélioration de la fonction ventilatoire, de la qualité de vie et une réduction du risque d'exacerbation, d'hospitalisation et de décès [4]. Une résistance aux corticostéroïdes peut être présente chez les asthmatiques et plus fréquemment chez les sujets avec un asthme sévère [13].

### **De la sévérité au contrôle de l'asthme**

L'objectif principal de la prise en charge d'un asthme est d'atteindre et de maintenir un bon contrôle de la maladie. Cela implique de limiter les symptômes d'asthme et de diminuer les facteurs de risque d'une future dégradation de la maladie [4,6,7]. Le contrôle de l'asthme reflète l'activité de la maladie sur une courte période de temps, généralement le dernier mois [23,32].

Les recommandations internationales de ces dernières années, comme les recommandations du « Global initiative for asthma » (GINA) depuis 2006, ont proposé de se référer au contrôle de l'asthme pour évaluer tant l'asthme en clinique (par exemple pour définir le traitement optimal d'un patient), qu'en épidémiologie [5,23,33,34]. Les recommandations internationales de GINA ont pour but d'améliorer la prévention et la prise en charge de l'asthme [4]. Les précédentes recommandations GINA (avant 2006) proposaient de caractériser l'asthme avec la notion de sévérité de la maladie [5,33]. La sévérité de l'asthme est définie comme la difficulté à contrôler l'asthme avec un traitement après avoir exclu des facteurs modifiables comme une mauvaise adhérence au traitement, le tabac et des comorbidités [33]. La sévérité est mesurée par le niveau de traitement nécessaire pour obtenir un bon contrôle de l'asthme [33,34]. La sévérité est divisée en quatre niveaux : intermittent, léger, modéré et sévère [34].

Selon les recommandations GINA de 2016, l'évaluation du contrôle de l'asthme correspond à la détermination du degré perceptible des effets de l'asthme chez un patient ou dans quelle mesure ses effets ont été atténués, ou éliminés par un traitement [4].

Le degré de contrôle des symptômes d'asthme s'évalue, selon les recommandations GINA, à partir de quatre items portant sur les symptômes et limitations d'activité perçus par le patient, ainsi que le recours à un traitement d'urgence au cours des quatre dernières semaines avant l'évaluation (Tableau 1). Un asthme mal contrôlé correspond à la présence d'au moins trois de ces items. Un asthme est partiellement contrôlé si le patient a déclaré un ou deux de ces items, et bien contrôlé s'il n'en a déclaré aucun.

Entre 2006 et 2016, la définition du contrôle de l'asthme selon GINA a évolué, et depuis 2014, la fonction ventilatoire n'est plus utilisée pour la définition du contrôle de l'asthme [35]. Depuis 2014,

l'évaluation du contrôle des symptômes d'asthme n'a pas changé, elle est similaire dans les recommandations de 2014, 2016 et 2018 [4,25].

**Tableau 1.** Évaluation du contrôle des symptômes d'asthme, GINA 2016

Degré de contrôle des symptômes d'asthme	Bien contrôlé	Partiellement contrôlé	Mal contrôlé
Au cours des 4 semaines précédentes, le patient a-t-il (oui/non) :			
Présenté des symptômes diurnes plus de 2 fois/semaine ?	Réponses positives à aucun item	Réponses positives à 1-2 items	Réponses positives à 3-4 items
Été réveillé la nuit par son asthme ?			
Eu besoin d'un traitement aigu plus de 2 fois/semaine ?			
Présenté une limitation de son activité due à l'asthme ?			

GINA 2016 [4]

Divers outils permettent de mesurer l'activité de la maladie sur les dernières semaines, comme l' « Asthma control questionnaire » (ACQ) et l' « Asthma control test » (ACT), les questionnaires les plus utilisés en pratique clinique [36,37]. Il n'existe pas de gold standard pour mesurer le contrôle de l'asthme [36]. L'ACT est un questionnaire validé qui porte sur les quatre dernières semaines précédant la réponse au questionnaire [36,38,39]. Ce questionnaire comporte cinq questions décrites dans le Tableau 2 [38,39]. Pour chaque question, cinq réponses sont possibles. Selon la réponse donnée, un score de 1 à 5 est attribué pour chaque question [38,40]. Le score de l'ACT correspond à la somme des réponses aux cinq questions, donnant un score minimum de 5 et un score maximum de 25 [38–40]. Plus le score est bas et moins le contrôle est bon [38,40].

**Tableau 2.** Questionnaire de l'ACT

<b>Asthma control test</b>				
Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il gêné dans vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ?				
Tout le temps 1	La plupart du temps 2	Quelques fois 3	Rarement 4	Jamais 5
Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été essoufflé ?				
Plus d'une fois/jour 1	Une fois/jour 2	3-6 fois/semaine 3	1-2 fois/semaine 4	Jamais 5
Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes d'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression, ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?				
4 nuits ou plus/semaine 1	2-3 nuits/semaine 2	1 nuit/semaine 3	1 ou 2 fois en tout 4	Jamais 5
Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple, salbutamol, terbutaline) ?				
3 fois/jour ou plus 1	1-2 fois/jour 2	2-3 fois/semaine 3	≤ 1 fois/semaine 4	Jamais 5
Au cours des 4 dernières semaines, comment évalueriez-vous votre asthme ?				
Pas contrôlé du tout 1	Très peu contrôlé 2	Un peu contrôlé 3	Bien contrôlé 4	Totalement contrôlé 5

Godard et al, Rev Mal Respir, 2010 [41]

L'ACT est un outil standardisé et validé qui permet une évaluation multidimensionnelle du contrôle de la maladie en prenant en compte les quatre domaines (symptômes, réveil la nuit, traitement d'urgence, limitation dans les activités quotidiennes) définis selon les critères GINA. Depuis 2014, les recommandations GINA sont très proches de l'évaluation proposée par le questionnaire de l'ACT pour évaluer le contrôle de l'asthme. Tous deux prennent en compte les symptômes dans les quatre dernières semaines avant l'évaluation. L'ACT a été validé en plusieurs langues, ce qui est un atout pour comparer les résultats d'études épidémiologiques au niveau international [37,42].

Malgré l'importance de maintenir un bon contrôle de l'asthme pour améliorer la qualité de vie et réduire l'impact économique de l'asthme, plus de la moitié des adultes asthmatiques auraient un asthme non contrôlé [6–9]. En effet, dans une étude européenne publiée en 2016 [6], portant sur des adultes asthmatiques, 56,5% avaient un asthme partiellement contrôlé ou non contrôlé, et les plus hauts taux d'asthme mal contrôlé étaient observés en Hongrie, aux Pays-Bas et en France. Dans une étude antérieure également européenne, en 2010, 53,5% des patients asthmatiques avaient un mauvais contrôle de l'asthme [7].

### **Problème de santé publique**

L'asthme est une des maladies chroniques les plus communes dans le monde [43,44]. En 2015, il a été estimé qu'environ 273 millions de personnes souffrent d'asthme à l'échelle mondiale [45], bien que ce chiffre puisse être sous-estimé du fait d'un sous-diagnostic de l'asthme [43,44]. La prévalence de l'asthme de l'adulte a été estimée entre 6 et 7% en France, en 2006 et à 7,4% en 2012 [2,46,47]. L'asthme est une maladie qui engendre un fort absentéisme à l'école et au travail, ainsi que des hospitalisations fréquentes [43]. En 2007, en France, 54 130 séjours à l'hôpital pour asthme ont été dénombrés [47]. Les coûts liés à la maladie sont généralement classés en coûts directs, indirects et intangibles [43,44]. Les coûts directs comprennent la prise en charge de l'asthme (hospitalisations, médicaments, etc.), les examens ou traitements complémentaires (test de la fonction pulmonaire, etc.) et d'autres coûts tels que l'aide à domicile ou encore les transports [43,44]. Les coûts indirects comprennent les pertes liées à l'absentéisme au travail et la mortalité précoce [43,44]. Les coûts intangibles sont ceux liés aux pertes non quantifiables, telles que la diminution de la qualité de vie, la limitation de l'activité physique ou les changements de métiers [43,44]. Dans une étude européenne, chez les adultes, le coût total pour l'asthme a été évalué à environ 1 600 euros par an par patient, et les coûts indirects représentaient la part la plus élevée [43]. Le nombre total de décès par asthme, en 2015, à travers le monde a été estimé à environ 400 000, avec une grande variation entre les continents, les régions, les groupes d'âge et les groupes économiques [1]. En France, en 2006, 1 038 décès par asthme ont été dénombrés [47]. Une évaluation effectuée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a indiqué qu'en Europe, l'asthme était responsable d'environ 0,4% de tous les décès [43].

## Étiologie de l'asthme

### *Facteurs de risque de l'asthme*

L'asthme est une maladie multifactorielle qui résulterait d'interrelations complexes entre des facteurs génétiques, comportementaux et environnementaux [3,21,55,26,48–54]. Les facteurs de risque de l'asthme pourraient être différents selon les phénotypes de l'asthme. Globalement, dans le monde, la prévalence de l'asthme a augmenté dans les soixante dernières années, même si celle-ci est actuellement stable voire en décroissance dans les pays industrialisés [21]. Cette augmentation rapide ne peut pas s'expliquer par des facteurs génétiques [21,56]. L'hypothèse avancée dans la littérature est que l'augmentation de la prévalence de l'asthme serait liée à l'évolution des comportements et à des modifications de l'environnement ces dernières décennies [21,56]. La variation géographique de la prévalence de la maladie suggère aussi l'impact de facteurs de risque environnementaux dans l'asthme [21,56]. Comme vu précédemment, l'asthme de l'adulte et l'asthme de l'enfant diffèrent. Comme ces travaux de thèse portent sur l'asthme de l'adulte, le descriptif de l'état des connaissances sur les facteurs de risque de l'asthme ne portera que sur ceux de l'adulte.

Une différence de survenue de l'asthme selon le sexe a largement été décrite dans la littérature. Pendant l'enfance, les garçons sont plus à risque de développer un asthme que les filles et cette tendance s'inverse à la puberté [48,53,57]. Ainsi, à l'âge adulte, l'asthme est plus souvent présent chez la femme [48,50,51,57,58]. Ces différences sont probablement dues à un effet de facteurs biologiques ou génétiques d'une part, et à des différences selon le genre dans les facteurs de risque environnementaux et comportementaux d'autre part. Cependant, les causes exactes restent mal connues [57,59].

Des facteurs de risque nutritionnels tels que l'obésité et l'alimentation ont été également décrits. Il est connu que l'obésité est un facteur de risque de l'asthme survenant à l'âge adulte [49–53,60]. Les résultats des études sur l'impact de l'alimentation ou les nutriments sur l'asthme à l'âge adulte sont bien documentés mais l'effet de certains nutriments reste discuté comme pour la vitamine E ou encore les acides gras insaturés [61,62]. L'association entre la prise de fruits et légumes et le risque d'asthme ou de sifflements chez l'adulte suggère un effet protecteur des fruits et légumes, avec une diminution du risque de mauvaise santé respiratoire [61]. Dans une étude française, il a été suggéré une association positive entre une consommation de charcuterie supérieure ou égale à quatre portions par semaine et l'aggravation de symptômes d'asthme [63]. La diminution dans la consommation d'antioxydants, l'augmentation du rapport alimentaire des acides gras polyinsaturés n-6:n-3 (consommation plus élevée d'oméga 6) et une déficience en vitamine D pourraient en partie expliquer l'augmentation de la prévalence de l'asthme ces dernières années [3].

Pour le tabac, il n'y a pas de consensus sur le lien entre l'exposition au tabac et l'incidence de l'asthme chez l'adulte [64]. Certaines études ont suggéré que l'exposition passive et active à la

fumée de tabac serait un facteur de risque de l'asthme survenu à l'âge adulte [49–52,64]. La majorité des études sur le lien entre l'exposition à la fumée de tabac et l'asthme sont des études transversales, ce qui rend difficile les conclusions [64].

Les facteurs de risque psychosociaux incluent par exemple le stress et la dépression. Les études actuelles suggèrent une association entre le stress, la dépression ou un événement traumatique survenu pendant l'enfance et la survenue de l'asthme à l'âge adulte [51,52]. Les troubles dépressifs seraient plus fréquents chez les asthmatiques par rapport à la population générale [51]. En ce qui concerne les facteurs de risque sociaux, un faible niveau socio-économique ou un faible revenu sembleraient jouer un rôle dans la survenue de l'asthme de l'adulte [2,49,50,65,66]. Dans une étude française, les catégories sociales les plus défavorisées (chômeurs, non diplômés, bénéficiaires de la couverture maladie universelle et ménages ayant un revenu inférieur à 2 000 euros par unité de consommation) avaient plus de risques d'avoir un asthme [2]. Dans une revue de la littérature récente [65], il a été suggéré que l'asthme serait associé à un niveau socio-économique bas alors que les maladies allergiques (eczéma, rhinite allergique, etc.) seraient associées à un niveau socio-économique élevé.

Plusieurs facteurs de risque environnementaux ont été identifiés comme pouvant exacerber ou engendrer un asthme.

L'exposition à la pollution de l'air extérieur pourrait être un facteur de risque de l'asthme incident chez l'adulte mais les études actuelles ne permettent pas de conclure [52,67–69]. Il est connu que l'exposition à court terme à de fortes concentrations de polluants de l'air extérieur contribue par exemple à des visites aux urgences, à une augmentation dans la prise de médicament ou des symptômes d'asthme [3]. En ce qui concerne les effets d'une exposition chronique, les études sont moins nombreuses chez l'adulte que chez les enfants. Certaines études ont suggéré une association entre l'exposition à la pollution de l'air sur le long terme et l'asthme incident à l'âge adulte [3,68].

Par ailleurs, l'environnement domestique peut augmenter le risque de survenue d'asthme chez l'adulte [50]. L'exposition domestique aux produits de nettoyage notamment sous forme de spray est un facteur de risque de l'asthme chez l'adulte, particulièrement chez les femmes [3,50,70–73]. Les expositions domestiques incluent également l'exposition à divers allergènes, par exemple l'exposition à des moisissures est associée avec des symptômes d'asthme [49]. Cependant, peu d'études existent sur l'association entre l'exposition aux moisissures et la survenue d'asthme chez l'adulte en population générale et ces études ne permettent pas de conclure par manque de résultats significatifs [74].

L'asthme de l'adulte peut également être en lien avec les expositions professionnelles comme cela sera détaillé par la suite dans la thèse.

## Facteurs de risque du contrôle de l'asthme

Les principaux facteurs de risque du contrôle de l'asthme identifiés dans la littérature chez l'adulte sont présentés dans le Tableau 3 [6,10,75].

**Tableau 3.** Facteurs de risque du contrôle de l'asthme et niveau de preuve dans la littérature

Facteurs de risque	Niveau de preuve
Age	++
Sexe	++
Obésité	++
Tabac	+
Alimentation	+
Sensibilisation allergique	++
Niveau socio-économique ou niveau d'études	+
Facteurs psychosociaux (dépression, stress)	+
Asthmogènes	+
Produits de nettoyage	+
Environnement intérieur, aéro-allergènes (chats, chiens, blattes, acariens, moisissures)	+
Pollution atmosphérique	+

++ : association établie ; + : association probable – niveau de preuve évalué selon les revues de littérature sur le sujet [6,10,75].

Un âge élevé serait associé à un moins bon contrôle de l'asthme [10,41,75,76]. D'après plusieurs études, les femmes auraient un risque plus élevé d'avoir un asthme mal contrôlé [6,41,75,77]. Par ailleurs, l'obésité, la consommation de tabac et un statut socio-économique bas seraient également associés à un moins bon contrôle de l'asthme [6,8–10,41,75]. La pollution de l'air serait associée à un mauvais contrôle de l'asthme [68] alors qu'une alimentation saine serait un facteur protecteur et associée à un meilleur contrôle de la maladie [78]. Néanmoins, peu d'études portent sur les facteurs de risque comportementaux ou environnementaux du contrôle de l'asthme, car cette notion est récente, et il est difficile de conclure.

## 2.2. Expositions professionnelles

### Expositions professionnelles

Le lieu de travail est un endroit dans lequel la population active passe environ 1/3 de son temps par jour, selon un rapport du parlement européen [79]. Dans l'Union européenne, selon les données de l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) le taux d'activité serait d'environ 74% parmi les personnes en âge de travailler (15-64 ans) [80].

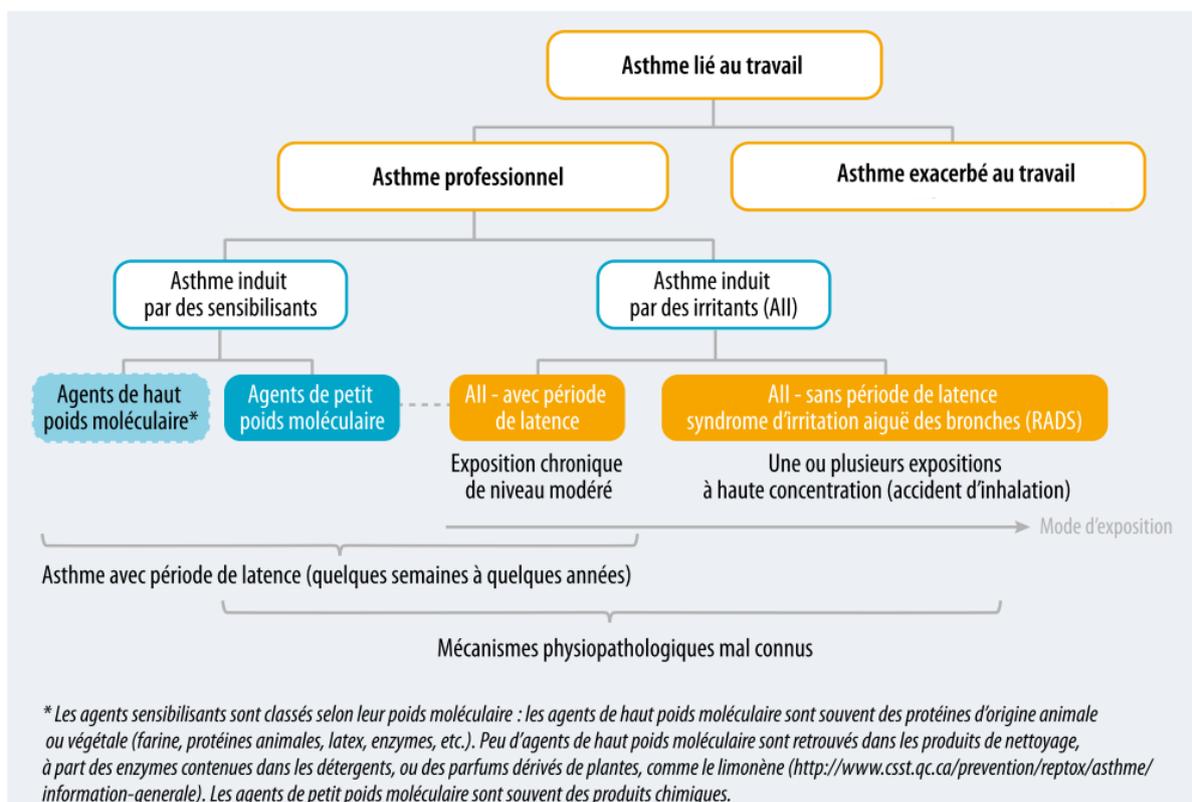
Les expositions professionnelles sont des expositions à des agents potentiellement nocifs pour la santé, qui ont lieu dans le cadre du travail. Ces agents peuvent être de nature chimique, biologique ou encore physique. Les modes d'expositions professionnelles à ces agents peuvent être l'inhalation, la voie cutanée et l'ingestion. D'après l'OMS, parmi les 2,9 milliards de travailleurs

dans le monde, une grande proportion serait exposée au travail à des agents à risque pour la santé, tels que le bruit, les particules dans l'air ou encore les produits de nettoyage et les désinfectants [81].

## Expositions professionnelles et asthme

L'asthme professionnel est la maladie respiratoire professionnelle la plus commune dans les pays industrialisés. Entre 15 et 25% de l'asthme de l'adulte serait attribuable aux expositions professionnelles [11,82–86]. L'asthme professionnel a par ailleurs été décrit comme un phénotype particulier de l'asthme de l'adulte [13]. Chaque année, de nouveaux agents pouvant causer un asthme apparaissent ou sont identifiés par les experts. De nos jours, le nombre d'asthmo-gènes (facteurs de risque connus de l'asthme) professionnel a été estimé à environ 500, alors qu'il n'était que d'environ 150 en 2000 [15,87]. Néanmoins, 50 à 90% des cas d'asthme professionnel déclarés seraient induits par une exposition à quelques agents de haut poids moléculaire (HMW) comme la farine, le latex, les protéines animales et les enzymes ou de petit poids moléculaire (LMW) comme les isocyanates, sels de persulfates, aldéhydes, poussières de bois ou métaux [12].

L'asthme lié au travail regroupe l'asthme professionnel, c'est-à-dire un asthme induit par une exposition à un agent spécifiquement utilisé sur le lieu de travail ; et l'asthme exacerbé par le travail qui réfère à un asthme préexistant et aggravé par les conditions de travail [11,12,15,88] (Figure 2).



Adapté de Le Moual N et Dumas O, la lettre du pneumologue, 2016 [73]

**Figure 2.** Classification de l'asthme lié au travail et mécanismes physiopathologiques impliqués

L'asthme professionnel peut être causé par des agents sensibilisants rencontrés sur le lieu de travail [11]. Un agent sensibilisant est un agent qui induit un asthme *via* un mécanisme associé à une réponse immunitaire spécifique avec une période de latence variable (de quelques semaines à quelques années) [11]. Les agents sensibilisants professionnels sont classés selon leurs poids moléculaires. Les agents de haut poids moléculaire (>1000 kilodalton (kDa), exemple : enzymes, protéines animales, farine, etc.) peuvent causer une production d'anticorps IgE spécifiques et une réponse allergique [11,89] (Tableau 4). Les agents sensibilisants peuvent aussi être des agents de petit poids moléculaire (<1000 kDa, exemple : diisocyanate, etc.) [11,89]. Par ailleurs, les agents de petit poids moléculaire sont souvent des produits chimiques (irritants ou sensibilisants) [73]. Pour la plupart des agents de petit poids moléculaire, le mécanisme par lequel ils induisent un asthme est peu connu [11]. L'asthme professionnel peut également être induit par des agents irritants pour les voies aériennes [11]. L'asthme induit par les irritants est classiquement décrit comme apparaissant après une exposition à de fortes concentrations à un ou plusieurs agents irritants (accident d'inhalation) sans période de latence [88,90], par exemple lors d'un mélange de produits comme l'eau de javel et l'ammoniac [91]. Cependant, des études épidémiologiques récentes suggèrent qu'une exposition professionnelle chronique à des agents irritants à des concentrations faibles à modérées peut aussi induire un asthme [11,12,15].

Des agents considérés comme irritants tels que les produits chimiques, les fumées de gaz d'échappement, les fumées ou gaz irritants, la fumée de tabac environnementale ou encore les pesticides ont été décrits comme des asthmogènes [15]. Les composants des produits de nettoyage sont souvent décrits comme des agents irritants pouvant induire un asthme [15,92,93].

Certains agents considérés comme des irritants peuvent aussi avoir des propriétés sensibilisantes et inversement des agents considérés sensibilisants peuvent avoir des propriétés irritantes [15]. Par exemple, selon le niveau d'exposition, les diisocyanates peuvent agir comme des sensibilisants (concentration d'exposition faible) ou comme des irritants (concentration d'exposition élevée) [15].

Par ailleurs, les produits de nettoyage peuvent être irritants et sensibilisants [90,94]. Les parfums contenus dans les produits de nettoyage sont considérés sensibilisants et l'eau de javel est considérée comme irritante [90].

**Tableau 4.** Agents communs en cause dans l'asthme professionnel induit par des sensibilisants

<b>Agents</b>	<b>Travailleurs à risque d'exposition à ces agents</b>
<i>Agents de haut poids moléculaire</i>	
Allergènes d'origine animale	Agriculteurs, individus travaillant avec des animaux de laboratoire, vétérinaires
Plantes	Travailleurs de production sous serre, fermiers
Produits végétaux (ex. : latex)	Utilisateurs de gants en latex, fabricants de gants ou d'autres produits à base de latex
Céréales et graines	Agriculteurs, travailleurs de l'industrie céréalière, boulangers
Autres aliments (ex. : lait ou œufs en poudre)	Travailleurs de l'industrie alimentaire, cuisiniers
Champignons, moisissures	Employés de bureau, employés de laboratoire, boulangers
Enzymes	Employés de laboratoire, travailleurs du milieu pharmaceutique, boulangers
Insectes	Fermiers, travailleurs de production sous serre
Poissions et crustacés	Travailleurs en contact avec harengs ou crabes
Gommes naturelles	Imprimeurs, dont fabricants de tapis
<i>Agents de petit poids moléculaire</i>	
Diisocyanates (ex. : diisocyanate de toluène, diisocyanate d'hexaméthylène, diisocyanate de diphenylméthylène)	Fabricant de mousse de polyuréthane rigide ou flexible, installateurs de mousse d'isolation en polyuréthane, peintres au pistolet à peinture polyuréthane, travailleurs dans les fonderies avec des adhésifs ou des moules en uréthane
Anhydride d'acide (ex. : anhydride phtalique, anhydride maléique et anhydride trimellitique)	Fabricants de résines époxy pour l'industrie du plastique
Monomères acryliques	Travailleurs de l'industrie chimique, de la dentisterie, esthéticiens chargés de la pose d'ongles artificiels
Poussières de bois (ex. : provenant du bois de cèdre rouge ou des bois exotiques)*	Charpentiers, travailleurs de scieries, travailleurs en milieu forestier
Sels complexes de platine	Travailleurs des raffineries, bijoutiers
Autres sels métalliques (ex. : nickel-chrome)	Travailleurs en revêtement métalliques, soudeurs d'acier inoxydable
Biocides (ex. : glutaraldéhyde et chlorhexidine)	Personnel de soins
Résines phénol-formaldéhydes	Fabricants de produits à base de bois, travailleurs de fonderies
Persulfates et henné	Coiffeurs
Médicaments (ex. : antibiotiques)	Travailleurs dans l'industrie pharmaceutique, pharmaciens
Amines aliphatiques (ex. : éthylène-diamine et éthanol-amines)	Vernisseurs, soudeurs, peintres au pistolet, personnel de ménage

\* Les poussières de bois peuvent contenir des agents de petit poids moléculaire tels que l'acide phtalique présent dans la poudre de bois de cèdre rouge, mais peuvent également favoriser la production d'anticorps IgE spécifiques aux composants de haut poids moléculaire (exemple : bois d'abachi, d'olivier, de pin, de chengal, de cedrorana et de cabreuva).

Le Moual N et Siroux V, la lettre du pneumologue, 2014 [16]

Depuis les années 1970, les expositions professionnelles sont reconnues comme un facteur de risque de l'asthme [3]. Des associations entre divers métiers tels que les coiffeurs, les boulangers, les agents d'entretien ou les personnels hospitaliers et l'asthme ont été décrites [50,67]. Des associations entre différents agents tels que les produits de nettoyage ou les pesticides et l'asthme ont également été mises en avant [3,50,52,95].

Dans une étude européenne (ECRHS) regroupant 12 pays, il a été mis en avant un risque plus élevé d'asthme pour les éleveurs, les peintres, les ouvriers de l'industrie plastique, les agents d'entretien, les peintres au pistolet et les travailleurs agricoles [96]. Dans cette même étude, des associations entre l'exposition professionnelle élevée aux poussières biologiques et minérales, ainsi qu'aux gaz et fumées, et l'asthme ont été suggérées [96]. Quelques années plus tard, l'étude des données d'ECRHS II, a suggéré un risque plus élevé d'asthme incident suite à l'exposition professionnelle aux agents de haut et petit poids moléculaire et plus spécifiquement aux produits de nettoyage [84]. Par ailleurs, un risque plus élevé d'asthme incident était observé pour les infirmières [84]. Dans l'étude française EGEA, des associations entre l'exposition professionnelle à des agents de petit et de haut poids moléculaire et à des environnements mixtes (agriculture, textile, fluide pour le travail des métaux, accidents d'inhalation) et un asthme de l'adulte sévère ont été observées [97]. Plus spécifiquement, des associations entre l'exposition aux produits de nettoyage industriel et à des produits chimiques très réactifs et l'asthme de l'adulte sévère ont été observées [97]. Dans une étude anglaise, 18 métiers (exemple : cuisiniers, serveurs, personnels de soins à domicile, coiffeurs, travailleurs sociaux, ouvriers du bâtiment, agents d'entretien à domicile ou dans les bureaux, etc.) étaient associés avec l'asthme incident à l'âge adulte [98]. Des associations entre l'exposition à des agents de petit et de haut poids moléculaire et à des environnements mixtes et l'asthme incident à l'âge adulte ont aussi été suggérées [98]. En particulier, les expositions professionnelles à la farine, les enzymes, les produits de nettoyage, les métaux et fumées de métaux et émises lors de la production de textile étaient associés avec l'asthme incident à l'âge adulte [98].

D'après des données de surveillance de l'asthme professionnel en France entre 1996 et 1999, la farine, les isocyanates, le latex, les aldéhydes et les sels de persulfate étaient les cinq agents les plus fréquemment suspectés dans l'asthme professionnel [99]. En France, les cas incidents d'asthme professionnel étaient le plus fréquemment observés chez les boulangers/pâtisseries et les personnels de soins [99]. Les métiers de personnels de soins, de coiffeurs et d'agents d'entretien étaient les plus fréquents chez les femmes ayant un asthme professionnel [99]. Entre 2002 et 2007, en France, les données du réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) ont montré une diminution significative de l'exposition aux agents organiques et aux produits chimiques chez les sujets asthmatiques sauf pour les produits cosmétiques et les produits de nettoyage où une stabilité de l'exposition était observée [100].

## **Expositions professionnelles et contrôle de l'asthme**

Peu d'études épidémiologiques existent concernant le rôle des expositions professionnelles dans le contrôle de l'asthme. Dans une étude européenne, il a été suggéré un effet délétère des expositions professionnelles à des asthmogènes sur le contrôle de l'asthme [14]. À partir des données en population générale d'ECRHS II, les auteurs ont étudié l'association entre les expositions professionnelles et le contrôle de l'asthme parmi 7 077 adultes. Les expositions professionnelles à 22 agents dans les 12 derniers mois et les 10 dernières années ont été étudiées. Des associations ont été suggérées entre les expositions professionnelles dans les 12 derniers mois aux agents de haut (Odds Ratio (OR) [95% IC] : 1,7 [1,0–2,8]) et de petit (OR [95% IC] : 1,6 [1,0–2,7]) poids moléculaire et l'asthme non contrôlé. Pour les expositions à plus long terme (dans les 10 dernières années), des associations plus fortes ont été observées (OR [95% IC] : 1,9 [1,3–2,9] ; 1,8 [1,2–2,7] pour les agents de haut et petit poids moléculaire, respectivement) [14]. Dans une population restreinte auprès de 126 adultes roumains âgés de 65 ans et plus les expositions professionnelles étaient associées à un asthme non contrôlé (OR [95% IC] : 2,2 [1,3–4,5]) [101]. Une étude finlandaise a estimé les associations entre les expositions professionnelles et le contrôle, l'exacerbation et la sévérité de l'asthme chez 1 001 militaires asthmatiques (n=393) et non-asthmatiques (n=608) âgés de 39 à 44 ans [102]. Il y avait deux groupes d'asthmatiques, un premier groupe d'hommes qui souffraient d'un asthme léger à modéré (n=232) lorsqu'ils étaient plus jeunes et un second groupe d'hommes ayant eu un asthme sévère (n=161) quand ils étaient plus jeunes [102]. Aucune association significative n'a été mise en évidence entre les expositions professionnelles aux poussières/agents chimiques/gaz/fumées et un asthme mal contrôlé dans les deux groupes [102].

## **Produits de nettoyage et désinfectants**

Les produits de nettoyage et les désinfectants font partie de notre environnement quotidien [103], ils sont utilisés aussi bien à domicile qu'au travail à des fréquences et intensités variables [16,70,71,92,93,104–106]. Les produits de nettoyage sont composés d'un mélange complexe de différents agents chimiques potentiellement à risque pour la santé [103]. Un grand nombre de personnes sont exposées à ces substances chimiques dans le monde. Dans un rapport annuel de l'association américaine des centres antipoison [107], l'exposition aux produits de nettoyage faisait partie des cinq classes de substances les plus déclarées pour les accidents d'utilisation par les adultes aux centres antipoison aux États-Unis. Dans le cadre professionnel, ces produits sont utilisés dans de nombreux secteurs pour le nettoyage et la désinfection de diverses surfaces afin de respecter des normes d'hygiène (réduire la poussière, prévenir la dégradation des surfaces ou encore prévenir des risques d'infection) [94,108]. Une grande proportion de professionnels est exposée aux produits de nettoyage, comme les gardiens, les agents d'entretien ou le personnel

hospitalier [94,109,110]. Les femmes sont particulièrement exposées notamment dans le secteur hospitalier et chez les agents d'entretien [17,94,108,111,112].

Le nettoyage d'une surface constitue l'ensemble des opérations permettant d'assurer un niveau de propreté, d'aspect, de confort et d'hygiène et faisant appel, dans des proportions variables, aux facteurs combinés suivants : une action chimique, une action mécanique, la température et le temps d'action [108,113].

Un détergent est un produit dont la composition est spécialement étudiée pour le nettoyage, il permet l'élimination des salissures qui sont détachées de leur substrat et mises en solution ou en dispersion [108]. Un détergent comprend des composants essentiels, des agents de surfaces, et généralement des composants complémentaires comme des adjuvants [108].

Les désinfectants font partie de la famille des biocides. Le but d'un biocide est de détruire, repousser ou rendre inoffensifs des organismes nuisibles [114,115]. Un désinfectant est une substance contenant au moins un principe actif doté de propriétés antimicrobiennes, c'est-à-dire permettant la destruction ou l'inactivation de micro-organismes au niveau des surfaces inertes et des tissus vivants (mains et peau saine ; pour la peau lésée et les muqueuses ce sont des antiseptiques qui sont utilisés, et la plupart des antiseptiques sont classés dans la catégorie des médicaments) [94,108,113]. Ces produits doivent satisfaire aux normes de base de bactéricide et peuvent, en outre, présenter des caractéristiques supplémentaires : fongicides, virucides, myco-bactéricides ou sporicides. Selon ces caractéristiques, un désinfectant peut être de haut niveau, de niveau intermédiaire ou de bas niveau de désinfection [113,116]. Une désinfection de haut niveau a généralement des propriétés bactéricides, fongicides, virucides, myco-bactéricides mais aussi sporicide [113,116]. Une désinfection de niveau intermédiaire possède généralement des propriétés bactéricides, fongicides, virucides et myco-bactéricides [113,116]. Une désinfection de bas niveau permet généralement la destruction de bactéries [113,116]. Les principales familles chimiques composant les désinfectants sont : les oxydants, les halogénés, les alcools, les composés d'ammoniums quaternaires (quats), les amines, les biguanides, les phénols et les aldéhydes [113]. Quelques exemples d'usage de ces familles chimiques sont présentés dans le Tableau 5 [94,113,117,118].

Certains des produits de nettoyage sont utilisés exclusivement pour le nettoyage, d'autres pour la désinfection et parfois un même produit a des propriétés nettoyantes et désinfectantes [116]. Une étape préliminaire de nettoyage assure une meilleure efficacité de l'étape de désinfection [116].

**Tableau 5.** Description, exemple de substances et exemples d'usage des principales familles chimiques composant les désinfectants

Familles chimiques	Exemple de substance	Exemple d'usage pour la désinfection
Alcools	éthanol isopropanol	désinfection surfaces, mains
Dérivés phénoliques	phénols	désinfection sols, surfaces, pré-désinfection des instruments médicaux
Aldéhydes	glutaraldéhyde orthophtalaldéhyde	désinfection surfaces, équipements médicaux, dispositifs médicaux
Halogénés (produits chlorés)	eau de javel chloramines	désinfection sols, surfaces, générateurs hémodialyse
Oxydants	acide peracétique  peroxyde d'hydrogène	désinfection dispositifs médicaux  désinfection circuits de dialyse, matériel en chirurgie dentaire
Quats	chlorure de benzalkonium	désinfection sols, surfaces, mobiliers, pré-désinfection du matériel et des instruments médicaux, détartrant
Biguanides	chlorhexidine	peau saine

Les produits de nettoyage et les désinfectants peuvent contenir des substances ayant des propriétés considérées potentiellement irritantes pour la peau ou pour les voies respiratoires, comme l'eau de javel, l'ammoniac, l'acide hydrochlorique ou les éthanolamines [17,90,94,116] ; ou avoir des propriétés considérées sensibilisantes comme potentiellement les parfums [90,94,119].

### **Exposition professionnelle aux produits de nettoyage/désinfectants et santé**

Le potentiel rôle délétère des substances chimiques contenues dans les produits de nettoyage et de désinfection a été étudié pour diverses pathologies telles que l'infertilité, les maladies de la peau, les cancers et les maladies respiratoires [103]. Dans une revue de 2012 [120] traitant de données humaines et animales, 20 substances chimiques ont été identifiées comme une source potentielle d'une insuffisance ovarienne précoce, qui est une cause d'infertilité. Plus particulièrement, l'utilisation de produits désinfectants à haut niveau sans équipement de protection serait associée à une diminution de la fécondité, d'après une étude dans une cohorte d'infirmières américaines et canadiennes [121]. L'exposition professionnelle à des substances chimiques peut également engendrer des affections de la peau comme des dermatites ou de l'eczéma [122]. Dans une étude en population générale, les produits de nettoyage utilisés dans un environnement professionnel faisaient partie des prédicteurs les plus importants d'affection de la peau [123]. Le personnel hospitalier soumis à des règles strictes d'hygiène des mains afin d'éviter les infections nosocomiales est particulièrement sujet aux affections de la peau [124–126]. Les agents d'entretien sont aussi une population à risque de présenter des dermatites [127]. Une étude a également mis en avant une association entre les activités professionnelles de nettoyage et le cancer du poumon [128]. Dans une étude européenne (ECRHS), il a été suggéré qu'une utilisation

régulière de produits de nettoyage chez les femmes, au travail ou à domicile, entraînait un déclin plus important du VEMS [129]. Plusieurs études ont décrit les effets délétères de l'exposition aux produits de nettoyage sur les maladies respiratoires et particulièrement lors d'une utilisation au travail [130,131].

### *Effet délétère sur l'asthme*

Depuis les années quatre-vingt-dix, plusieurs études épidémiologiques ont évalué l'association entre les produits de nettoyage ou les métiers pour lesquels ces produits sont utilisés, et différents phénotypes d'asthme [15,17,50,93,94,111,132–134]. Les premières études épidémiologiques ont majoritairement porté sur les métiers d'agents d'entretien, puis sur les personnels de soins. Au début des années quatre-vingt-dix, le métier d'agent d'entretien a été décrit pour la première fois comme un métier à risque pour l'asthme [135]. De par les tâches de nettoyage et de désinfection qu'effectuent les agents d'entretien et les personnels de soins, ils sont fortement exposés aux produits de nettoyage. Certains produits comme le chlore et l'ammoniac ont été identifiés comme des facteurs de risque de l'asthme professionnel depuis plusieurs années [136].

À notre connaissance, sur un total de 36 études épidémiologiques, 21 études ont mis en avant une association entre les métiers de nettoyage et l'asthme (Tableau 6), 8 entre des tâches de nettoyage/désinfection et l'asthme (Tableau 7), 20 entre l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage et l'asthme (Tableau 8), et 10 entre l'exposition à des produits spécifiques et l'asthme (Tableau 9). Les substances spécifiques à risque pour l'asthme recensées dans ces articles étaient les quats, l'ammoniac, les chloramines et l'eau de javel. L'exposition à l'eau de javel, l'ammoniac, le glutaraldéhyde/orthophtaldéhyde et l'acide hypochlorique étaient des substances recensées à risque pour des symptômes d'asthme.

Des études de cas ont également décrit des cas d'asthme suite à une exposition professionnelle à des substances spécifiques telles que l'hexachlorophène (désinfectant) [137], le chlorure de lauryl diméthyl benzyl ammonium (agent de nettoyage du sol) [138], les éthanolamines (utilisés comme inhibiteur de corrosion pour les détergents, savons, etc.) [139], le glutaraldéhyde (désinfectant) [140], la chloramine T (désinfectant), les quats (antiseptique, désinfectant, détergent, etc.) [141], la chlorhexidine (antiseptique) [142] ou encore l'orthophtaldéhyde (désinfectant) [143].

À partir de données de surveillance française du RNV3P, de 2001 à 2009, il a été mis en avant une augmentation de l'incidence de l'asthme professionnel pour l'exposition aux quats [144]. En prenant en compte les types de métiers, une augmentation de l'incidence de l'asthme professionnel était observée notamment pour les personnels de soins exposés aux quats [144].

Les études recensées portant sur le lien entre l'exposition à des agents spécifiques, aux produits de nettoyage/désinfection, aux tâches de nettoyage/désinfection ou aux métiers de nettoyage et

des phénotypes d'asthme étaient majoritairement des études transversales (Tableaux 6 à 9). Globalement, les études épidémiologiques ont montré une relation entre l'exposition à des produits, tâches de nettoyage, métiers liés au nettoyage et des phénotypes d'asthme (Tableaux 6 à 9). Au final, il y a une quarantaine d'études qui traitent du lien entre les expositions professionnelles aux produits de nettoyage et l'asthme mais encore peu d'études existent sur l'impact des expositions professionnelles à des produits spécifiques (Tableaux 8 et 9). Des connaissances sur les produits spécifiques à risque pour l'asthme sont cependant essentielles afin de mettre en place des mesures de prévention adaptées [87].

#### *Effet délétère sur le contrôle de l'asthme*

Très peu d'études épidémiologiques portent sur le rôle des expositions professionnelles aux produits de nettoyage dans le contrôle de l'asthme [145]. Une étude européenne portant sur 7 077 participants a montré une association entre les expositions professionnelles aux produits de nettoyage dans les 12 derniers mois et l'asthme non contrôlé (OR [95% IC] : 2,0 [1,1-3,6]) [14]. Pour des expositions à plus long terme, dans les 10 dernières années, une association plus forte était observée (OR [95% IC] : 2,3 [1,4-3,6]) [14]. Dans une étude française (EGEA) comprenant 391 femmes, une association non significative était suggérée entre l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage et un asthme mal contrôlé (OR [95% IC] : 2,2 [0,9-5,5]) [92]. Dans ces études, l'exposition aux produits de nettoyage était estimée à partir d'une matrice emplois-expositions (MEE) spécifique de l'asthme [146] et faisait référence à des produits de nettoyage utilisés en milieu industriel. Dans ces deux études (ECRHS et EGEA) les ORs étaient très similaires (OR>2).

**Tableau 6.** Études épidémiologiques portant sur le lien entre les métiers de nettoyage/désinfection et l'asthme

Auteur, année [référence]	Population d'étude	Évènement d'intérêt	Résultats
Ng, 1994 [135]	Singapour Étude cas-témoins, n=2 368	Asthme	Association entre l'asthme et les métiers d'agent d'entretien et balayeur.
Kogevinas, 1999 [96]	Europe Étude cas-témoins, n=15 637	Asthme (hyperréactivité bronchique + symptômes d'asthme ou médicaments)	Risque accru d'asthme pour plusieurs professions dont les agents d'entretien.
Nielsen, 1999 [147]	Danemark, 1989-1991 Étude de cohorte, n=1 011 Femmes agents d'entretien	Symptômes d'asthme	Risque accru (non significatif) de développer des symptômes respiratoires pour les agents d'entretien actuels.
Zock, 2001 [148]	Espagne, 1998 Étude transversale, n=67 Agents d'entretien à domicile	Asthme (symptômes d'asthme ou médicaments)	Risque élevé d'asthme pour les agents d'entretien à domicile.
Karjalainen, 2002 [149]	Finlande, 1986-1998 Étude de cohorte, n=7 649 Femmes agents d'entretien et employés de bureau	Asthme incident	Risque plus élevé d'asthme incident chez les agents d'entretien et notamment ceux dans le secteur de la santé.
Zock, 2002 [150]	Europe, 1991-1995 Étude transversale, n=6 301 Agents d'entretien, travailleurs exposés au HMW ou au LMW, employés de bureau	Asthme actuel Symptômes respiratoires Hyperréactivité bronchique Atopie	Risque plus élevé d'asthme actuel chez les agents d'entretien et les travailleurs exposés au LMW par rapport aux employés de bureau. Parmi les sujets avec un asthme actuel, les agents d'entretien étaient moins souvent atopiques que les employés de bureau.
Arif, 2003 [151]	États-Unis, 1988-1994 Étude transversale, n=6 551	Asthme lié au travail Sifflements liés au travail	Risque accru d'asthme lié au travail pour des agents d'entretien. Risque accru de sifflements liés au travail pour les agents d'entretien.
Medina-Ramon, 2003 [152]	Espagne, 2000-2001 Étude transversale, n=4 521 Femmes agents d'entretien	Asthme actuel Asthme débutant à l'âge adulte Symptômes respiratoires liés au travail	Risque accru d'asthme actuel chez les femmes agents d'entretien à domicile par rapport à des femmes n'ayant jamais travaillé comme agent d'entretien.
Jaakkola, 2003 [153]	Finlande, 1997-2000 Étude cas-témoins, n=1 453	Asthme incident (recrutement de nouveaux cas diagnostiqués d'asthme)	Risque accru (non significatif) d'asthme chez les femmes agents d'entretien.
Le Moual, 2004 [154]	France, 1975 Étude transversale, n=14 151	Asthme vie Asthme débutant suite à l'exercice du métier	Risque accru d'asthme chez les sujets exposés aux HMW incluant les produits de nettoyage industriels (limite de la significativité pour aide-soignant en institution). Association entre asthme survenu suite à l'exercice du métier et exposition aux HMW/LMW.
Bang, 2005 [155]	États-Unis, 2001 Étude transversale, n=20 991	Asthme actuel	Risque accru d'asthme pour le personnel hospitalier, chez les femmes.
Kogevinas, 2007 [84]	Europe, 1990-95/1998-03 Étude de cohorte, n=6 837 femmes	Asthme incident	L'apparition de l'asthme associée au métier d'infirmier. Un risque accru (non significatif) était observé pour les métiers de nettoyage et gardiennage.

Mirabelli, 2007 [156]	Europe, 1990-95/1998-03 Étude de cohorte, n=332 Personnel de santé	Asthme incident	Risque élevé d'asthme observé pour les techniciens travaillant à l'hôpital et les agents de soins personnels en institution.
Obadia, 2009 [157]	Canada Étude transversale, n=1 153 Personnel travaillant dans des écoles (90%) et hippodrome	Asthme vie Asthme débutant après le début du métier Symptômes respiratoires Symptômes d'asthme liés au travail	Risque accru de symptômes asthme chez les agents d'entretien de sexe féminin par rapport aux travailleurs n'effectuant pas de tâches de nettoyage.
Eng, 2010 [158]	Nouvelle-Zélande, 2004-06 Étude transversale, n=2903	Asthme actuel Asthme débutant à l'âge adulte	Un risque accru d'asthme actuel était observé pour les sujets ayant déjà travaillé comme agents d'entretien.
Henneberger, 2010 [159]	Europe, 1998-2003 Étude transversale, n=966 Travailleurs avec un asthme actuel	Exacerbations sévères de l'asthme	Association non significative entre exacerbations sévères de l'asthme et le métier d'infirmier.
Mc Hugh, 2010 [160]	Etats-Unis, 2001-2004 Étude transversale, n=4 585	Asthme actuel	Risque accru d'asthme pour les métiers de la santé.
Vizcaya, 2011 [161]	Espagne, 2007-2008 Étude transversale, n=917 Agents d'entretien	Asthme actuel Symptômes d'asthme	Risque plus élevé d'asthme actuel pour les agents d'entretien travaillant dans les hôpitaux.
Ghosh, 2013 [98]	Royaume-Uni, 1958 Étude de cohorte, n=7 406 Aide à domicile, agents d'entretien des bureaux/hôtels	Asthme débutant à l'âge adulte	Association entre l'asthme et 18 professions, dont 4 métiers incluant des tâches de nettoyage.
Svanes, 2015 [162]	Europe du nord, 2010-2012 Étude transversale, n=13 499	Asthme actuel Asthme débutant à l'âge adulte Symptômes respiratoires	Risque accru d'asthme actuel/asthme à l'âge adulte et de symptômes d'asthme pour les sujets ayant déjà travaillé comme agent d'entretien.
Abrahamsen, 2017 [163]	Norvège, 2013 Étude transversale, n=16 099	Asthme Symptôme d'asthme Médicaments pour l'asthme Allergies nasales	Association positive la plus forte entre symptômes respiratoires et métiers de la santé.

LMW : agents de petit poids moléculaire / HMW : agents de haut poids moléculaire

**Tableau 7.** Études épidémiologiques portant sur le lien entre les tâches de nettoyage/désinfection et l'asthme

Auteur, année [référence]	Population d'étude	Évènement d'intérêt	Résultats
Zock, 2001 [148]	Espagne, 1998 Étude transversale, n=67 agents d'entretien	Asthme (symptômes d'asthme ou médicaments)	Risque élevé d'asthme pour les agents d'entretien à domicile pour diverses tâches (laver les sols, nettoyer les toilettes, nettoyer les meubles, etc.).
Medina-Ramon, 2006 [164]	Espagne, 2001-2002 Étude de panel, n=43 Femmes agents d'entretien à domicile avec une histoire récente d'asthme et ou bronchite chronique	Symptômes des voies respiratoires	Symptômes des voies respiratoires supérieures au travail associés avec le fait de passer l'aspirateur.
Delclos, 2007 [165]	Etats-Unis, 2003-2004 Étude transversale, n=3 650 Personnel de santé (médecins généralistes, spécialisés en médecine du travail ou en pneumologie, infirmières)	Asthme débutant après le début du métier Symptômes liés à l'hyperréactivité bronchique	Association entre asthme survenu suite à l'exercice du métier et nettoyage des instruments médicaux, nettoyage des surfaces du bâtiment. Symptômes liés à l'hyperréactivité bronchique associés au nettoyage des surfaces du bâtiment et déversement accidentel de produits chimiques.
Mirabelli, 2007 [156]	Europe, 1990-95/1998-03 Étude de cohorte, n=2 813 Personnel de santé	Asthme incident	Risque élevé d'asthme observé pour les techniciens travaillant à l'hôpital et les agents de soin personnels en institution.
Arif, 2009 [166]	Etats-Unis, 2003-2004 Étude transversale, n=3 634 Personnel de santé (médecins généralistes, spécialisés en médecine du travail ou en pneumologie, infirmières)	Asthme débutant après le début du métier Symptômes d'asthme lié à une hyperréactivité bronchique	Risque d'asthme élevé pour les infirmières exposées au nettoyage/désinfection des instruments et au nettoyage/désinfection des surfaces dans le bâtiment. Symptômes d'asthme chez les infirmières associés au nettoyage/désinfection des surfaces dans le bâtiment et à l'utilisation d'adhésifs, colles et ou solvants pour les soins des patients.
Obadia, 2009 [157]	Canada Étude transversale, n=1 153 Personnel travaillant dans des écoles (90%) et hippodrome	Asthme vie Asthme débutant après le début du métier Symptômes respiratoires Symptômes d'asthme liés au travail	Associations entre les symptômes d'asthme liés au travail et le cirage/décapage des sols, nettoyage des tapis huilage des meubles, nettoyage des carreaux et nettoyage des joints chez les hommes.
Dumas, 2012 [167]	France, 2003-2007 Étude cas-témoins, n=1 355	Asthme actuel	Pas d'association entre tâches de nettoyage/désinfection et asthme actuel. Chez le personnel hospitalier, des associations ont été observées entre l'asthme et des tâches de nettoyage/désinfection.

Gonzalez, 2014 [112]	France, 2006-2007 Étude transversale, n=543 Personnel de santé (infirmière, aide-soignante, agent d'entretien, manipulateur radio, personnel administratif, physiothérapeute, médecin)	Asthme Symptômes nasaux au travail	Risque accru d'asthme lié à l'exposition aux tâches de désinfection. Association entre symptômes nasaux au travail et exposition aux tâches de désinfection et de nettoyage.
----------------------	--	---------------------------------------	---

Les tâches ont été évaluées par questionnaire dans la majorité des études. Seule Delclos *et al* (2007) ont évalué les tâches de nettoyage par une MEE spécifique de l'asthme aux personnels de soins : les produits de nettoyage ont été classés en nettoyage des instruments médicaux, nettoyage des surfaces du bâtiment et nettoyage/désinfection lié au patient.

**Tableau 8.** Études épidémiologiques portant sur le lien entre les produits de nettoyage/désinfection et l'asthme

Auteur, année [référence]	Population d'étude	Évènement d'intérêt	Expositions*	Résultats
Nielsen, 1999 [147]	Danemark, 1989-1991 Étude de cohorte, n=1 011 Femmes agents d'entretien	Symptômes d'asthme	Spray pour nettoyage (questionnaire)	L'utilisation de sprays était associée à un risque plus élevé de symptômes respiratoires.
Kennedy, 2000 [146]	France, 1991-1995 Étude cas-témoins, n=458	Asthme	Asthmogènes (MEE spécifique de l'asthme)	Association entre l'asthme et l'utilisation de produits de nettoyage industriel et globalement aux HMW.
Zock, 2001 [148]	Espagne, 1998 Étude transversale, n=67 Agents d'entretien	Asthme (symptômes d'asthme ou médicaments)	Produits de nettoyage (questionnaire)	Risque élevé d'asthme pour les agents d'entretien à domicile lié à l'utilisation de sprays, solvants, cires, produits parfumés.
Le Moual, 2004 [154]	France, 1975 Étude transversale, n=14 151	Asthme vie Asthme débutant après le début du métier	Asthmogènes (MEE spécifique de l'asthme)	Risque d'asthme chez les individus exposés aux HMW incluant les produits de nettoyage industriels (à la limite de la significativité pour aide-soignant en institution). Association entre asthme survenu suite à l'exercice du métier et exposition aux HMW/LMW.
Le Moual, 2005 [97]	France, 1991-1995 Étude cas-témoins, n=376	Asthme sévère	Asthmogènes (MEE spécifique de l'asthme)	Association entre exposition aux produits de nettoyage et asthme sévère.
Medina-Ramon, 2005 [168]	Espagne, 2000-2002 Étude cas-témoins nichée, n=195 Femmes agents d'entretien à domicile	Asthme actuel et/ou bronchite chronique	Produits de nettoyage (questionnaire)	Association entre l'utilisation de sprays dégraissants et l'asthme.
Medina-Ramon, 2006 [164]	Espagne, 2001-2002 Étude de panel, n=43 Femmes agents d'entretien à domicile avec une histoire récente d'asthme et ou bronchite chronique	Symptômes des voies respiratoires	Produits de nettoyage (questionnaire)	Symptômes des voies respiratoires inférieures au travail associés avec l'utilisation de sprays dégraissant et désodorisant.
De Fatima-Maçaira, 2007 [169]	Brésil, 2002-2003 Étude transversale, n=341 Agents d'entretien	Asthme et rhinite	Produits de nettoyage (questionnaire)	Association entre l'asthme et l'utilisation de détergent chez les femmes. Association entre l'asthme et l'utilisation de dégraissant chez les hommes.
Kogevinas, 2007 [84]	Europe, 1990-95/1998-03 Étude de cohorte, n=6 837 femmes	Asthme incident	Asthmogènes (MEE spécifique de l'asthme)	Apparition de l'asthme associée à l'utilisation d'agents HMW et LMW et produits de nettoyage.
Mirabelli, 2007 [156]	Europe, 1991/1998-1999 Étude de cohorte, n=332, personnel de santé	Asthme incident	Produits de nettoyage (questionnaire)	Utilisation de produits sous forme de spray associée non significativement à l'asthme.

Wang, 2010 [170]	Taiwan, 2006-2009 Étude cas-témoin, n=1 512	Asthme actuel atopique ou non	Asthmogènes (MEE spécifique de l'asthme)	Risque accru d'asthme non atopique lié à l'exposition aux produits de nettoyage industriels.
Vizcaya, 2011 [161]	Espagne, 2007-2008 Étude transversale, n=917 Agents d'entretien	Asthme actuel Symptômes d'asthme	Produits de nettoyage (questionnaire liste de produits)	Associations entre l'utilisation de dégraissants, de produits à usage multiple, de cire, de produits parfumés et de désodorisants et les symptômes d'asthme.
Arif, 2012 [171]	États-Unis, 2003-2004 Étude transversale, n=3 650 Personnel de santé (médecins généralistes, spécialisés en médecine du travail ou en pneumologie, infirmières)	Asthme débutant après le début du métier Asthme professionnel Asthme exacerbé par le travail Symptômes d'asthme liés au travail	Produits de nettoyage (questionnaire)	Symptômes d'asthme liés au travail associés avec l'utilisation de produits de nettoyage abrasifs, de produits pour nettoyer les toilettes et de détergents pour les tâches de nettoyage générales.
Dumas, 2012 [167]	France, 2003-2007 Étude cas-témoins, n=1 355	Asthme actuel	Asthmogènes (MEE spécifique de l'asthme, expertise pour le personnel hospitalier)	Association entre utilisation de détartrant et asthme actuel chez le personnel hospitalier femmes. Chez le personnel hospitalier, des associations ont été observées entre l'utilisation de sprays et détartrant et l'asthme (MEE+expertise).
Ghosh, 2013 [98]	Royaume-Unis, 1958 Étude de cohorte, n=7 406 Aide à domicile, agents d'entretien des bureaux/hôtels	Asthme débutant à l'âge adulte	Asthmogènes (MEE spécifique de l'asthme)	Association entre l'exposition aux produits de nettoyage et l'asthme.
Lillienberg, 2013 [172]	Europe du Nord, 1989-92/1999-01 Étude de cohorte, n=13 284	Asthme incident	Asthmogènes (N-MEE)	Risque accru de d'asthme incident pour les hommes et les femmes exposés aux agents de nettoyage.
Dumas, 2014 [92]	France, 2003-2007 Étude cas-témoins, n=391 femmes	Asthme actuel survenu à l'âge adulte Asthme sévère Symptômes d'asthme	Asthmogènes (MEE spécifique de l'asthme)	Association entre expositions professionnelles vie aux produits de nettoyage et asthme actuel. Exposition aux produits de nettoyage associée avec forme sévère d'asthme. Association entre expositions professionnelles aux produits de nettoyage et symptômes d'asthme.
Garza, 2015 [173]	États-Unis, 2011 Étude transversale, n=329 gardiens	Symptômes respiratoires (symptômes des voies respiratoires supérieures et inférieures)	Produits de nettoyage (1-questionnaire, 2-classement en produits de nettoyage verts ou traditionnels, 3-score tenant compte du nombre de produits utilisé et la durée d'utilisation, 4-score catégorisé en 3 classes)	Association entre symptômes des voies aériennes supérieures/inférieures et produits de nettoyage traditionnels.

Vizcaya, 2015 [174]	Espagne, 2008-2009 Étude de panel, n=21 femmes Agents d'entretien	Symptômes d'asthme (symptômes des voies respiratoires supérieures et inférieures)	Produits de nettoyage (questionnaire avec une liste de produits)	Association entre utilisation de nettoyeur vitres, détergent en poudre/liquide, détartrant et désodorisant et symptômes des voies supérieures. Association entre détergent liquide/dégraissants et symptômes des voies inférieures.
Abrahamsen, 2017 [163]	Norvège, 2013 Étude transversale, n=16 099	Asthme Symptôme d'asthme Médicaments pour l'asthme Allergies nasales	Asthmogènes (N-MEE)	Association positive entre agents irritants et symptômes respiratoires.

\*Méthodes décrites au chapitre 2.3 ; MEE=matrice emplois-expositions / N-MEE : MEE adapté de la MEE spécifique de l'asthme pour les pays du Nord de l'Europe

**Tableau 9.** Études épidémiologiques portant sur le lien entre les produits spécifiques de nettoyage/désinfection et l'asthme

Auteur, année [référence]	Population d'étude	Évènement d'intérêt	Expositions*	Résultats
Zock, 2001 [148]	Espagne, 1998 Étude transversale, n=67 Agents d'entretien	Asthme (symptômes d'asthme ou prise de médicaments pour asthme)	Produits de nettoyage spécifique (questionnaire spécifique standardisé ECRHS)	Risque élevé d'asthme pour les agents d'entretien à domicile exposé à l'ammoniac.
Medina-Ramon, 2005 [168]	Espagne, 2000-2002 Étude cas-témoins nichée, n=195 Femmes agents d'entretien à domicile	Asthme actuel et/ou bronchite chronique	Produits de nettoyage spécifique (questionnaire spécifique ECRHS)	Association entre l'utilisation d'eau de javel, d'ammoniac et l'asthme.
Medina-Ramon, 2006 [164]	Espagne, 2001-2002 Étude de panel, n=43 Femmes agents d'entretien à domicile avec une histoire récente d'asthme et/ou bronchite chronique	Symptômes des voies respiratoires	Journal quotidien complété sur 2 semaines	Symptômes des voies respiratoires inférieures au travail associés avec l'utilisation d'eau de javel
De Fatima-Maçaira, 2007 [169]	Brésil, 2002-2003 Étude transversale, n=341 Agents d'entretien	Asthme et rhinite	Produits de nettoyage spécifique (questionnaire spécifique ECRHS)	Association entre l'utilisation d'ammoniac et l'asthme chez les hommes.
Mirabelli, 2007 [156]	Europe, 1990-95/1998-03 Étude de cohorte, n=2 813 Personnel de santé	Asthme incident	Produits de nettoyage spécifique (questionnaire spécifique ECRHS)	Utilisation d'ammoniac et/ou d'eau de javel associée à l'asthme.
Vizcaya, 2011 [161]	Espagne, 2007-2008 Étude transversale, n=917 Agents d'entretien	Asthme actuel Symptômes d'asthme	Produits de nettoyage spécifique (questionnaire liste de produits)	Associations entre l'utilisation d'acide chlorhydrique, d'ammoniac et les symptômes d'asthme.
Arif, 2012 [171]	Etats-Unis, 2003-2004 Étude transversale, n=3 650 Personnel de santé (médecins généralistes, spécialisés en médecine du travail ou en pneumologie, infirmières)	Asthme débutant après le début du métier Asthme professionnel Asthme exacerbé par le travail Symptômes d'asthme liés au travail	Produits de nettoyage spécifique (questionnaire)	Symptômes d'asthme liés au travail associés avec l'utilisation d'eau de javel, et d'ammoniac (tâches de nettoyage générales) et de glutaraldéhyde/orthophtaldéhyde, de chloramines, et d'oxyde d'éthylène (nettoyage/désinfection des instruments). Asthme exacerbé par le travail associé avec l'utilisation d'eau de javel (nettoyage) et de formol/formaldéhyde (nettoyage/désinfection des instruments). Asthme professionnel uniquement associé à l'exposition aux chloramines pour les tâches de nettoyage/désinfection des instruments.

Dumas, 2012 [167]	France, 2003-2007 Étude cas-témoins, n=1 355	Asthme actuel	Produits de nettoyage spécifiques (questionnaire spécifique ECRHS et expertise)	Chez le personnel hospitalier, une association a été observée entre l'exposition à l'ammoniac et l'asthme.
Gonzalez, 2014 [112]	France, 2006-2007 Étude transversale, n=543 Personnel de santé (infirmière, aide-soignante, agent d'entretien, manipulateur radio, personnel administratif, physiothérapeute, médecin)	Asthme Symptômes nasaux au travail	Produits de nettoyage spécifiques (questionnaire + expertise à partir des FDS)	Risque accru d'asthme lié à l'exposition aux quats. Association entre symptômes nasaux au travail et exposition aux quats.
Vizcaya, 2015 [174]	Espagne, 2008-2009 Étude de panel, n=21 femmes Agents d'entretien	Symptômes d'asthme (symptômes des voies respiratoires supérieures et inférieures)	Produits de nettoyage spécifique (questionnaire liste de produits)	Association entre symptômes des voies supérieures et utilisation d'eau de javel. Association entre symptômes des voies inférieures et acide hydrochlorique et eau de javel.

\*Méthodes décrites au chapitre 2.3 – ECRHS : Etude Européenne sur la santé respiratoire – FDS : fiche de données de sécurité

### 2.3. Biais en épidémiologie professionnelle

Cette partie présente tout d'abord les biais en épidémiologie de façon générale, puis détaille les méthodes d'évaluation des expositions professionnelles et les biais associés ainsi que le biais du travailleur sain, qui représentent les principaux biais importants à prendre en compte en épidémiologie professionnelle.

#### Généralités sur les biais

Lors de la mise en place d'une étude épidémiologique, il peut y avoir des erreurs de mesures qui peuvent être de deux types, systématiques ou aléatoires [175,176]. Dans les études épidémiologiques, il est important d'éviter ou de minimiser ces erreurs afin d'obtenir des données les plus valides possible, et donc des résultats fiables pour l'étude de l'association entre une exposition et une maladie [177–180].

L'erreur aléatoire correspond à une déviation de la valeur observée par rapport à la vraie valeur de manière non systématique. Ce type d'erreur qui survient au hasard peut être lié aux fluctuations d'échantillonnage ou à la variabilité de la mesure [176] (par exemple, si des conditions environnementales variables dans un bâtiment affectent les mesures lors de mesures environnementales). Un biais est une erreur systématique, qui peut entraîner une erreur de l'estimation de l'association entre une exposition et une maladie. Un biais peut ainsi engendrer une sous- ou une surestimation de la force de l'association, selon le sens de cette erreur systématique [177,181,182]. Il existe différents types de biais qui peuvent intervenir lors de la mise en place, la conduite et l'analyse d'une étude épidémiologique. Les biais les plus fréquemment décrits sont les biais de sélection, les biais d'information (classement ou mesure) et les biais de confusion [177,178,183].

#### *Biais de sélection*

Un biais de sélection est une erreur due à une différence systématique des caractéristiques entre ceux qui sont inclus dans une étude et ceux qui ne le sont pas [184,185]. Cette erreur, qui découle de la sélection des participants d'une étude parmi une population source, peut engendrer une distorsion de l'estimation de l'association entre une exposition et une maladie [177,181]. Il existe différents biais de sélection, comme le biais de non-réponse, le biais de survie sélective ou encore certaines formes du biais du travailleur sain [186]. Le biais de sélection peut être maîtrisé au moment de la conception d'une étude, mais est difficilement maîtrisable au moment de l'analyse [181].

### *Biais d'information*

Un biais d'information résulte d'une différence systématique dans le recueil/la mesure de l'information, soit concernant l'exposition chez les cas et chez les témoins, soit concernant la maladie chez les exposés et les non-exposés [181,185,187]. Les erreurs de mesure pour des variables catégorielles sont appelées des erreurs de classement [181,188]. Il existe deux types d'erreur de classement, les erreurs non-différentielles et les erreurs différentielles [177,181,189]. Une erreur de classement est non-différentielle lorsque la probabilité d'erreur de classement de l'exposition/l'évènement d'intérêt n'est pas liée/lié à la maladie/l'exposition, c'est-à-dire lorsque l'erreur de classement de l'exposition/la maladie est la même chez les malades et non malades/les exposés et non exposés [177]. L'erreur de classement non-différentielle biaise généralement les mesures d'association vers la valeur nulle, c'est-à-dire dans le sens d'une absence d'association [177,183,188,189].

L'erreur de classement différentielle est un problème majeur en épidémiologie car elle biaise l'estimation de l'association dans un sens inconnu (soit vers une sous- ou une surestimation) [177,183]. Les biais de mémoire peuvent être différentiels [181], par exemple si un participant asthmatique se souvient mieux de ses expositions. Le biais d'information doit être dans la mesure du possible pris en compte lors de la conception de l'étude. En effet, la correction de ce biais est rarement possible lors de l'analyse. Pour prévenir ce biais il faut choisir des méthodes de mesure les plus fiables possible (questionnaire validé, etc.). D'autre part, il est essentiel de bien former les enquêteurs et de réaliser si possible des enquêtes à l'aveugle, c'est-à-dire sans connaissance par l'enquêteur du statut des participants, tant pour la maladie que l'exposition d'intérêt [181].

### *Biais de confusion*

Un biais de confusion est une distorsion de l'estimation de la force de l'association due à une distribution différente d'un tiers facteur (facteur de confusion) entre les groupes exposés et les non exposés ou bien entre les cas et les témoins [181]. Ce biais peut conduire à une surestimation ou sous-estimation d'une association [177,189]. Un facteur de confusion est un facteur externe qui est associé à l'exposition et à la maladie et qui n'est pas un intermédiaire entre l'exposition et la maladie [177,183]. Les méthodes pour prévenir un biais de confusion sont par exemple la randomisation, la restriction et l'appariement [175]. La randomisation (méthode principalement utilisée dans les essais cliniques) consiste à avoir des groupes témoin et expérimental similaires au début de l'étude car définis par tirage au sort, ce qui minimise les déséquilibres [175]. La confusion ne peut pas apparaître si les facteurs de confusion potentiels ne varient pas entre les groupes. De la même manière, la restriction et l'appariement sont utilisés pour rendre des groupes comparables au regard de facteurs de confusion potentiels [175]. La restriction consiste à restreindre l'étude à certaines catégories de la population (exemple : une classe d'âge) [175]. L'appariement consiste à équilibrer la distribution d'un ou de facteurs de confusion entre les

groupes d'une étude [175]. La confusion peut également être prise en compte pendant les analyses statistiques en faisant notamment des ajustements.

Les biais les plus importants en épidémiologie professionnelle sont liés à l'évaluation des expositions professionnelles et au biais du travailleur sain. Les parties qui suivent vont développer ces aspects.

## **Méthodes d'évaluation des expositions professionnelles et biais potentiels**

### *Évaluation des expositions professionnelles*

Diverses méthodes d'évaluation des expositions professionnelles existent en épidémiologie, comme la déclaration des participants, la méthode des experts, les matrices emplois-expositions ou les mesures environnementales. L'évaluation des expositions professionnelles est particulièrement complexe pour les produits de nettoyage et agents chimiques spécifiques [17,190]. En effet, les produits de nettoyage et les désinfectants sont constitués de mélanges chimiques complexes [191]. Par ailleurs, les substances chimiques sont souvent inconnues des participants d'une étude et le panel et la composition des produits disponibles sur le marché peuvent évoluer rapidement [192]. Parmi les méthodes d'évaluation utilisées actuellement, aucune n'est optimale [17,193,194]. Cette partie de la thèse décrit les principales méthodes utilisées en épidémiologie professionnelle ainsi que leurs forces et limites, notamment pour l'évaluation des expositions professionnelles aux produits de nettoyage et aux désinfectants.

### Déclaration des participants

Les questionnaires sont largement utilisés afin d'évaluer les expositions en épidémiologie professionnelle [195]. L'utilisation d'un questionnaire est une méthode permettant d'obtenir des informations de façon simple, peu coûteuse et pour un grand nombre de sujets, ce qui peut permettre d'obtenir une puissance statistique plus importante [195–197].

Les questionnaires peuvent être complétés par des enquêteurs lors d'entretiens en face à face ou par téléphone mais ils peuvent aussi être complétés directement par les participants, par exemple à leur domicile. Lors d'un entretien en face à face, le sujet interrogé peut solliciter l'enquêteur lorsqu'il ne comprend pas une question [195].

Les expositions professionnelles sont le plus souvent recueillies de façon rétrospective [195]. Les sujets peuvent ne pas se souvenir de l'ensemble de leurs expositions passées, ce qui peut engendrer une sous-déclaration de l'exposition [195]. Par ailleurs, les sujets interrogés ayant des manifestations cliniques d'une maladie pourraient plus se souvenir de leurs expositions par rapport à des sujets sains, ce qui peut entraîner un biais de classement différentiel [195,197,198]. Dans une étude, Teschke *et al* [199] ont recensé différentes études comparant la validité et la fiabilité de

la déclaration des sujets pour évaluer les expositions professionnelles par rapport à d'autres méthodes. Les résultats de ces études étaient hétérogènes, les méthodes d'évaluation par questionnaire ne donnaient pas toujours des résultats valides et fiables.

### Mesures environnementales

Cette méthode d'évaluation consiste à obtenir des données quantitatives d'une exposition par des mesures objectives. Généralement, cette méthode est considérée comme plus appropriée que les autres méthodes car elle permet d'avoir une estimation de la dose d'exposition et d'évaluer l'exposition à des agents spécifiques [200]. Cependant, les mesures quantitatives des expositions professionnelles sont coûteuses et complexes à mettre en place [196,199]. En particulier, cette méthode est très difficile à mettre en place dans les études en population générale, où il serait nécessaire de faire des mesures sur le lieu de travail de tous les participants. Ainsi, les mesures environnementales sont difficilement réalisables en dehors des cohortes professionnelles. Dans des cas particuliers, les données de mesures peuvent provenir de données de l'employeur et/ou de données gouvernementales [201]. Par ailleurs, cette méthode ne permet pas d'évaluer les expositions de façon rétrospective. Cependant, les mesures sont généralement disponibles pour les années les plus récentes, ce qui est acceptable pour l'étude de maladies dont le temps de latence est court mais pas pour celles dont le temps de latence est long, comme le cancer [200]. Enfin, certaines mesures comme des mesures de concentrations d'un agent peuvent beaucoup varier par exemple au cours d'une journée ou d'une journée à une autre [202]. Les mesures environnementales peuvent être source d'erreurs de classement liées par exemple à des techniques de mesure ou d'analyse inappropriées [201].

### Expertise

Depuis plusieurs années, l'évaluation des expositions professionnelles par des experts est considérée comme une des méthodes de référence [199,203–205]. L'expertise est réalisée par des spécialistes tels que des hygiénistes industriels qui attribuent à chaque sujet, pour chaque intitulé de métier, une exposition à une liste d'agents à partir des descriptifs du métier, des tâches effectuées et de l'environnement de travail déclaré par un sujet [206].

L'expertise a longtemps été considérée comme la méthode la plus précise pour l'évaluation des expositions de façon rétrospective [205]. Cette méthode permet de prendre en compte les différences d'exposition entre les individus exerçant le même métier et peut donc permettre de réduire les erreurs de classement ; l'expertise réalisée au niveau individuel est généralement considérée plus performante que l'estimation par la déclaration des sujets et par MEE [190,199,205,207].

Néanmoins, la méthode des experts est longue et coûteuse à mettre en place [190], ce qui limite son utilisation. L'expertise dépend également des compétences des experts. Ces derniers doivent

avoir une très bonne connaissance de l'exposition dans différents métiers et à diverses périodes [190,198]. Par ailleurs, l'expertise est dépendante des données professionnelles recueillies auprès des sujets. Avec des informations détaillées collectées par questionnaire, Mannetje *et al* [205] ont observé une bonne concordance d'estimation des expositions (exemple : présence/absence) entre différents experts ; cependant, pour certaines expositions spécifiques à des substances cancérigènes pour les poumons, telles que les poussières de chrome, une faible concordance entre les experts a été retrouvée. Pour l'expertise, il est important d'avoir des informations détaillées sur l'intitulé de métier, une description précise des tâches, les dates de début et de fin de chaque métier et les produits utilisés [190]. Par ailleurs, il est important de mettre en place l'expertise avec des règles de décision standardisées et notamment d'estimer l'exposition à l'aveugle de l'état de santé des sujets, pour éviter les biais de classement différentiels, et par type de métier pour avoir une meilleure reproductibilité [208].

### Matrices emplois-expositions

L'évaluation de l'exposition professionnelle à partir de MEE a été proposée pour la première fois dans les années quatre-vingt, afin d'évaluer les expositions professionnelles à partir des intitulés de métiers [209,210]. Auparavant, les intitulés de métiers étaient uniquement utilisés tels quels comme un substitut pour l'information sur les expositions professionnelles [196].

Une MEE est un tableau à double entrée comprenant une liste d'expositions en colonne et une liste d'intitulés de métiers ou codes de métiers en ligne [146,211–215]. Les matrices permettent d'attribuer à un individu un niveau d'exposition à un agent spécifique à partir de son intitulé/code de métier [211,215]. En effet, à partir des données issues de la population, les experts attribuent des codes de métiers à chaque sujet d'une étude. Les MEE sont généralement utilisées car elles sont peu coûteuses, faciles à utiliser et applicables à de grandes populations [213,216].

Les MEE peuvent être généralistes ou spécifiques [213,214]. Une MEE est générale lorsqu'elle couvre tous les intitulés de métier dans une classification nationale (comme la classification de l'INSEE ; <https://www.insee.fr/fr/information/2497952>) ou internationale (comme celle du Bureau International du Travail ; <http://www.ilo.org/public/french/bureau/stat/isco/index.htm>) des professions et contient un grand nombre d'agents, pour lesquels le lien avec plusieurs maladies peut être étudié ; elle est applicable en population générale [214,216]. Une MEE spécifique contient souvent un nombre limité d'agents et est souvent développée pour l'étude d'une maladie seulement ou dans une population particulière [214]. Elle peut être parfois restreinte à un type de métier [214] ou une industrie.

Les limites des MEE ont été discutées dans plusieurs articles [203,217,218]. Les MEE peuvent être mises en place à partir de données individuelles, et une fois appliquées, les caractéristiques individuelles ne sont plus prises en compte [198,219]. L'évaluation de l'exposition individuelle à

partir d'une MEE contient différentes sources d'erreurs [211]. Tout d'abord, les informations concernant le métier peuvent être non précises ou non complètes, ce qui peut induire des erreurs de classement lors de l'attribution d'un niveau d'exposition par une MEE [211]. Ensuite, les expositions et les tâches au sein d'un même code de métier peuvent varier considérablement entre les individus de par les différences de conditions et de pratique de travail (par exemple, port d'équipement de protection), ce qui n'est pas pris en compte par les MEE [190,211,213,217,220–222]. Le comportement individuel est un déterminant important de l'exposition [213]. Il peut également y avoir des erreurs lors du codage des métiers de par le manque d'information sur un métier ou encore le manque de connaissance ou d'expérience des codeurs [211]. Ces erreurs peuvent induire des biais et donc une sous- ou une surestimation d'un niveau d'exposition [211]. De plus, la nomenclature de codage des métiers utilisée peut être plus ou moins adaptée. Le choix de la nomenclature est une étape importante. Par exemple, si une classification nationale est utilisée pour construire une matrice, il sera difficile d'appliquer la matrice dans d'autres pays [223]. Par ailleurs, ces nomenclatures ont été développées dans un but économique, donc les codes métiers ne sont pas toujours adaptés pour l'application de MEE [224]. De plus, une mise à jour régulière est nécessaire pour tenir compte de l'évolution et de l'apparition des métiers [224]. Par exemple, la classification internationale type des professions de l'année 1968 (CITP-68) est devenue obsolète de nos jours car elle ne tient par exemple pas compte des caractéristiques des nouveaux métiers liés aux nouvelles technologies [224]. Cependant, la CITP-68 reste la classification la plus détaillée pour évaluer les expositions professionnelles [224]. Quant à la CITP-88, elle permet un codage satisfaisant des métiers issus des nouvelles technologies à l'exception des nouveaux métiers des médias, mais elle manque de précision pour évaluer les expositions [224].

En théorie, il devrait y avoir moins d'erreurs de classement différentielles avec une MEE par rapport à la déclaration des sujets lorsqu'elle est mise en place sans prendre en compte l'état de santé des sujets [190,198,217,225,226]. Lors de la mise en place d'une MEE, il a été montré dans des études antérieures [194,227] l'importance de privilégier la spécificité par rapport à la sensibilité pour réduire les erreurs de classement non-différentielles.

Deux approches principales existent pour la construction des MEE. Certaines matrices sont construites *a priori*, c'est-à-dire en s'appuyant sur l'expertise de spécialistes qui étudient des métiers et attribuent une exposition à un agent spécifique pour chaque métier [146,228]. Cette méthode est généralement utilisée pour les matrices applicables à la population générale, et lorsque des données d'exposition ne sont pas disponibles pour les sujets d'une étude (seuls les métiers sont connus) [228]. D'autres matrices sont construites *a posteriori*, à partir de données issues de la population, par exemple *via* des questionnaires [223,228,229]. Il existe également des matrices construites à partir de mesures quantitatives, généralement issues de bases de données multiples contenant diverses mesures [230]. Par exemple, une MEE quantitative a été développée à partir de mesures individuelles et données personnelles pour évaluer l'exposition à cinq

cancérogènes pulmonaires pour plusieurs années, métiers et pays [231].

Certaines MEE sont développées exclusivement à partir des données collectées pour les sujets sains et d'autres incluent les sujets sains et malades [215]. L'inclusion des cas peut conduire à des biais, par exemple si les sujets malades déclarent leurs expositions plus précisément que les sujets sains et l'exposition des sujets malades peut être influencée par leur état de santé [215]. Cependant, inclure les cas permet d'avoir un échantillon d'étude plus important et donc un plus grand nombre de sujets pour les combinaisons métiers/expositions dans la MEE [215].

L'importance de considérer les tâches d'un métier a été suggérée dans la littérature [212,232,233]. Cela a conduit à la mise en place de matrices tâches-expositions, qui comprennent une liste de tâches et une liste d'expositions [234]. En prenant en compte les tâches, Droste *et al* [212] ont observé des associations significatives entre l'exposition à des substances cancérigènes connues (exemple : chrome, nickel, arsenic, rayonnements ionisants, etc.) évaluées par une matrice emplois-tâches-expositions (METE) et le cancer du poumon, mais pas avec l'exposition évaluée *via* la déclaration des participants. Cela suggère que la METE estimait mieux l'exposition par rapport à la déclaration des sujets.

#### Nouveaux outils : applications smartphones

De nouveaux outils numériques sont également proposés dans la littérature pour évaluer des expositions ou des indicateurs de santé.

Les applications smartphone sont de plus en plus utilisées dans le domaine de la santé notamment pour le suivi de certaines maladies, pour conseiller les patients sur leur maladie ou comme outil de rappel (par exemple, notifications pour ne pas oublier de prendre un médicament) [235–240].

En épidémiologie, des applications peuvent aussi être utilisées, y compris pour mesurer des expositions. Par exemple, Goedhart *et al* [241] ont utilisé une application smartphone pour évaluer la fréquence d'utilisation du téléphone portable des participants de leur étude. Dans cette étude, l'utilisation d'une application smartphone pour collecter des données a été validée [241]. Une autre étude a suggéré que l'administration de questionnaires *via* une application smartphone n'affectait pas la collecte des données et pouvait même améliorer l'exhaustivité des données collectées [242]. Une application smartphone développée en Australie afin de conseiller les consommateurs sur leurs choix alimentaires a également permis d'obtenir des informations sur les habitudes alimentaires des utilisateurs [243]. Le développement de méthodes similaires pour évaluer les expositions professionnelles pourrait avoir un intérêt important.

La majorité des études de la littérature traitant du lien entre les expositions professionnelles et l'asthme estimaient l'exposition aux produits de nettoyage/désinfectants, tâches de nettoyage/désinfection ou métier de nettoyage à partir d'un questionnaire [135,147,171,173,174,148,152,157,160–162,164,168].

Les questionnaires utilisés pour l'évaluation des expositions professionnelles aux produits de nettoyage peuvent être généraux ou plus spécifiques [195]. L'utilisation d'un questionnaire spécifique avec des items sur les tâches précises effectuées ou les produits de nettoyage/désinfection utilisés au travail, comme développé dans le contexte de l'étude Européenne ECRHS [148] et l'étude française EGEA [190], apporte des informations plus précises sur l'exposition qu'un questionnaire général ne portant que sur l'intitulé de l'emploi [195]. Néanmoins, les participants connaissent rarement la composition précise des produits qu'ils utilisent. En complément de questions fermées concernant l'utilisation d'une liste prédéfinie de produits, utiliser une question ouverte pour collecter des informations sur la marque des produits utilisés peut être utile pour mieux définir l'exposition professionnelle à des substances spécifiques [190]. Cependant, cela nécessite un travail de recherche des fiches de données de sécurité (FDS) des produits afin d'identifier les substances des produits [190].

Deux études [190,225] ont comparé les estimations obtenues par déclaration des sujets à celles obtenues par des méthodes plus fiables (expertise ou MEE) pour les expositions professionnelles aux produits de nettoyage. En comparant la déclaration des sujets à une expertise chez des personnels hospitaliers de l'étude EGEA, Donnay *et al* [190] ont observé une sous-estimation de la déclaration des infirmières, aides-soignantes et agents d'entretien pour l'exposition à toutes les substances d'intérêt (et particulièrement pour le formaldéhyde, l'ammoniac, l'alcool et les quats) par rapport à l'expertise sauf pour l'utilisation de spray et de gants en latex qui était surestimé. La sous-estimation était probablement liée au manque de connaissances du personnel de santé sur les substances contenues dans les produits de nettoyage et les désinfectants [190]. De plus, les résultats suggéraient que les sujets asthmatiques semblaient avoir de meilleures connaissances et être plus attentifs aux produits qu'ils utilisent par rapport aux sujets non-asthmatiques. Dans une étude chez les personnels de santé aux États-Unis, Delclos *et al* [225] ont comparé l'exposition professionnelle estimée par questionnaire à celle estimée par une MEE spécifique (considérée comme le « gold standard »), à partir de la sensibilité et la spécificité de l'estimateur selon le statut asthmatique. Chez les asthmatiques, la sensibilité pour l'exposition déclarée aux produits de nettoyage/désinfectants et aux adhésifs/solvants était plus élevée que pour les sujets non-asthmatiques [225]. La sensibilité plus élevée chez les asthmatiques par rapport aux non-asthmatiques pour l'exposition déclarée suggérait que les asthmatiques avaient une meilleure connaissance ou étaient plus attentifs à leurs expositions professionnelles, en accord avec les résultats de Donnay *et al* [190].

Peu d'études sur les expositions aux produits de nettoyage et l'asthme ont évalué l'exposition par une expertise. Deux études utilisant l'expertise ou une méthode proche ont été recensées. Dans l'étude de Donnay *et al* [190], une expertise a été réalisée chez 176 sujets travaillant comme personnels hospitaliers (y compris des agents d'entretien). Pour cela, un historique professionnel détaillé et un questionnaire spécifique ont été utilisés. L'expertise a été réalisée par 3 experts. Dans la deuxième étude recensée, Gonzalez *et al* [112] ont analysé les associations entre les expositions professionnelles aux désinfectants (plus particulièrement les quats) et l'asthme en milieu hospitalier chez 543 sujets. Des questions détaillées sur l'histoire professionnelle et l'exposition aux produits de nettoyage et aux désinfectants ont été posées. L'exposition aux produits de nettoyage et aux désinfectants a été évaluée à partir des réponses au questionnaire et à partir de l'observation du lieu de travail des participants par les investigateurs de l'étude. Les FDS des produits déclarés ou observés ont été récupérées par les investigateurs afin de définir les substances actives des produits.

En épidémiologie respiratoire, peu de MEE ont été mises en place pour évaluer les facteurs de risque professionnels de l'asthme [146,172], ou d'autres maladies respiratoires chroniques telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive [244]. La première MEE spécifique de l'asthme développée à la fin des années 1990 par Kennedy *et al* [146] et permettant d'évaluer l'exposition aux astmogènes, incluait une évaluation de l'exposition à des désinfectants non spécifiques. Cette MEE a largement été utilisée en épidémiologie [84,98,154,245,246] (<http://asthmajem.vjf.inserm.fr>). En 2012, une MEE a été adaptée, à partir de la MEE mise en place par Kennedy *et al*, pour prendre en compte les spécificités des tâches et expositions des pays du nord de l'Europe [172]. Par ailleurs, deux MEE ont été développées chez le personnel hospitalier pour évaluer l'exposition à un large groupe d'agents [247] et de tâches [165] de nettoyage/désinfection en France et aux États-Unis, mais ne fournissent pas d'informations spécifiques concernant les composants des produits de nettoyage et de désinfection.

Les mesures environnementales de l'exposition, telles que la mesure de composés organiques volatils (COVs), pourraient fournir une caractérisation plus précise de l'exposition [248]. Les substances volatiles correspondent à des substances qui peuvent s'évaporer dans l'air sous forme de gaz ou vapeur, et elles peuvent provenir de différentes sources comme les produits de nettoyage mais aussi les meubles ou le bâtiment par exemple [108]. Plusieurs limites liées aux mesures des COVs ont été recensées. Les COVs sont très nombreux dans l'air et il faut déterminer de façon précise ceux que l'on souhaite étudier [108]. De plus, pour certains agents tels que les quats (classés comme composés organiques semi-volatils (COSVs)), les mesures environnementales sont difficiles en raison de la faible volatilité de l'agent [112,249]. De plus, dans certains cas, les limites des seuils de détection liées aux appareils de mesure des composés ne permettent pas d'obtenir des mesures précises [250,251]. Par ailleurs, pour les mesures environnementales la durée précise de l'exposition d'un individu ne peut pas être définie, et

d'autres sources de COVs tels que les matériaux de construction ou de revêtement peuvent induire des erreurs de mesure pour évaluer par exemple l'exposition liée aux produits de nettoyage et aux désinfectants [252].

Jusqu'à présent, deux publications avec des mesures environnementales de l'exposition chez le personnel hospitalier sont disponibles, dans le contexte d'une étude américaine auprès de ces personnels [191,248]. Dans cette étude, des expositions individuelles et environnementales à 14 COVs (éthanol, acétone, isopropanol, toluène, etc.) parmi 14 métiers différents (aides-soignants, assistants dentaires, infirmiers, techniciens de laboratoire, agents d'entretien, etc.) dans 5 hôpitaux (hôpitaux de vétérans et des hôpitaux universitaires) ont été mesurées. Dans la publication de Lebouf *et al* [248], des analyses en composante principale ont été utilisées pour évaluer des profils d'exposition. Les expositions individuelles aux COVs variaient selon les professions en termes de type et de niveau d'exposition. L'exposition individuelle aux COVs était la plus élevée parmi les aides-soignants, suivis par les infirmiers et les préparateurs d'équipements médicaux. L'exposition individuelle à l'acétone était la plus élevée parmi les techniciens de laboratoire et les infirmiers. L'éthanol était la substance la plus mesurée parmi les aides-soignants et l'isopropanol était la substance la plus mesurée chez les préparateurs de matériel médical. Su *et al* [191] ont réalisé dans cette même étude une analyse de cluster pour regrouper les sujets effectuant des tâches et utilisant des produits similaires. Huit clusters ont été identifiés (nettoyage général, soins des patients, unité de dialyse, soins des patients en procédure, désinfection des instruments, ménage, nettoyage/cirage des sols, pas de tâches de nettoyage). Les expositions individuelles à l'éthanol étaient plus élevées pour les clusters « unité de dialyse » et « nettoyage/cirage des sols ». Les expositions individuelles à l'acétone étaient associées au « nettoyage général » et « désinfection des instruments ». Dans un contexte français, deux études avec des mesures environnementales en milieu hospitalier ont été recensées [249,252]. Dans l'étude de Vincent *et al* [249], l'objectif était de décrire le développement d'une méthode d'échantillonnage et d'analyse utilisant la chromatographie en phase liquide pour l'analyse des quats dans un hôpital. Les auteurs ont suggéré que de par la faible volatilité des quats, ces substances ne contamineraient pas l'air intérieur à l'hôpital pendant le processus de désinfection. Cependant, les quats pourraient contaminer l'air intérieur s'ils étaient mis en suspension par aérosolisation. Dans l'étude de Bessonneau *et al* [252], l'objectif était d'évaluer la nature des COVs présent dans l'air intérieur à l'hôpital. L'étude a été réalisée dans un hôpital universitaire français et 42 COVs (aldéhydes, alcool, cétones, etc.) ont été quantifiés à six différents sites de l'hôpital. Ils ont observé que l'alcool était la substance la plus présente dans l'air intérieur, suivie par les éthers et les cétones.

Les nouvelles méthodes, notamment celles impliquant des applications smartphones n'ont jamais été utilisées pour évaluer les expositions professionnelles aux produits de nettoyage et aux désinfectants. Cependant, aux États-Unis en 2012, sans utiliser d'application smartphone, Bennett *et al* [253] ont montré que l'utilisation des codes-barres était fiable pour obtenir des informations détaillées sur les produits ménagers et cosmétiques.

## Biais du travailleur sain

### *Généralités*

Le biais du travailleur sain (« healthy worker effect » en anglais) est un biais qui est bien connu dans la littérature. Il a été décrit pour la première fois par William Ogle en 1885 mais c'est en 1976 qu'il a été intitulé comme tel [254–259]. Le biais du travailleur sain a notamment permis d'expliquer les plus faibles taux de mortalité observés dans des cohortes de travailleurs par rapport à la population générale ; la population active est en moyenne en meilleure santé que les personnes n'exerçant pas d'activité professionnelle [180,184,255,257,260,261].

Le biais du travailleur sain a été décrit comme un biais de sélection ou un biais de confusion [19,179,184,255,260], comme cela sera détaillé par la suite.

Deux niveaux de sélection ont été décrits dans le biais du travailleur sain. Tout d'abord, la sélection lors de l'embauche des sujets en meilleure santé, qui peut correspondre à une sélection du travailleur ou de l'employeur (healthy hire effect) [19,180,184,258,260,261]. Les sujets ayant des problèmes de santé peuvent éviter certains métiers, et les employeurs peuvent faire le choix d'embaucher majoritairement des sujets ayant un bon état de santé. Les sujets ayant un moins bon état de santé seront moins présents dans la population active. Le deuxième niveau de sélection a lieu en cours d'emploi (healthy worker survivor effect) [19,184,258,260–262]. Les sujets qui observent que leur état de santé se dégrade peuvent avoir tendance à modifier leurs conditions de travail (utilisation d'un masque pour réduire l'exposition), à changer de métier pour un métier moins exposé, ou à quitter définitivement la population active [19,184,258,260–262].

Le biais du travailleur sain conduit à une sous-estimation de l'association entre l'exposition et la maladie [19].

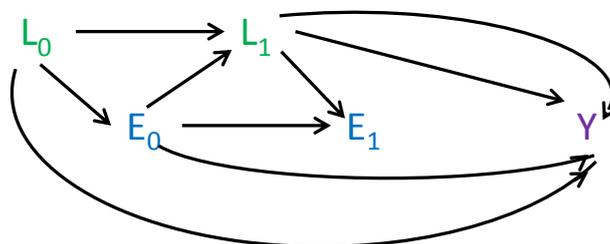
Dans l'asthme, le biais du travailleur sain pourrait avoir un impact particulièrement important car le temps de latence de survenue de la maladie est plus court que dans d'autres maladies [19] comme les cancers par exemple. Le biais du travailleur sain est un biais important à prendre en compte dans les études traitant de l'asthme [19]. L'asthme peut notamment apparaître avant la première embauche (par exemple, dans l'enfance) ou quand l'individu est en activité. Pour les sujets ayant eu un asthme pendant l'enfance, il peut y avoir un biais du travailleur sain au moment de l'embauche alors que pour les sujets ayant eu un asthme à l'âge adulte le biais sera davantage présent lorsque les sujets sont déjà embauchés [19,263]. Les sujets avec un asthme ou des maladies allergiques pourraient choisir des métiers dans lesquels ils seront moins ou pas exposés [18,19,263–266]. Par exemple, dans une étude anglaise, il a été suggéré que les sujets ayant des antécédents de rhume des foins et/ou de rhinite allergique pendant l'enfance ou l'adolescence avaient une probabilité plus faible d'exercer un métier à risque d'asthme élevé [263]. Dans une autre étude européenne, les sujets ayant eu un asthme avant la fin de leurs études exerçaient moins souvent des métiers avec des expositions aux poussières, gaz et fumées [267]. Dans

l'étude française EGEA, les sujets ayant eu un asthme avant leur première embauche, notamment ceux ayant plusieurs symptômes d'asthme, étaient moins exposés professionnellement à des poussières, gaz, fumées, pesticides, solvants et métaux à leur première expérience professionnelle [265].

Bien que le biais du travailleur sain soit considéré comme l'un des phénomènes les plus complexes à prendre en compte en épidémiologie professionnelle [177], plusieurs méthodes ont été décrites que récemment dans la littérature pour traiter cette question [186,255,268,269]. L'une de ces méthodes consiste à modéliser le biais du travailleur sain comme un facteur de confusion dépendant du temps, qui peut être contrôlé par des modèles marginaux structuraux [18,270].

*Prise en compte du biais du travailleur sain par modèles marginaux structuraux*

Dans des études longitudinales avec des données répétées, certains facteurs étudiés évoluent avec le temps. Un facteur de confusion dépendant du temps est défini comme un facteur influencé par l'exposition antérieure, et qui prédit à la fois l'exposition ultérieure et la maladie [271]. Le phénomène de confusion dépendant du temps est représenté dans la Figure 3 : l'exposition antérieure ( $E_0$ ) prédit la covariable ( $L_1$ ) ; de plus, cette covariable ( $L_1$ ) prédit à la fois la maladie ( $Y$ ) et l'exposition ultérieure ( $E_1$ ).



*Robins et al, Epidemiology, 2000 [272]*

**Figure 3.** Situation de confusion dépendante du temps (E=exposition ; L=facteurs de confusion et Y=événement d'intérêt)

Les modèles marginaux structuraux font partie d'un ensemble de méthodes d'analyses « causales » utilisées en épidémiologie [268,272–274]. Ces méthodes comprennent des approches graphiques, des modèles issus de l'analyse des chemins et des modèles reposant sur l'approche contrefactuelle [273]. Les modèles marginaux structuraux font partie des modèles reposant sur l'approche contrefactuelle [272,273]. Ils permettent de prendre en compte les situations de confusion dépendant du temps dans les études longitudinales, en utilisant la pondération par l'inverse de la probabilité [18,186,255,268,270,272,273].

Généralement, dans les études longitudinales, l'effet d'une exposition sur un événement de santé s'évalue par des modèles de régression, et un ajustement sur les facteurs de confusion

(dépendant ou non du temps) est effectué pour prendre en compte la confusion [273]. Cependant, Robins *et al* [272] ont montré que ces modèles de régression peuvent produire des résultats biaisés en situation de confusion dépendant du temps (Figure 3). En effet, les variables dépendant du temps sont à la fois des facteurs de confusion et des variables intermédiaires dans la relation entre l'exposition et la maladie [272,273]. Robins *et al* [272] ont démontré que dans cette situation, tant la non prise en compte que la prise en compte par ajustement de cette confusion pourraient produire des résultats biaisés [273].

Robins *et al* [272] ont proposé la pondération par l'inverse de la probabilité pour contrôler la confusion dans ces situations [273]. Cela consiste à attribuer à chaque individu, et à chaque temps, un poids qui correspond à l'inverse de la probabilité de recevoir son propre niveau d'exposition conditionnellement aux valeurs observées pour cet individu pour les covariables [255,268,270,272,273]. Une pseudo-population où la confusion dépendant du temps est éliminée est alors créée [273]. Dans cette pseudo-population, les facteurs de confusion ne prédisent plus l'exposition puisque les groupes exposés et non exposés ne diffèrent plus pour ce facteur [186,275].

L'article de Dumas *et al* [18], qui est actuellement le seul à avoir quantifié le biais du travailleur sain dans l'asthme, a mis en avant l'importance de prendre en compte ce biais lors de l'étude de l'asthme lié au travail en épidémiologie. En effet, à partir de données rétrospectives, après prise en compte du biais du travailleur sain en utilisant un modèle marginal structural une association positive entre les expositions professionnelles et l'asthme a été observée. Cette association n'était pas observée en utilisant un modèle standard de régression. Ainsi, la non prise en compte du biais du travailleur sain peut engendrer des résultats biaisés.

### 3. Objectifs

---

Le premier objectif de la thèse est un objectif méthodologique visant à améliorer l'évaluation des expositions professionnelles aux produits de nettoyage et aux désinfectants par une meilleure caractérisation des produits spécifiques utilisés en milieu de soin. Deux objectifs spécifiques ont été définis :

- Le développement de matrices emplois-expositions et emplois-tâches-expositions (MEE et METE) dans une cohorte d'infirmières américaines (NHSII)
- Le développement d'une méthode décrivant l'exposition professionnelle à des substances chimiques contenues dans les produits de nettoyage et les désinfectants à partir des codes-barres de ces produits, et son évaluation dans une étude pilote

Le second objectif de la thèse est un objectif étiologique visant à estimer les associations entre les expositions professionnelles et le contrôle de l'asthme en prenant en compte le biais du travailleur sain dans une étude longitudinale française sur 20 ans (EGEA).

## 4. Méthodes

---

Cette partie présente deux études épidémiologiques sur lesquelles ont porté les travaux de cette thèse et une brève description d'une étude pilote mise en place dans le cadre de cette thèse.

Pour le premier objectif de la thèse des données issues de l'étude NHSII ont d'abord été utilisées. Dans un second temps, une étude pilote a été réalisée.

Pour le second objectif de la thèse, des données issues de l'étude épidémiologique sur les facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA) ont été utilisées.

## 4.1. Étude NHSII

La Nurses' Health Study (NHS) est une étude de cohorte prospective qui a été mise en place en 1976 au Channing laboratory (Boston, USA) [276]. L'étude incluait des « registered nurses » correspondant aux infirmières diplômées d'État en France, âgées de 30 à 55 ans, vivant dans un des 11 états les plus peuplés des États-Unis [277]. L'objectif principal lors du lancement de cette étude était d'estimer les conséquences sur la santé à long terme de l'utilisation de contraceptifs oraux chez les femmes [276]. Les participantes devaient compléter un questionnaire tous les deux ans [276,277]. Par la suite, les questions de recherche se sont étendues pour inclure des thématiques telles que l'étude des facteurs nutritionnels et environnementaux. La population des infirmières a été sélectionnée en faisant l'hypothèse qu'elles ont un niveau d'études élevé et qu'elles peuvent comprendre des termes techniques en lien avec la santé et ainsi améliorer la précision des informations déclarées [276,277]. Par ailleurs, les chercheurs ayant initié l'étude ont fait l'hypothèse que les infirmières seraient plus motivées pour participer à l'étude sur le long terme [277].

Une nouvelle cohorte d'infirmière a été initiée en 1989, la Nurse's Health Study II (NHSII), afin de continuer les recherches sur le même modèle que l'étude NHS mais en prenant en compte des expositions plus actuelles. NHSII est une étude prospective de 116 430 femmes infirmières âgées de 25 à 44 ans au début de l'étude. Les femmes infirmières étaient issues de 14 états des États-Unis (Californie, Connecticut, Indiana, Iowa, Kentucky, Massachusetts, Michigan, Missouri, New-York, Caroline du Nord, Ohio, Pennsylvanie, Caroline du Sud, Texas) [277].

Les participantes ont complété un questionnaire concernant leurs antécédents médicaux, leur style de vie ou encore leur type de métier infirmier. Tous les deux ans, des questionnaires de suivi ont été envoyés pour mettre à jour les informations sur les types de métier, des facteurs de risque potentiels et identifier de nouvelles maladies diagnostiquées. Le taux de participation était élevé et d'environ 90% à chaque cycle de deux ans [278]. Depuis 2009, deux questions sur les expositions professionnelles ont été rajoutées au questionnaire, portant sur la fréquence d'utilisation de désinfectants pour nettoyer des surfaces ou des instruments médicaux au travail [165].

En 2014, les investigateurs du Channing, en collaboration avec l'unité Inserm U1168, ont mis en place une étude cas-témoins nichée dans la cohorte NHSII, afin d'obtenir une évaluation plus précise d'une part de l'asthme et d'autre part des expositions aux produits de nettoyage et de désinfection. Un questionnaire professionnel (Annexe 1) a été transmis à un échantillon d'infirmières dans le but d'évaluer l'exposition professionnelle des infirmières à des substances chimiques spécifiques. Ce questionnaire a été adapté au contexte américain à partir d'un questionnaire spécifique validé et utilisé dans l'étude ECRHS (<http://www.ecrhs.org/>) [148] et dans l'étude EGEA (<https://egeanet.vjf.inserm.fr>) [190]. Le questionnaire contient notamment des

questions concernant l'exposition à des désinfectants spécifiques tels que le glutaraldéhyde ou encore l'alcool (Annexe 1).

Le questionnaire professionnel a été envoyé à un échantillon d'infirmières asthmatiques et non-asthmatiques ayant déclaré être toujours infirmières en 2011. Environ 18 096 infirmières asthmatiques et environ 12 280 infirmières non-asthmatiques ont été invitées à compléter le questionnaire. Au total, 14 549 infirmières ayant déclaré un asthme (taux de réponse : 91%) et 11 134 infirmières n'ayant jamais déclaré d'asthme (taux de réponse : 80%) ont répondu au questionnaire.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons utilisé les données recueillies chez les femmes non-asthmatiques pour mettre en place les MEE et METE.

## **4.2. Étude pilote – Hôpital Raymond Poincaré, Garches**

Une étude pilote a été réalisée dans le cadre de cette thèse dans le contexte du projet COBANET (Codes-barres pour évaluer les expositions professionnelles et domestiques aux produits de nettoyage et de désinfection – étude de faisabilité ; Anses APR-EST-2015 - financement ADEME 2016-2018 ; PI : N Le Moual). Les objectifs principaux du projet COBANET étaient d'évaluer la faisabilité de développer une méthode novatrice pour estimer à partir des codes-barres tant l'exposition professionnelle que l'exposition domestique aux produits de nettoyage et de désinfection dans les études épidémiologiques. L'étude pilote réalisée à l'hôpital Raymond Poincaré à Garches et les participants de cette étude seront décrits dans la suite de la thèse.

## **4.3. Étude EGEA**

### **Description générale**

L'étude EGEA est une étude mise en place au début des années 1990. EGEA est une étude multicentrique française incluant des cas asthmatiques, des membres de familles des cas et des témoins avec trois enquêtes sur plus de 20 ans [22,28,279,280]. L'objectif général était la recherche des facteurs de risque génétiques et environnementaux dans l'asthme, ainsi que pour les phénotypes associés tels que l'hyperréactivité bronchique et l'atopie [22,28,279,280].

L'inclusion (EGEA1) a eu lieu entre 1991 et 1995 dans cinq villes françaises (Grenoble, Paris, Lyon, Marseille et Montpellier). Les cas asthmatiques ont été recrutés dans des services de consultation de pneumologie de différents hôpitaux à partir d'auto-questionnaires. Un sujet était considéré asthmatique s'il répondait positivement aux quatre questions suivantes : « *Avez-vous déjà eu des crises d'étouffement au repos avec des sifflements dans la poitrine ?* » (Annexe 2, partie santé respiratoire, question 40), « *Avez-vous déjà eu des crises d'asthme ?* » (Annexe 2,

partie santé respiratoire, question 41), « *Ce diagnostic a-t-il été confirmé par un médecin ?* » (Annexe 2, partie santé respiratoire, question 42), « *Avez-vous eu une crise d'asthme dans les douze derniers mois ?* » (Annexe 2, partie santé respiratoire, question 43) [28,279]. Les questions posées lors de l'étude EGEA étaient issues des questionnaires standardisés de l'American Thoracic Society, le British Medical research council [281,282] et ECRHS [27] (Annexes 2 et 3). De plus, pour éviter d'exclure à tort des cas asthmatiques dans l'étude, comme les sujets avec des réponses positives à seulement deux ou trois de ces questions, une procédure standardisée basée sur l'étude des dossiers médicaux avait été mise en place [283]. Celle-ci a permis d'inclure d'autres cas d'asthme dans l'étude [283].

Les témoins ont été recrutés en population générale à partir des listes électorales, ou dans des services de consultation de chirurgie ou dans des centres de bilan de santé de la Sécurité sociale. Les témoins ont été appariés sur l'âge, le mois d'examen et la ville de recrutement [28,279].

Pour être inclus dans l'étude, les sujets devaient avoir entre 7 et 70 ans, être nés en France de parents nés en France, et vivre dans l'une des cinq villes citées précédemment [28,279].

Les apparentés du premier degré des cas (partenaires, enfants pour les cas adultes et parents et frères/sœurs pour les cas enfants) ont aussi été invités à participer à l'étude [279]. Au total 2 047 sujets (135 cas enfants, 253 cas adultes, 415 témoins et 1 244 apparentés des cas asthmatiques) ont été inclus dans l'étude.

Environ 11 ans plus tard, un premier suivi a été effectué entre 2003 et 2007 (EGEA2) [279,280]. Sur un total de 2 002 sujets encore en vie à EGEA2, 1 845 sujets ont complété un auto-questionnaire court (taux de participation 92%). Un total de 1 601 sujets ayant répondu à un questionnaire détaillé et ayant effectué des examens médicaux a été inclus dans EGEA2 (1 543 sujets revus (77% de la population initiale) et 58 nouveaux apparentés des cas).

Puis environ 8 ans plus tard, un dernier suivi, postal uniquement, a eu lieu entre 2011 et 2013 (EGEA3). Des auto-questionnaires ont été envoyés aux participants, le taux de participation était d'environ 79%. Un total de 1 558 sujets a participé à EGEA3 [22].

Aux trois enquêtes, des données sur les symptômes respiratoires et allergiques, les facteurs environnementaux, familiaux et professionnels durant l'enfance et la vie adulte ont été collectées *via* des questionnaires standardisés [279,284]. À EGEA2, des questionnaires sur les traitements, l'alimentation et la qualité de vie ont été ajoutés et le contrôle de l'asthme défini selon GINA a pu être évalué. Des questionnaires sur le contrôle de l'asthme évalué par l'ACT (Annexe 2, partie dans le dernier mois, questions 1 à 5), l'histoire résidentielle, l'activité physique et le sommeil ont également été ajoutés à EGEA3. Par ailleurs, des données physiologiques et biologiques ont été recueillies *via* des examens cliniques et biologiques à EGEA1 et EGEA2.

L'étude a obtenu les autorisations réglementaires auprès des comités de protection des personnes (hôpital Cochin Port-Royal, Paris pour EGEA1 et Necker-Enfants malades, Paris pour EGEA2) ainsi que de l'agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Tous les participants ont également signé un consentement écrit.

## **Définition des variables principales d'intérêt**

### *Asthme*

Le statut asthmatique à chaque enquête a été défini par une réponse positive à au moins une des deux questions standardisées suivantes : « *Avez-vous déjà eu des crises d'étouffement au repos avec des sifflements dans la poitrine ?* », « *Avez-vous déjà eu des crises d'asthme ?* » (Annexe 2, questions 40 et 41). Le statut asthmatique durant la vie a été défini comme le statut asthmatique aux dernières nouvelles, c'est-à-dire le statut asthmatique le plus récent obtenu pour un sujet sur les trois enquêtes.

Chez les sujets asthmatiques aux dernières nouvelles, le statut « asthme actuel » correspondait aux sujets ayant déjà eu une crise d'asthme ou des symptômes respiratoires (respiration sifflante, réveil dû à des troubles respiratoires, crise respiratoire au repos/en activité ou réveil suite à une crise d'essoufflement) ou ayant pris un traitement pour l'asthme (traitement par inhalation ou par voie orale) au cours des 12 derniers mois précédant l'enquête.

### *Contrôle de l'asthme*

Le contrôle de l'asthme a été défini à EGEA2 et EGEA3 chez les sujets ayant un asthme actuel et à partir des recommandations GINA 2014 [32,35,285]. Ainsi, la variable contrôle de l'asthme a été définie selon quatre critères :

- la présence de crise d'asthme ou de trouble respiratoire au moins 1 fois par semaine dans les 3 derniers mois
- une prise de traitement pour l'asthme au cours des 3 derniers mois (l'utilisation de bronchodilatateurs à action brève ou de bêta 2 inhalée)
- un réveil à cause de l'asthme ou un réveil par une crise d'essoufflement au moins une fois par semaine dans les 3 derniers mois
- une limitation des activités liée à l'asthme au cours des 2 dernières semaines

Les niveaux de contrôle de l'asthme étaient définis en asthme contrôlé (absence des 4 critères), asthme partiellement contrôlé (présence de 1 ou 2 critères) et asthme non contrôlé (présence d'au moins 3 critères).

### *Score de symptômes d'asthme*

Le score de symptômes d'asthme, défini par Sunyer *et al* [29,30], correspond à la somme des réponses positives à cinq questions sur les symptômes ressentis dans les 12 derniers mois (respiration sifflante avec essoufflement, oppression nocturne, crise d'essoufflement après une activité intense, au repos ou la nuit) [30]. Les questions utilisées à EGEA1 et EGEA2 pour définir le score de symptômes d'asthme étaient les suivantes :

- « *Avez-vous eu des sifflements dans la poitrine à un moment quelconque dans les 12 derniers mois ? Et avez-vous été essoufflé, même légèrement, lors de ces sifflements ?* » (Annexe 2, partie santé respiratoire, questions 1 et 2)
- « *Vous êtes-vous réveillé avec une sensation de gêne respiratoire à un moment quelconque dans les 12 derniers mois ?* » (Annexe 2, partie santé respiratoire, question 6)
- « *Avez-vous eu une crise d'essoufflement, au repos, pendant la journée, à un moment quelconque dans les 12 derniers mois ?* » (Annexe 2, partie santé respiratoire, question 7)
- « *Avez-vous eu une crise d'essoufflement, après un effort intense, à un moment quelconque au cours des 12 derniers mois ?* » (Annexe 2, partie santé respiratoire, question 9)
- « *Avez-vous été réveillé par une crise d'essoufflement à un moment quelconque dans les 12 derniers mois ?* » (Annexe 2, partie santé respiratoire, question 10)

Le score a été défini à partir d'un auto-questionnaire posé aux asthmatiques et aux non-asthmatiques et est compris entre 0 et 5.

### *Expositions professionnelles*

Les expositions professionnelles ont été évaluées rétrospectivement *via* un questionnaire sur l'historique professionnel (Annexe 3) contenant des informations sur l'intitulé du métier, le secteur d'activité, les tâches effectuées, l'année de début et de fin du métier à EGEA1, EGEA2 et EGEA3. À EGEA1 et EGEA3 seuls les deux derniers métiers étaient recueillis. À EGEA2, un historique professionnel complet des métiers et stages exercés, au moins 6 mois et 3 mois respectivement, au cours de la vie était recueilli.

Pour chaque métier, un code à quatre chiffres selon la classification internationale standardisée des professions de 1988 du Bureau International du Travail, Classification International Type des Professions a été attribué par des codeurs à partir des informations saisies sur l'histoire professionnelle. Dans le cadre de cette thèse, j'ai réalisé ce codage pour le deuxième suivi d'EGEA (EGEA3).

Une MEE spécifique de l'asthme (<http://asthmaiem.vjf.inserm.fr/>) (Annexe 4) a ensuite été appliquée à la population d'étude à partir de ce code métier à quatre chiffres afin d'attribuer des expositions. Pour le suivi EGEA3, j'ai appliqué la MEE spécifique de l'asthme à la population EGEA3. Cette MEE spécifique de l'asthme, développée par Kennedy *et al* [146] dans le contexte d'EGEA1, permet d'estimer l'exposition à 22 agents ou groupe d'agents (Tableau 10). Ces 22

agents ont été classés en asthmogènes connus (agents dont le risque d'asthme est élevé) d'après Chan-Yeung *et al* [286] et en agents dont le risque d'asthme était considéré comme faible, à partir des connaissances de la littérature à la fin des années 1990 (Tableau 10).

Pour améliorer l'évaluation des expositions, une étape de réévaluation des expositions assignées par la MEE spécifique de l'asthme a été réalisée par des experts pour des métiers définis *a priori* [146]. Lors de l'application de la MEE à la population d'étude, des consignes de réévaluation par un expert apparaissaient pour certaines expositions professionnelles connues comme non idéalement évaluées par la MEE. À partir des informations disponibles sur l'histoire professionnelle, les experts ont réévalué ces expositions professionnelles à chaque enquête en suivant des consignes strictes et standardisées. Une réévaluation était prise en compte seulement lorsqu'il y avait un consensus entre les experts. J'ai participé à l'ensemble des réunions entre les experts pour l'enquête EGEA3.

**Tableau 10.** Liste des agents estimés par la MEE spécifique de l'asthme

<b>Haut risque d'asthme (asthmogènes connus)</b>	
○ Haut poids moléculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>Animaux</li> <li>Poisson</li> <li>Farine</li> <li>Plantes</li> <li>Mites</li> <li>Enzymes</li> <li>Latex</li> <li>Bioaérosols</li> <li>Médicaments</li> </ul>
○ Petit poids moléculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>Substances chimiques réactives</li> <li>Isocyanates</li> <li>Produits de nettoyage et désinfectants</li> <li>Bois poussières</li> <li>Métaux</li> </ul>
○ Environnements mixtes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fluides de traitement de travail des métaux</li> <li>Textiles</li> <li>Antigènes agricoles</li> </ul>
○ Pic d'exposition à des irritants	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pic d'exposition à des gaz ou fumées d'irritants</li> </ul>
<b>Faible risque d'asthme</b>	
○ Faible niveau d'exposition aux antigènes	
○ Agents à risque pour d'autres maladies respiratoires	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fumées de gaz d'échappement</li> <li>Exposition environnementale au tabac</li> <li>Autres gaz ou fumées d'irritants</li> </ul>

## 5. Résultats

---

### 5.1. Développement d'une matrice emplois-tâches-expositions pour évaluer l'exposition professionnelle aux désinfectants parmi des infirmières américaines

*Ce travail a été présenté aux congrès de l'ERS et de l'ISEE ainsi qu'au séminaire PEPI à Paris en Novembre 2015. Il correspond à un article publié dans la revue Occupational en Environmental Medicine en 2017 [287].*

#### Introduction

Les personnels hospitaliers, et particulièrement les infirmières, sont fortement exposés aux produits de nettoyage et aux désinfectants tant en fréquence qu'en intensité d'exposition [112,190]. Afin de protéger les patients des infections nosocomiales, différents types de désinfectants sont utilisés par le personnel hospitalier et les agents d'entretien [116]. L'application des directives de prévention des infections nosocomiales implique que le personnel hospitalier effectue de plus en plus souvent des tâches de nettoyage et de désinfection [190,288]. Ces tâches incluent notamment l'utilisation de produits sous forme de spray [116,289]. Des associations entre l'utilisation de spray et l'incidence ou les symptômes d'asthme ont été suggérées tant à domicile qu'au travail [3,104]. Outre la composition, l'utilisation de produits sous forme de spray est à plus fort risque d'inhalation [288]. Les produits de nettoyage et les désinfectants sont constitués d'un mélange complexe de divers composants chimiques, parmi lesquels certains peuvent engendrer ou aggraver un asthme [116]. L'ammoniac, l'eau de javel, le glutaraldéhyde, l'orthophtaldéhyde ou encore les quats sont des substances chimiques couramment retrouvées dans les produits de nettoyage ou les désinfectants [165,190,288]. Dans la littérature, plusieurs études ont mis en avant des associations entre l'exposition aux produits de nettoyage et l'apparition d'un asthme ou la présence de symptômes d'asthme mais les connaissances sur les substances chimiques impliquées sont limitées [93,112,116], ce qui restreint la mise en place de mesures de prévention [290]. En effet, identifier les agents spécifiques qui peuvent affecter la santé respiratoire du personnel hospitalier reste difficile [288,291], et cela s'explique en partie par le manque de méthodes adaptées et précises d'évaluation des expositions aux produits de nettoyage.

Parmi les méthodes utilisées dans les études épidémiologiques, la déclaration des participants est la méthode la plus utilisée, en particulier pour évaluer les expositions aux agents chimiques spécifiques (par exemple, l'ammoniac ou l'eau de javel). Cependant, l'évaluation par la déclaration

des sujets peut être altérée par des biais d'information [225] comme le biais de mémoire, et peut induire des erreurs de classement différentielles de l'exposition entre des sujets asthmatiques et non-asthmatique [190,197,225]. Dans l'étude de Donnay *et al* [190], l'utilisation de produits de nettoyage et de désinfectants était sous-déclarée par le personnel hospitalier en comparaison à l'évaluation par une expertise. L'expertise permet d'avoir une estimation de l'exposition à un niveau individuel et ainsi prend en compte la variabilité d'exposition entre les individus d'un même métier. Cependant, il est difficile d'appliquer cette méthode dans de grandes populations, alors que celles-ci sont nécessaires pour avoir une puissance statistique suffisante lors de l'étude du lien entre les agents spécifiques de nettoyage et de désinfection et l'asthme. L'évaluation de l'exposition par une MEE est moins sujette aux erreurs de classement différentielles que la déclaration des participants. Par ailleurs, c'est une méthode d'évaluation des expositions qui est peu coûteuse. Cependant, une même exposition est attribuée à tous les travailleurs d'un même métier [197,225]. Lorsque l'exposition est évaluée par une MEE, l'hétérogénéité de l'exposition entre les travailleurs d'un même métier n'est pas prise en compte [232], alors que les expositions professionnelles peuvent varier pour un métier donné en fonction des tâches effectuées. Plusieurs auteurs ont mis en avant l'importance de prendre en compte les tâches pour réduire les biais de classement des expositions [291,292]. Ceci a conduit à la mise en place de matrices tâches-expositions et de METE, principalement en épidémiologie du cancer [212,232,233,291]. À notre connaissance, aucune matrice n'est disponible pour évaluer les expositions à des agents ou composés spécifiques contenus dans les produits de nettoyage et les désinfectants.

En utilisant des données de l'exposition professionnelle de 9 073 femmes infirmières américaines issues de l'étude NHSII, notre objectif était de développer des MEE et METE spécifiques pour une population d'infirmières, pour évaluer leurs expositions aux produits de nettoyage et aux désinfectants. Nous avons comparé les trois méthodes d'évaluation des expositions : déclaration des participantes, MEE et METE. Notre hypothèse était que selon les tâches effectuées, une variabilité de l'exposition serait probablement observée au sein d'un même métier. Ainsi, nous faisons l'hypothèse que la METE est une meilleure méthode d'évaluation des expositions professionnelles aux produits de nettoyage et aux désinfectants que la MEE.

## **Méthodes**

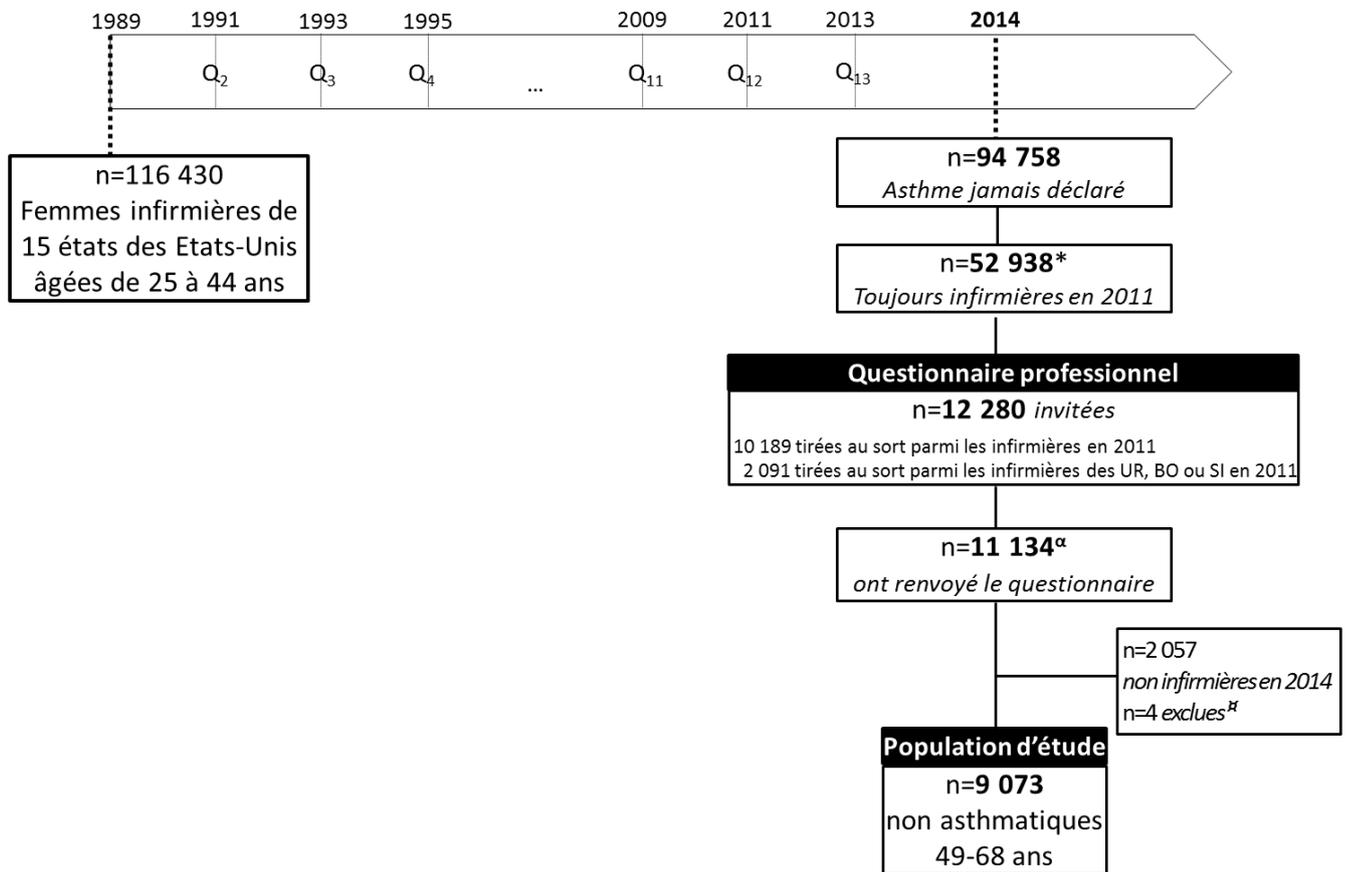
### *Population d'étude*

L'étude NHSII [266,293] est une cohorte d'infirmières mise en place en 1989, comme décrit précédemment. Depuis 2009, deux questions sur la fréquence des tâches de nettoyage des instruments et des surfaces avec des désinfectants [165] ont été rajoutées au questionnaire.

En 2014, un questionnaire professionnel spécifique a été transmis aux infirmières asthmatiques et non-asthmatiques, comme décrit précédemment. La mise en place de la MEE et de la METE a été

réalisée à partir des données collectées auprès d'un échantillon d'infirmières non-asthmatiques (Figure 4). Un échantillon de 12 280 infirmières a été tiré au sort parmi les infirmières n'ayant jamais déclaré avoir de l'asthme de 1989 à 2011 (n=94 758) et occupant toujours un métier infirmier au questionnaire de suivi de 2011 (n=52 938). Sur les 12 280 infirmières invitées à participer, 10 189 ont été sélectionnées parmi tous les types de métiers infirmiers (urgences, bloc opératoire, soins intensifs, hospitalisation, consultation, autres infirmières à l'hôpital, infirmières en dehors de l'hôpital et infirmières dans l'administration/la formation). Dans le but d'enrichir la population d'étude avec des types de métiers infirmiers qui auraient un niveau d'exposition plus élevé de par les caractéristiques de ces types de métiers infirmiers, 2 091 d'entre elles ont été sélectionnées parmi les infirmières travaillant aux urgences, au bloc opératoire ou en soins intensifs.

L'étude NHSII et le travail présenté dans cet article ont été approuvés par le comité éthique du Brigham and Women's Hospital (Boston, Massachusetts, USA).



\* Environ 73% d'entre elles étaient éligibles pour recevoir un questionnaire supplémentaire. Celles ayant renvoyé le questionnaire biennal de 2013 au moment où les invitations au questionnaire supplémentaire ont été envoyées, et qui ne participaient pas à une autre sous-étude au même moment étaient éligibles. Les infirmières éligibles et les infirmières non-éligibles étaient similaires en ce qui concerne l'utilisation de désinfectants en 2011.

<sup>a</sup> 91% avaient retourné un questionnaire (9 248 pour l'échantillon aléatoire et 1 886 pour l'échantillon enrichi). Échantillon enrichi : sélectionné au hasard parmi les infirmières travaillant aux urgences, au bloc opératoire et aux soins intensifs (plus exposées aux désinfectants) en 2011.

<sup>a</sup> Ont refusé de partager leurs données pour ce projet

UR : infirmières travaillant aux urgences ; BO : infirmières travaillant au bloc opératoire ; SI : infirmières travaillant aux soins intensifs

**Figure 4.** Sélection de la population d'étude (n=9 073)

### *Emploi actuel, tâches de désinfection et utilisation de désinfectants*

Pour mettre en place la MEE et la METE les questions du questionnaire professionnel de 2014 concernant l'intitulé du métier infirmier, l'utilisation de désinfectants et les tâches de désinfection effectuées ont été utilisées. Pour définir le métier infirmier, la question suivante était posée : « *Lequel de ces métiers décrit le mieux votre métier actuel ?* » (question 1, Annexe 1). Huit réponses étaient possibles : infirmière travaillant aux urgences, au bloc opératoire, aux soins intensifs, hospitalisation, consultation, autres infirmières à l'hôpital, infirmières en dehors de l'hôpital et infirmières dans l'administration/la formation (question 1, Annexe 1). Deux questions concernant la fréquence (en jours/semaine) des principales tâches de nettoyage, impliquant l'utilisation de désinfectants, effectuées au travail étaient posées : « *En pensant à votre métier actuel et à l'utilisation de désinfectants (tel que l'oxyde d'éthylène, le peroxyde d'hydrogène, l'orthophtaldéhyde, le formaldéhyde, le glutaraldéhyde et l'eau de javel)* » (question 4 et 5, Annexe 1) :

a) *Combien de jours par semaine, en moyenne, nettoyez-vous des instruments médicaux avec des désinfectants ?*

b) *Combien de jours par semaine, en moyenne, nettoyez-vous des surfaces (tels que des sols, tables) au travail avec des désinfectants ?*

Quatre réponses étaient possibles : jamais, moins de 1 jour par semaine, 1 à 3 jours par semaine et 4 à 7 jours par semaine.

Ces tâches ont été choisies à partir des résultats d'une étude sur le personnel hospitalier au Texas [165], qui suggèrent que ces tâches sont les plus pertinentes en ce qui concerne le risque d'avoir un asthme.

Une question sur la fréquence d'utilisation de 14 désinfectants spécifiques (exemple : glutaraldéhyde, eau de javel, quats, etc.) a été également posée : « *Combien de jours par semaine utilisez-vous les désinfectants suivants au travail ?* » (questions 14a à 14p, Annexe 1). Les participantes avaient également la possibilité de saisir le nom de la marque du produit qu'elles utilisaient si elles ne connaissaient pas les agents spécifiques présents dans ces produits. Les FDS de ces produits ont été recherchés afin d'identifier les substances actives contenues dans ces produits. L'exposition professionnelle aux désinfectants spécifiques a donc été définie à partir de la déclaration des participantes et à partir de la recherche des substances actives *via* les noms de marque des produits et leurs FDS. L'utilisation hebdomadaire d'un produit a été définie de façon binaire dans les analyses (oui : utilisation 1-3 jours ou 4-7 jours par semaine versus non : aucune utilisation ou utilisation <1 jour par semaine).

## *Matrices emplois-expositions et emplois-tâches-expositions*

Pour mettre en place les matrices, la question sur le métier infirmier et les deux questions sur les tâches de désinfection (nettoyage des instruments médicaux ; nettoyage des surfaces) ont été utilisées. Les deux questions sur les tâches ont été regroupées en une variable à trois catégories : utilisation hebdomadaire de désinfectants pour nettoyer les surfaces exclusivement, utilisation hebdomadaire de désinfectants pour nettoyer les instruments médicaux (avec ou sans l'utilisation de désinfectants pour nettoyer les surfaces), absence de nettoyage des surfaces et instruments. La catégorie « nettoyage des instruments seulement » n'a pas été étudiée seule en raison du faible nombre de participants dans cette catégorie (2,9%), mais incluse dans la catégorie plus grande « nettoyage des instruments avec ou sans le nettoyage des surfaces ».

Trois méthodes ont été utilisées pour créer des MEE et METE basées sur l'utilisation hebdomadaire d'un produit, la fréquence d'utilisation en jours par semaine, et l'intensité d'utilisation en heures par jour (Tableaux 11 et 12 et Annexe 1).

La première méthode était basée sur le pourcentage de participants déclarant une exposition à un désinfectant spécifique pour un type de métier infirmier spécifique (MEE) et pour un type de métier infirmier spécifique et un type de tâche (METE) [229,294]. L'axe des métiers de la MEE comprenait les 8 types de métiers infirmiers (urgences, bloc opératoire, soins intensifs, etc. ; comme décrit en Annexe 1). L'axe « métiers-tâches » de la METE comprenait 24 combinaisons possibles de 8 types de métiers infirmiers par les 3 types de tâches de nettoyage (nettoyage des surfaces exclusivement, nettoyage des instruments avec ou sans nettoyage des surfaces, aucune tâche de nettoyage). L'axe des expositions des matrices considérait les 14 désinfectants spécifiques du questionnaire ainsi que l'utilisation de sprays. Cependant, seulement 7 désinfectants pour lesquels au moins 10% des infirmières dans au moins un type de métier ont déclaré une exposition hebdomadaire (alcool, eau de javel, peroxyde d'hydrogène, glutaraldéhyde, quats, nettoyants enzymatiques et formaldéhyde) et l'utilisation de spray ont été conservés [216]. Les autres désinfectants (acide acétique, ammoniac, chloramine T, oxyde d'éthylène, orthophtalaldéhyde, acide peracétique et composés phénoliques) ont été regroupés dans une catégorie « autres » (avec une exposition à au moins 1 de ces 7 désinfectants).

La deuxième méthode était basée sur un score, allant de 0 à 6, combinant la fréquence (0 : <1 ; 1: 1-3; 2: 4-7 jours/semaine) et l'intensité (1 : <1 ; 2: 1-4; 3 :> 4 heures/jour) de l'exposition, évaluées par les questions suivantes : « *Combien de jours par semaine utilisez-vous les désinfectants suivants au travail ?* » (question 14, Annexe 1) pour la fréquence avec une réponse pour chaque désinfectants et « *Par jour, concernant l'utilisation de désinfectants, combien d'heures en moyenne utilisez-vous des désinfectants ?* » (question 15, Annexe 1) pour l'intensité avec une réponse moyenne pour l'ensemble des désinfectants. Le score a été calculé pour chaque infirmière avec l'hypothèse que l'intensité était la même pour chaque désinfectant.

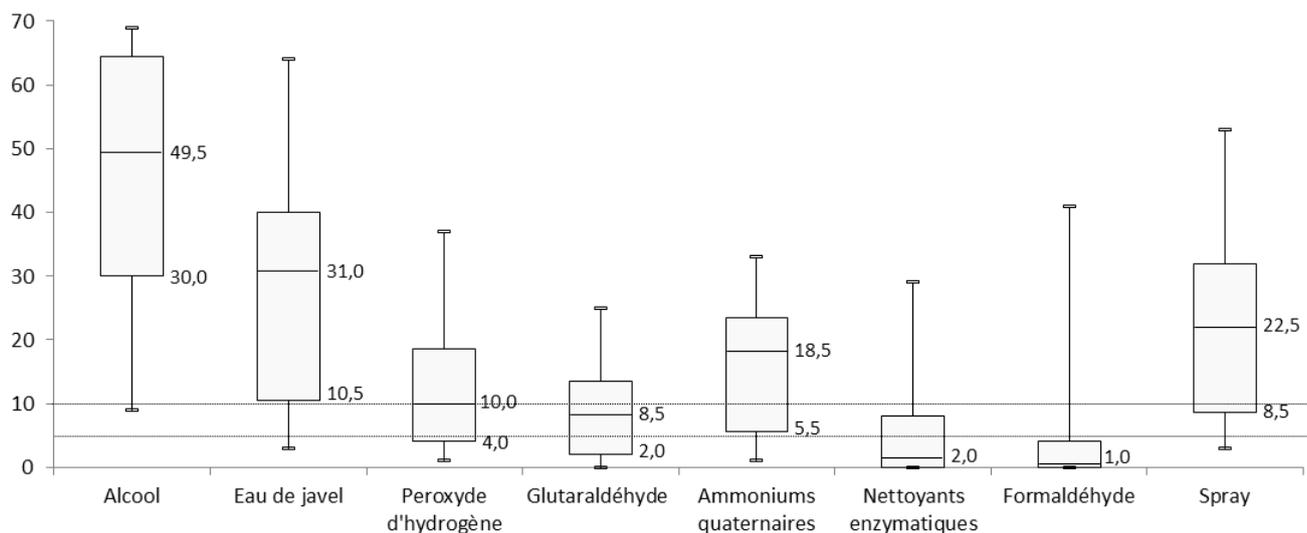
La troisième méthode était basée sur un score pondéré selon la fréquence d'exposition aux désinfectants spécifiques en utilisant le pourcentage d'exposition déclaré pondéré par 2 pour une fréquence d'utilisation de 1-3 jours par semaine et par 5 pour une fréquence de 4-7 jours par semaine. Ces pondérations, choisies arbitrairement, correspondent à un point moyen des fréquences d'utilisation comme réalisé précédemment dans le contexte d'une exposition domestique [104]. Les deuxième et troisième méthodes, mises en place pour évaluer la robustesse des estimateurs, sont détaillées dans le Tableau 12.

Des seuils spécifiques ont été définis pour classer l'exposition en « faible », « moyenne » et « élevée » pour chaque désinfectant et chaque méthode développée (Tableau 11). Pour la méthode 1, les seuils ont été choisis à partir de la distribution de la prévalence de l'exposition (pourcentage d'infirmières déclarant une exposition hebdomadaire, Figure 5) pour les 24 catégories définies selon le type de métier infirmier et le type de tâche (8 types de métiers infirmiers X 3 tâches) pour chaque désinfectant. Les mêmes seuils ont été utilisés pour la MEE et la METE. Le premier quartile (Q1) et la médiane ont été utilisés pour définir les seuils d'exposition faible et élevée, respectivement. Pour certains désinfectants, le premier quartile et la médiane étaient très bas et donc des seuils minimaux ont été définis. Pour la méthode 1, nous avons choisi la valeur maximale entre la médiane et 10% pour définir le seuil du niveau d'exposition élevé ; et la valeur maximale entre le premier quartile et 5% pour définir le seuil du niveau d'exposition faible [216]. Nous avons considéré que classer un type de métier infirmier comme « fortement » exposé à un désinfectant spécifique n'était pas réaliste si moins de 10% des infirmières de ce type de métier déclaraient être exposées. De même, classer un type de métier infirmier comme « modérément » exposé à un désinfectant spécifique n'était pas réaliste si moins de 5% des infirmières de ce type de métier déclaraient être exposées.

Nous avons procédé de façon similaire pour définir des seuils pour les méthodes 2 et 3 (Tableau 11). Pour la méthode 2, les seuils ont été définis à partir de la distribution du pourcentage d'infirmières ayant un score  $\geq 2$  (c'est-à-dire une fréquence d'exposition hebdomadaire « au moins 1-3 jours/semaine », et une intensité moyenne ou élevée, « au moins 1-4 heures/jours ») pour chaque désinfectant. Pour la méthode 3, les seuils ont été définis à partir de la distribution d'un score pondéré combinant la fréquence d'exposition à 1-3 jours/semaine et à 4-7 jours/semaine pour chaque désinfectant.

**Tableau 11.** Seuils utilisés pour les 3 méthodes de création des MEE et METE

	Méthode 1			Méthode 2			Méthode 3		
	Expositions hebdomadaires déclarées (%)			Score $\geq 2$ (%)			Score pondéré basé sur la fréquence d'exposition		
	0: Exposition faible	1: Exposition moyenne	2: Exposition élevée	0: Exposition faible	1: Exposition moyenne	2: Exposition élevée	0: Exposition faible	1: Exposition moyenne	2: Exposition élevée
Alcool	<30	30-49,9	$\geq 50$	<10	10-20,9	$\geq 21$	<83	83-146,9	$\geq 147$
Eau de javel	<11	11-30,9	$\geq 31$	<5	5-10,9	$\geq 11$	<24	24-81,9	$\geq 82$
Peroxyde d'hydrogène	<5	5-9,9	$\geq 10$	<5	5-9,9	$\geq 10$	<10	10-39,9	$\geq 40$
Glutaraldéhyde	<5	5-9,9	$\geq 10$	<5	5-9,9	$\geq 10$	<10	10-39,9	$\geq 40$
Quats	<5	5-18,9	$\geq 19$	<5	5-9,9	$\geq 10$	<15	15-60,9	$\geq 61$
Nettoyants enzymatiques	<5	5-9,9	$\geq 10$	<5	5-9,9	$\geq 10$	<10	10-39,9	$\geq 40$
Formaldéhyde	<5	5-9,9	$\geq 10$	<5	5-9,9	$\geq 10$	<10	10-39,9	$\geq 40$
Spray	<10	10-22,9	$\geq 23$	<5	5-9,9	$\geq 10$	<24	24-65,9	$\geq 66$



**Figure 5.** Box-plot du pourcentage de participants déclarant une exposition hebdomadaire pour les 24 catégories définies par type de métiers/groupes de tâches de nettoyage (8 types de métiers \* 3 tâches) pour chaque désinfectant.

La distribution (minimum, quartile 1, médiane, quartile 3 et maximum) des 24 valeurs est présentée pour chaque désinfectant et a été utilisée pour définir les seuils spécifiques aux désinfectants afin de créer la MEE et la METE.

Le premier quartile (Q1) et la médiane ont été utilisés pour définir les seuils pour chaque désinfectant. Pour certains désinfectants, le Q1 ou la médiane étaient très bas, nous avons défini des seuils minimaux, il s'agissait de la valeur maximale entre Q1 et 5% (seuil minimum pour le niveau d'exposition faible) et la valeur maximale entre la médiane et 10% (seuil minimum pour le niveau d'exposition élevée).

Les nombres sur la droite de chaque boxplot sont Q1 et la médiane.

**Tableau 12.** Mise en place des 3 méthodes d'évaluation des expositions professionnelles par MEE et METE, exemple de l'eau de javel chez les infirmières travaillant aux urgences

<b>Méthode 1</b> : Basée sur la fréquence d'exposition hebdomadaire		<b>Méthode 2</b> : Basée sur un score, combinant la fréquence d'exposition et l'intensité, supérieur à 2		<b>Méthode 3</b> : Basée sur la valeur d'un score pondéré défini à partir de la fréquence d'exposition	
MEE 1 Axe métiers : 8 métiers*	METE 1 Axe "Métiers-Tâches" : 8 métiers* x 3 tâches†	MEE 2 Axe métiers : 8 métiers*	METE 2 Axe "Métiers-Tâches" : 8 métiers* x 3 tâches†	MEE 3 Axe métiers : 8 métiers*	METE 3 Axe "Métiers-Tâches" : 8 métiers* x 3 tâches†
Exemple 1	Exemple 2	Exemple 3	Exemple 4	Exemple 5	Exemple 6
<b>38%</b> des infirmières aux urgences ont déclaré une utilisation hebdomadaire d'eau de javel	39% des infirmières aux urgences qui nettoient seulement les surfaces ont déclaré une utilisation hebdomadaire d'eau de javel  56% des infirmières aux urgences qui nettoient au moins les instruments ont déclaré une utilisation hebdomadaire d'eau de javel  4% des infirmières aux urgences qui n'effectuent pas de tâches de désinfection ont déclaré une utilisation hebdomadaire d'eau de javel	<b>20%</b> des infirmières aux urgences avaient un score $\geq 2$ pour l'eau de javel  33% des infirmières UR qui nettoient au moins les instruments avaient un score $\geq 2$ pour l'eau de javel  0% des infirmières UR qui n'effectuent pas de tâches de désinfection avaient un score $\geq 2$ pour l'eau de javel	19% des infirmières aux urgences qui nettoient seulement les surfaces avaient un score $\geq 2$ pour l'eau de javel  33% des infirmières UR qui nettoient au moins les instruments avaient un score $\geq 2$ pour l'eau de javel  0% des infirmières UR qui n'effectuent pas de tâches de désinfection avaient un score $\geq 2$ pour l'eau de javel	Infirmières aux urgences avaient un score de <b>105</b> pour l'eau de javel	Infirmières aux urgences qui nettoient seulement les surfaces avaient un score de 108 pour l'eau de javel  Infirmières aux urgences qui nettoient au moins les instruments avaient un score de 156 pour l'eau de javel  Infirmières aux urgences qui n'effectuent pas de tâches de désinfection avaient un score de 9 pour l'eau de javel
<b>Seuils pour l'eau de javel</b>					
- 0 (exposition faible) : pourcentage < 11% - 1 (exposition moyenne) : pourcentage de 11% à 30,9% - 2 (exposition forte) : pourcentage $\geq$ <b>31%</b>		- 0 (exposition faible) : inférieur à 5% pour le score $\geq 2$ - 1 (exposition moyenne) : entre 5 et 10,9% pour score $\geq 2$ - 2 (exposition forte) : supérieur ou égal à <b>11%</b> pour le score $\geq 2$		- 0 (exposition faible) : score pondéré inférieur à 24 - 1 (exposition moyenne) : score pondéré entre 24 et 81,9 - 2 (exposition forte) : score pondéré supérieur ou égal à <b>82</b>	
<b>38%</b> est supérieur à <b>31%</b> → infirmières aux urgences classées fortement exposées à l'eau de javel	39% est supérieur à 31% → infirmières aux urgences qui nettoient seulement les surfaces classées fortement exposées à l'eau de javel  56% est supérieur à 31% → infirmières aux urgences qui nettoient au moins les instruments classées fortement exposées à l'eau de javel  4% est inférieur à 11% → infirmières aux urgences qui n'effectuent pas de tâches de désinfection classées faiblement exposées à l'eau de javel	<b>20%</b> est supérieur à <b>11%</b> → infirmières aux urgences classées fortement exposées à l'eau de javel	19% est supérieur à 11% → infirmières aux urgences qui nettoient seulement les surfaces classées fortement exposées à l'eau de javel  33% est supérieur à 11% → infirmières aux urgences qui nettoient au moins les instruments classées fortement exposées à l'eau de javel  0% est inférieur à 5% → infirmières aux urgences qui n'effectuent pas de tâches de désinfection classées faiblement exposées à l'eau de javel	<b>105</b> est supérieur à <b>82</b> → infirmières aux urgences classées fortement exposées à l'eau de javel	108 est supérieur à 82 → infirmières aux urgences qui nettoient seulement les surfaces classées fortement exposées à l'eau de javel  156 est supérieur à 82 → infirmières aux urgences qui nettoient au moins les instruments classées fortement exposées à l'eau de javel  9 est inférieur à 24 → infirmières aux urgences qui n'effectuent pas de tâches de désinfection classées faiblement exposées à l'eau de javel

Fréquence d'exposition: 0:non exposé hebdomadairement, 1:exposé 1-3 jr/s, 2:4-7 jr/s (Q14, annexe 1); Intensité: 1:exposé <1h/j, 2:1-4h/j, 3:>4h/j (Q15, annexe 1) \* Urgences, bloc opératoire, soins intensifs, hospitalisation, consultation, autres infirmières à l'hôpital, infirmière à l'extérieur de l'hôpital, infirmière travaillant dans l'administration/formation; † utilisation de désinfectants pour nettoyer les surfaces uniquement, pour nettoyer les instruments (avec/sans les surfaces), aucune.

La première méthode d'évaluation de l'exposition était basée sur la fréquence d'exposition en 2 catégories (0 : non exposé hebdomadairement (jamais ou <1 jr/semaine), 1 : exposé (1-3 ou 4-7 jrs/semaine)).

La seconde méthode était basée sur un score (de 0 à 6; 0:non exposé hebdomadairement, 1:exposé 1-3 jours/semaine(j/s) & <1 heure/jour(h/j), 2:1-3 j/s & 1-4 h/j or 4-7j/s & <1h/j, 3:1-3 j/s & >4 h/j, 4:4-7 j/s & 1-4 h/j, 5:4-7 j/s & 1-4 h/j, 6:4-7 j/s & >4 h/j) combinant fréquence et intensité d'exposition. Le score était calculé pour chaque infirmière avec l'hypothèse que l'intensité était la même pour tous les désinfectants utilisés. Ensuite, le score a été classé en 3 niveaux : non exposé hebdomadairement (score=0), faible fréquence et intensité d'exposition (score=1), exposition hebdomadaire à une intensité modérée/élevée (score $\geq 2$ ). Pour mettre en place les matrices, le pourcentage de la catégorie score $\geq 2$  a été utilisé.

La troisième méthode était basée sur un score pondéré selon la fréquence d'exposition à des substances chimiques spécifiques utilisant la fréquence pondérée par 2 (1-3 j/s) et 5 (4-7 j/s), ex. 2\*(% exposition 1-3 j/s) + 5\*(% exposition 4-7 j/s).

## *Analyses statistiques*

Les expositions évaluées *via* la MEE ont été comparées à celles évaluées *via* la METE et ces deux matrices ont été comparées à l'exposition déclarée. La spécificité et la sensibilité ont été calculées pour chaque exposition en considérant la METE comme référence (« gold standard »), selon notre hypothèse *a priori*. Le coefficient kappa de Cohen et le coefficient Phi ont été calculés pour évaluer la concordance entre la MEE et la METE, comme conseillé précédemment [225]. La concordance entre deux mesures peut être due au hasard [295]. Le coefficient kappa permet d'estimer la concordance en corrigeant l'effet du hasard [295]. Cependant, quand les prévalences d'exposition sont très différentes selon l'estimateur, le coefficient kappa peut sous-estimer la concordance [295] ce qui n'est pas le cas du coefficient phi, qui est indépendant du hasard [295]. Pour l'interprétation de la concordance, des seuils standards ont été utilisés (très mauvaise : <0; mauvaise : 0-0,2; passable : 0,2-0,4; moyenne : 0,4-0,6; bonne : 0,6-0,8; et très bonne : 0,8-1;) [296]. Les différences d'évaluation entre la MEE et la METE ont été testées *via* le test de McNemar.

De plus, des analyses de sensibilité ont été effectuées en stratifiant sur l'âge (49-54 ; 55-59 ;  $\geq 60$  ans).

Toutes les analyses ont été effectuées avec SAS V.9.3.

## **Résultats**

### *Description de la population d'étude*

Sur un total de 12 280 infirmières sans asthme tirées au sort, 11 134 (91%) ont complété le questionnaire professionnel de 2014. Après avoir exclu 2 061 femmes (2 057 n'avaient pas un métier infirmier en 2014 et 4 n'ont pas souhaité participer à cette étude spécifique), la population d'étude comprenait 9 073 femmes non-asthmatiques (Figure 4).

Les infirmières avaient en moyenne 59 ans (écart-type=4, minimum=49 et maximum=68). Les infirmières dans l'échantillon enrichi étaient plus jeunes (Tableau 13). Dans l'échantillon tiré au hasard dans l'ensemble de la population, 3% des infirmières travaillaient aux urgences, 6% au bloc opératoire et 5% aux soins intensifs. Une majorité d'infirmières a déclaré travailler en consultation (23%) et dans l'administration/formation (16%).

**Tableau 13.** Description des 9 073 femmes infirmières diplômées non-asthmatiques, de la cohorte NHSII

	Tous	Méthode de sélection des participants de NHSII	
		Échantillon au hasard*	Échantillon enrichi*
<b>n</b>	9 073	7 441	1 632
<b>Age, %</b>			
49-54 ans	22	22	25
55-59 ans	39	38	40
60-68 ans	39	40	35
<b>Métier actuel infirmier, n (%)</b>			
Urgences	433 (5)	194 (3)	239 (15)
Bloc opératoire	1 074 (12)	482 (6)	592 (36)
Soins intensifs	763 (8)	344 (5)	419 (26)
Hospitalisation	1 158 (13)	1 058 (14)	100 (6)
Consultation	2 086 (23)	2 000 (27)	86 (5)
Autres infirmières à l'hôpital	904 (10)	818 (11)	86 (5)
Infirmières en dehors de l'hôpital	1 233 (13)	1 195 (16)	38 (3)
Infirmières dans administration/formation	1 422 (16)	1 350 (18)	72 (4)
<b>Utilisation hebdomadaire de désinfectants déclarée, %</b>			
Nettoyer les surfaces	54	50	74
Nettoyer les instruments	21	19	29
<b>Expositions multiples, déclaration, %</b>			
0 produit	45	48	29
1 produit	24	24	27
2 produits	18	17	23
≥3 produits	13	11	21
<b>Intensité de l'exposition, déclaration, %</b>			
< 1 heure/jour	89	90	84
1-4 heures/jour	9	8	13
> 4 heures/jour	2	2	3
<b>Tâches administratives uniquement, %</b>	20	23	6

\*Échantillon au hasard : échantillon tiré au hasard parmi toutes les infirmières ayant un métier infirmier en 2011 ; Échantillon enrichi : sélectionné au hasard parmi les infirmières travaillant aux urgences, bloc opératoire et soins intensifs (plus exposés aux désinfectants) en 2011. NHS : Nurses' Health Study.

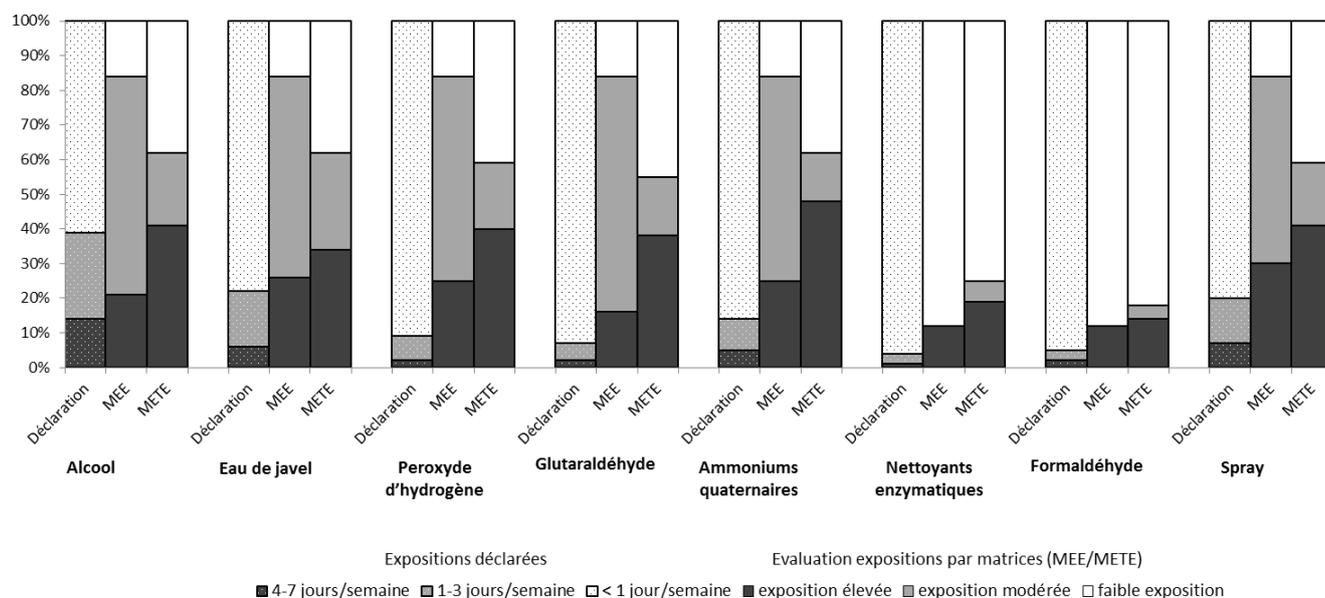
Cinquante-quatre pourcent des infirmières ont déclaré nettoyer les surfaces avec des désinfectants chaque semaine, tandis que 21% ont déclaré nettoyer les instruments avec des désinfectants chaque semaine. Cinquante-cinq pourcent des infirmières ont déclaré utiliser au moins un des 14 désinfectants spécifiques chaque semaine, 11% au moins une heure par jour et 20% ont déclaré effectuer uniquement des tâches administratives (Tableau 13). Le pourcentage d'infirmières utilisant des désinfectants 4-7 jours par semaine variait de 5% à 48%, tandis que l'utilisation hebdomadaire variait de 19% à 88% (Tableau 14). Les infirmières travaillant aux urgences, au bloc opératoire et aux soins intensifs utilisaient plus souvent des désinfectants chaque semaine pour nettoyer les instruments ou les surfaces (>80%) par rapport aux autres infirmières (Tableau 14).

**Tableau 14.** Description de l'utilisation de désinfectants par métiers infirmiers

	Tous (n=9 021)	Utilisation de désinfectants pour instruments et surfaces			
		Jamais (n=2 100)	<1 jour/semaine (n=1 773)	1-3 jours/semaine (n=2 956)	4-7 jours/semaine (n=2 192)
<b>Métier actuel, %</b>					
Urgences	433	5,1	6,9	56,4	31,6
Bloc opératoire	1 068	5,8	13,7	33,0	47,5
Soins intensifs	760	4,6	13,8	63,8	17,8
Hospitalisation	1 155	11,2	17,7	46,7	24,4
Consultation	2 074	26,2	20,6	27,2	26,0
Autres infirmières à l'hôpital	900	20,2	20,8	30,6	28,4
Infirmières en dehors de l'hôpital	1 222	34,0	20,4	23,5	22,2
Infirmières dans administration/formation	1409	50,5	30,3	14,7	4,5

Utilisation hebdomadaire : 1-3 jours/semaine ou 4-7 jours/semaine

Les produits les plus fréquemment déclarés (Figure 6) étaient l'alcool (utilisation hebdomadaire : 39%), le peroxyde d'hydrogène (22%) et les sprays (20%), puis les quats (14%), l'eau de Javel (9%), le glutaraldéhyde (7%), le formaldéhyde (5%) et les nettoyeurs enzymatiques (4%).



**Figure 6.** Utilisation de désinfectants spécifiques et évaluation de l'exposition par MEE et METE

Fréquence déclarée d'utilisation de désinfectants (alcool (n=8719), eau de javel (n=8628), peroxyde d'hydrogène (n=8589), glutaraldéhyde (n=8512), ammoniums quaternaires (n=8734), nettoyeurs enzymatiques (n=8549), formaldéhyde (n=8676) et spray (n=8995) et évaluation de l'exposition par la MEE (n=9073) et par la METE (n=8926).

Pour les 7 désinfectants et les sprays, la fréquence d'utilisation déclarée était manquante pour 0,9 à 6,6% des participants.

### *Définition des seuils utilisés pour mettre en place les matrices emplois-expositions et emplois-tâches-expositions*

La distribution de l'exposition professionnelle déclarée variait considérablement selon les désinfectants (Figure 5). Par conséquent, des seuils spécifiques aux désinfectants ont été définis comme décrit précédemment. Par exemple, pour l'alcool, le premier quartile était de 30,0 et la médiane était de 49,5 ; un métier infirmier pour lequel moins de 30% des infirmières déclaraient une exposition hebdomadaire à l'alcool était ainsi classé comme faiblement exposé à l'alcool, entre 30% et 49,9% comme moyennement exposé et plus de 50% comme fortement exposé (Tableau 11). Pour les autres désinfectants, les niveaux d'exposition ont été attribués de la même manière en fonction du premier quartile et de la médiane de chaque désinfectant. Pour le glutaraldéhyde, les nettoyants enzymatiques, l'eau de javel et le formaldéhyde, les valeurs du premier quartile et de la médiane étaient très faibles (<5% et 10%, respectivement, Figure 5) et des seuils minimaux ont donc été utilisés.

### *Mise en place des matrices emplois-expositions et emplois-tâches-expositions*

Les données utilisées pour la conception des MEE et METE sont résumées dans le Tableau 15 et présentées plus en détail dans le Tableau 16. Les expositions déclarées variaient considérablement selon les métiers infirmiers et les tâches. Parmi les infirmières travaillant aux urgences, 38% ont déclaré une utilisation hebdomadaire d'eau de javel et ont été classées comme fortement exposées à l'eau de javel par la MEE (Tableau 15). Les infirmières travaillant au bloc opératoire ont déclaré avoir moins recours à des produits contenant de l'eau de javel (24%) et ont été classées comme moyennement exposées à l'eau de javel par la MEE. Les expositions au sein d'un même métier variaient également, en fonction des tâches de désinfection. Par exemple, les infirmières travaillant au bloc opératoire ont été classées par la METE comme faiblement exposées à l'eau de javel lorsqu'elles ont déclaré n'effectuer aucune tâche de nettoyage (utilisation hebdomadaire déclarée par 9% des infirmières); moyennement exposées à l'eau de javel lorsqu'elles ont déclaré nettoyer uniquement les surfaces (utilisation hebdomadaire: 24%); et fortement exposées javel lorsqu'elles ont déclaré nettoyer au moins les instruments avec ou sans les surfaces (utilisation hebdomadaire: 36%).

**Tableau 15.** Exemples de niveaux d'exposition évalués *via* la MEE et la METE en utilisant les pourcentages d'utilisation hebdomadaire déclarée de désinfectants

Métiers	Tâches	n	Eau de javel		Glutaraldéhyde		Quats		Formaldéhyde	
			%	Niveau d'exposition	%	Niveau d'exposition	%	Niveau d'exposition	%	Niveau d'exposition
<b>Urgences</b>	MEE	433	38	2	11	2	21	2	0	0
	METE									
	Nettoyer surfaces uniquement	287	39	2	11	2	22	2	0	0
	Nettoyer au moins les instruments *	91	56	2	18	2	33	2	1	0
	Pas de tâches de désinfection	49	4	0	0	0	2	0	0	0
<b>Bloc opératoire</b>	MEE	1 074	24	1	11	2	20	2	30	2
	METE									
	Nettoyer surfaces uniquement	574	24	1	10	2	24	2	32	2
	Nettoyer au moins les instruments *	279	36	2	19	2	23	2	41	2
	Pas de tâches de désinfection	204	9	0	3	0	4,6	0	11	2
<b>Consultation</b>	MEE	2 086	18	1	8	1	14	1	2	0
	METE									
	Nettoyer surfaces uniquement	709	27	1	10	2	22	2	2	0
	Nettoyer au moins les instruments *	387	37	2	22	2	24	2	9	1
	Pas de tâches de désinfection	957	4	0	1	0	3	0	0	0
<b>Administration /Formation</b>	MEE	1 422	10	0	1	0	4	0	0	0
	METE									
	Nettoyer surfaces uniquement	226	34	2	4	0	14	1	0	0
	Nettoyer au moins les instruments *	45	64	2	7	1	14	1	0	0
	Pas de tâches de désinfection	1 128	3	0	0	0	2	0	0	0

n : effectif, % : utilisation hebdomadaire déclarée et niveau d'exposition estimé par la MEE / METE correspondant.

Les expositions ont été évaluées en 3 classes (0 : faible ; 1 : moyenne ; 2 : élevée) en utilisant des seuils spécifiques aux désinfectants définis à partir de la distribution des pourcentages déclarés d'exposition, par métier et tâches.

\*La plupart des infirmières de cette catégorie ont déclaré nettoyer des instruments et des surfaces.

Les résultats sont présentés par effectif et pourcentages arrondis (nombre entier le plus proche, ou 1<sup>ère</sup> décimale si la valeur était proche du seuil des MEE / METE)

**Tableau 16.** Pourcentage d'utilisation de désinfectants et sprays, utilisation de la déclaration des sujets pour créer les MEE et METE

Métiers	Tâches	n	Alcool		Eau de javel		Peroxyde d'hydrogène		Glutaraldéhyde		Quats		Nettoyants enzymatiques		Formaldéhyde		Spray		
			%	E	%	E	%	E	%	E	%	E	%	E	%	E	%	E	
<b>Urgences</b>	MEE1	433	45,9	1	37,9	2	20,6	2	11,5	2	21,4	2	3,4	0	0,5	0	27,8	2	
	METE1	287	47,5	1	38,9	2	18,7	2	11,5	2	21,6	2	1,6	0	0,4	0	23,0	2	
		Nettoyer surfaces uniquement	91	63,5	2	56,1	2	37,5	2	18,0	2	32,6	2	11,0	2	1,3	0	53,3	2
		Nettoyer au moins les instruments*	49	10,6	0	4,4	0	4,4	0	0,0	0	2,1	0	0,0	0	0,0	0	8,2	0
<b>Bloc opératoire</b>	MEE1	1 074	47,7	1	24,0	1	17,1	2	11,3	2	19,9	2	16,6	2	30,4	2	28,3	2	
	METE1	574	45,8	1	23,7	1	15,8	2	10,4	2	24,1	2	14,5	2	31,9	2	28,0	2	
		Nettoyer surfaces uniquement	279	67,9	2	36,0	2	28,1	2	19,5	2	22,8	2	29,2	2	41,3	2	41,7	2
		Nettoyer au moins les instruments*	204	25,0	0	9,1	0	5,6	1	2,6	0	4,6	0	5,2	1	11,1	2	10,3	1
<b>Soins intensifs</b>	MEE1	763	56,9	2	37,7	2	12,1	2	8,8	1	23,7	2	0,9	0	0,1	0	16,8	1	
	METE1	306	56,4	2	35,3	2	9,9	1	6,6	1	28,0	2	0,4	0	0,3	0	15,8	1	
		Nettoyer surfaces uniquement	310	68,4	2	51,1	2	18,5	2	14,6	2	23,9	2	1,8	0	0,0	0	21,4	1
		Nettoyer au moins les instruments*	134	32,6	1	14,3	1	3,8	0	2,3	0	13,4	1	0,0	0	0,0	0	8,3	0
<b>Hospitalisation</b>	MEE1	1 158	51,0	2	31,9	2	8,5	1	7,6	1	17,1	1	3,1	0	2,3	0	18,2	1	
	METE1	443	50,7	2	29,1	1	7,1	1	9,0	1	21,6	2	2,5	0	2,9	0	20,2	1	
		Nettoyer surfaces uniquement	367	66,3	2	53,8	2	13,7	2	11,9	2	21,3	2	6,2	1	2,9	0	25,6	2
		Nettoyer au moins les instruments*	330	33,7	1	11,4	1	4,4	0	1,6	0	6,0	1	0,6	0	0,9	0	7,3	0
<b>Consultation</b>	MEE1	2 086	42,1	1	17,8	1	8,0	1	7,7	1	13,6	1	3,9	0	2,3	0	21,5	1	
	METE1	709	50,0	2	26,8	1	9,7	1	10,0	2	22,5	2	2,7	0	1,8	0	30,1	2	
		Nettoyer surfaces uniquement	387	67,0	2	36,6	2	20,5	2	22,5	2	24,5	2	15,2	2	8,8	1	36,4	2
		Nettoyer au moins les instruments*	957	26,6	0	4,1	0	1,6	0	0,6	0	2,8	0	0,3	0	0,2	0	8,8	0
<b>Autres infirmières à l'hôpital</b>	MEE1	904	33,6	1	21,0	1	8,8	1	9,1	1	14,0	1	3,9	0	4,2	0	16,6	1	
	METE1	359	39,5	1	23,4	1	10,4	2	9,3	1	20,2	2	4,2	0	4,7	0	21,7	1	
		Nettoyer surfaces uniquement	165	66,9	2	48,1	2	21,6	2	25,2	2	25,8	2	11,6	2	10,7	2	31,5	2
		Nettoyer au moins les instruments*	365	13,5	0	7,0	0	1,9	0	2,2	0	2,5	0	0,3	0	0,8	0	4,7	0
<b>Infirmières en dehors de l'hôpital</b>	MEE1	1 233	36,1	1	18,9	1	7,8	1	6,1	1	8,1	1	2,0	0	0,8	0	24,4	2	
	METE1	351	50,0	2	33,0	2	11,5	2	7,9	1	16,9	1	1,5	0	0,6	0	44,0	2	
		Nettoyer surfaces uniquement	202	68,7	2	41,1	2	20,0	2	21,1	2	16,7	1	10,0	2	3,1	0	48,3	2
		Nettoyer au moins les instruments*	658	18,9	0	4,8	0	2,3	0	0,5	0	1,1	0	0,0	0	0,2	0	6,4	0
<b>Infirmières dans administration /formation</b>	MEE1	1 422	16,5	0	10,0	0	3,2	0	1,4	0	4,0	0	0,5	0	0,2	0	7,9	0	
	METE1	226	48,4	1	34,4	2	13,3	2	4,2	0	14,2	1	2,3	0	0,5	0	25,0	2	
		Nettoyer surfaces uniquement	45	59,1	2	63,6	2	9,3	1	7,1	1	13,9	1	2,3	0	0,0	0	33,3	2
		Nettoyer au moins les instruments*	1 128	8,6	0	3,1	0	0,8	0	0,5	0	1,7	0	0,1	0	0,2	0	3,5	0

Les résultats sont présentés, pour chaque désinfectant, avec le % de l'utilisation hebdomadaire déclarée, et le niveau d'exposition estimée par MEE / METE correspondant. Les expositions ont été évaluées en 3 classes (0 : faible ; 1 : moyenne ; 2 : élevée) via des seuils spécifiques aux désinfectants définis à partir de la distribution du pourcentage d'exposition déclarée par métiers et tâches.

\*La plupart des infirmières de cette catégorie ont déclaré nettoyer les instruments et les surfaces. E : niveau d'exposition

*Évaluation de l'exposition par déclaration, matrice emplois-expositions et matrice emplois-tâches-expositions : comparaison*

Globalement, plus d'infirmières ont été classées comme exposées (exposition moyenne ou élevée) par la MEE (alcool : 84%, eau de javel : 84% et sprays : 84%) et la METE (62%, 62% et 59%, respectivement) que par la déclaration brute des participants (Figure 6). De plus, davantage d'infirmières ont été classées comme fortement exposées par la METE (41%, 34% et 41% pour l'alcool, l'eau de javel et les sprays, respectivement) que par la MEE (21%, 26% et 30%, respectivement, Figure 6).

Les estimations de l'exposition par la MEE et la METE étaient différentes pour la plupart des métiers infirmiers et pour la plupart des désinfectants (Tableau 17), sauf pour les infirmières travaillant aux urgences et pour les infirmières dans l'administration/la formation (par exemple, respectivement 89% et 81% de ces infirmières ont été classés de la même manière par la MEE et la METE pour l'eau de javel ; Tableau 17). Pour l'exposition au formaldéhyde, les évaluations de l'exposition par la MEE et la METE étaient similaires.

**Tableau 17.** Comparaison de l'évaluation de l'exposition *via* la MEE et la METE, selon les services hospitaliers

			n	Alcool	Eau de javel	Peroxyde d'hydrogène	Glutaraldéhyde	Quats	Nettoyants enzymatiques	Formaldéhyde	Spray
<b>Urgences</b>	MEE		427	Moyenne	Elevée	Elevée	Elevée	Elevée	Faible	Faible	Elevée
	METE	Faible, %		12	11	11	11	11	<b>79</b>	<b>100</b>	11
		Moyenne, %		<b>67</b>	0	0	0	0	0	0	0
		Elevée, %		21	<b>89</b>	<b>89</b>	<b>89</b>	<b>89</b>	21	0	<b>89</b>
<b>Bloc opératoire</b>	MEE		1057	Moyenne	Moyenne	Elevée	Elevée	Elevée	Elevée	Elevée	Elevée
	METE	Faible, %		19	19	0	0	0	0	0	0
		Moyenne, %		<b>54</b>	<b>54</b>	19	19	19	19	0	19
		Elevée, %		27	27	<b>81</b>	<b>81</b>	<b>81</b>	<b>81</b>	<b>100</b>	<b>81</b>
<b>Soins intensifs</b>	MEE		750	Elevée	Elevée	Elevée	Moyenne	Elevée	Faible	Faible	Moyenne
	METE	Faible, %		0	0	18	18	0	<b>100</b>	<b>100</b>	18
		Moyenne, %		18	18	41	<b>41</b>	18	0	0	<b>82</b>
		Elevée, %		<b>82</b>	<b>82</b>	<b>41</b>	41	<b>82</b>	0	0	0
<b>Hospitalisation</b>	MEE		1140	Elevée	Elevée	Moyenne	Moyenne	Moyenne	Faible	Faible	Moyenne
	METE	Faible, %		0	0	29	29	0	<b>68</b>	<b>100</b>	29
		Moyenne, %		29	68	<b>39</b>	<b>39</b>	<b>29</b>	32	0	<b>39</b>
		Elevée, %		<b>71</b>	<b>32</b>	32	32	71	0	0	32
<b>Consultation</b>	MEE		2053	Moyenne	Moyenne	Moyenne	Moyenne	Moyenne	Faible	Faible	Moyenne
	METE	Faible, %		47	47	47	47	47	<b>81</b>	<b>81</b>	47
		Moyenne, %		<b>0</b>	<b>34</b>	<b>34</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	0	19	<b>0</b>
		Elevée, %		53	19	19	53	53	19	0	53
<b>Autres infirmières à l'hôpital</b>	MEE		889	Moyenne	Moyenne	Moyenne	Moyenne	Moyenne	Faible	Faible	Moyenne
	METE	Faible, %		41	41	41	41	41	<b>81</b>	<b>81</b>	41
		Moyenne, %		<b>40</b>	<b>40</b>	<b>0</b>	<b>40</b>	<b>0</b>	0	0	<b>40</b>
		Elevée, %		19	19	59	19	59	19	19	19
<b>Infirmières en dehors de l'hôpital</b>	MEE		1211	Moyenne	Moyenne	Moyenne	Moyenne	Moyenne	Faible	Faible	Elevée
	METE	Faible, %		54	54	54	54	54	<b>83</b>	<b>100</b>	54
		Moyenne, %		<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>29</b>	<b>46</b>	0	0	0
		Elevée, %		46	46	46	17	0	17	0	<b>46</b>
<b>Infirmières dans administration/formation</b>	MEE		1399	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
	METE	Faible, %		<b>81</b>	<b>81</b>	<b>81</b>	<b>97</b>	<b>81</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>81</b>
		Moyenne, %		16	0	3	3	19	0	0	0
		Elevée, %		3	19	16	0	0	0	0	19

En comparant les expositions élevées versus les expositions moyennes et ou faibles, plus d'infirmières étaient classées comme fortement exposées par la METE que par la MEE. Le contraire a été observé en comparant les expositions élevées ou moyennes versus les expositions faibles (Tableau 18). Pour l'alcool, par exemple, 21% des infirmières ont été classées comme fortement exposées par la MEE, contre 41% avec la METE ; cependant, 84% étaient classées comme moyennement ou fortement exposées avec la MEE et 62% avec la METE. Pour la plupart des désinfectants, sauf les nettoyeurs enzymatiques et le formaldéhyde, la METE classait plus d'infirmières dans les catégories d'exposition faible et élevée, alors qu'avec la MEE plus d'infirmières étaient classées dans la catégorie moyenne (Figure 6). La concordance entre la MEE et la METE était moyenne à modérée (coefficients Kappa 0,3-0,5) pour tous les désinfectants sauf pour le formaldéhyde (0,8). Les coefficients Phi étaient légèrement supérieurs aux coefficients Kappa pour tous les désinfectants (Tableau 18).

**Tableau 18.** Comparaison de l'évaluation de l'exposition par MEE et METE

n=9 073	Evaluation de l'exposition MEE, %	Evaluation de l'exposition METE, %	Coefficient Kappa	Coefficient Phi	Sensibilité*	Spécificité*
<b>Exposition : élevée versus moyenne et faible</b>						
Alcool	21	41	0,33	0,36	39	91
Eau de javel	26	34	0,31	0,31	45	84
Peroxyde d'hydrogène	25	40	0,32	0,34	43	87
Glutaraldéhyde	17	38	0,36	0,42	37	95
Quats	25	48	0,36	0,40	43	92
Nettoyants enzymatiques	12	19	0,55	0,58	50	97
Formaldéhyde	12	14	0,92	0,92	86	100
Spray	30	41	0,32	0,33	48	83
<b>Exposition : élevée et moyenne versus faible</b>						
Alcool	84	62	0,32	0,38	95	34
Eau de javel	84	62	0,32	0,38	95	34
Peroxyde d'hydrogène	84	59	0,29	0,35	95	31
Glutaraldéhyde	84	55	0,34	0,45	99	33
Quats	84	62	0,32	0,38	95	34
Nettoyants enzymatiques	12	25	0,57	0,63	47	100
Formaldéhyde	12	18	0,76	0,78	66	100
Spray	84	59	0,29	0,35	95	31

\* METE considérée comme la référence

Test de McNemar : p-value <0,0001 pour tous les désinfectants et expositions

### *Analyses de sensibilité*

En utilisant les méthodes 2 et 3 pour mettre en place la MEE et la METE, les évaluations de l'exposition étaient presque similaires à celles observées avec la méthode 1. Nous avons observé des discordances entre les trois méthodes pour l'eau de javel, le glutaraldéhyde et le formaldéhyde pour certains métiers infirmiers (Tableau 19).

**Tableau 19.** Comparaison des trois méthodes d'évaluation de l'exposition par MEE et METE

			Alcool	Eau de javel	Peroxyde d'hydrogène	Glutaraldéhyde	Quats	Nettoyants enzymatiques	Formaldéhyde	Sprays
<b>Urgences</b>	<b>METE 1/2/3</b>	<b>MEE 1/2/3</b>	1/2/1	2/2/2	2/1/2	2/1/1	2/2/2	0/0/0	0/0/0	2/2/2
		Nettoyer surfaces uniquement	1/2/1	2/2/2	2/1/2	2/1/1	2/2/2	0/0/0	0/0/0	2/2/1
		Nettoyer au moins les instruments *	2/2/2	2/2/2	2/2/2	2/2/2	2/2/2	2/1/1	0/0/0	2/2/2
		Pas de tâches de désinfection	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
<b>Bloc opératoire</b>	<b>METE 1/2/3</b>	<b>MEE 1/2/3</b>	1/2/2	1/2/1	2/1/2	2/1/1	2/2/2	2/1/2	2/2/2	2/2/2
		Nettoyer surfaces uniquement	1/2/2	1/2/1	2/1/2	2/1/1	2/2/2	2/1/2	2/2/2	2/2/2
		Nettoyer au moins les instruments *	2/2/2	2/2/2	2/2/2	2/2/2	2/2/2	2/2/2	2/2/2	2/2/2
		Pas de tâches de désinfection	0/0/0	0/0/0	1/0/1	0/0/0	0/0/0	1/0/1	2/0/1	1/0/1
<b>Soins intensifs</b>	<b>METE 1/2/3</b>	<b>MEE 1/2/3</b>	2/1/2	2/1/2	2/0/1	1/0/1	2/1/2	0/0/0	0/0/0	1/1/1
		Nettoyer surfaces uniquement	2/1/2	2/1/2	1/0/1	1/0/1	2/1/2	0/0/0	0/0/0	1/0/1
		Nettoyer au moins les instruments *	2/2/2	2/2/2	2/1/2	2/1/1	2/1/2	0/0/0	0/0/0	1/1/1
		Pas de tâches de désinfection	1/0/1	1/0/1	0/0/0	0/0/0	1/0/1	0/0/0	0/0/0	0/0/0
<b>Hospitalisation</b>	<b>METE 1/2/3</b>	<b>MEE 1/2/3</b>	2/1/2	2/1/2	1/0/1	1/0/1	1/1/1	0/0/0	0/0/0	1/1/1
		Nettoyer surfaces uniquement	2/1/1	1/1/1	1/0/1	1/0/1	2/1/2	0/0/0	0/0/0	1/1/1
		Nettoyer au moins les instruments *	2/2/2	2/2/2	2/0/1	2/0/1	2/1/2	1/0/1	0/0/0	2/2/2
		Pas de tâches de désinfection	1/1/1	1/0/1	0/0/0	0/0/0	1/0/1	0/0/0	0/0/0	0/0/0
<b>Consultation</b>	<b>METE 1/2/3</b>	<b>MEE 1/2/3</b>	1/2/1	1/1/1	1/0/1	1/0/1	1/1/1	0/0/1	0/0/0	1/1/1
		Nettoyer surfaces uniquement	2/2/2	1/1/1	1/0/1	2/0/1	2/2/2	0/0/0	0/0/0	2/2/2
		Nettoyer au moins les instruments *	2/2/2	2/2/2	2/2/2	2/2/2	2/2/2	2/1/2	1/1/1	2/2/2
		Pas de tâches de désinfection	0/1/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/1
<b>Autres infirmières à l'hôpital</b>	<b>METE 1/2/3</b>	<b>MEE 1/2/3</b>	1/1/1	1/1/1	1/0/1	1/1/1	1/1/1	0/0/1	0/0/1	1/1/1
		Nettoyer surfaces uniquement	1/1/1	1/2/1	2/1/1	1/0/1	2/2/2	0/0/1	0/0/1	1/2/2
		Nettoyer au moins les instruments *	2/2/2	2/2/2	2/1/2	2/2/2	2/2/2	2/2/2	2/2/1	2/2/2
		Pas de tâches de désinfection	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
<b>Infirmières en dehors de l'hôpital</b>	<b>METE 1/2/3</b>	<b>MEE 1/2/3</b>	1/1/1	1/1/1	1/0/1	1/0/1	1/0/1	0/0/0	0/0/0	2/2/2
		Nettoyer surfaces uniquement	2/2/2	2/2/2	2/0/1	1/0/1	1/1/1	0/0/0	0/0/0	2/2/2
		Nettoyer au moins les instruments *	2/2/2	2/2/2	2/1/2	2/2/2	1/2/1	2/1/1	0/0/0	2/2/2
		Pas de tâches de désinfection	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
<b>Infirmières dans administration/formation</b>	<b>METE 1/2/3</b>	<b>MEE 1/2/3</b>	0/0/0	0/0/1	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
		Nettoyer surfaces uniquement	1/1/1	2/1/2	2/0/1	0/0/0	1/1/1	0/0/0	0/0/0	2/1/2
		Nettoyer au moins les instruments *	2/2/2	2/2/2	1/0/1	1/0/1	1/1/1	0/0/0	0/0/0	2/2/2
		Pas de tâches de désinfection	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0

Méthode 1 (MEE 1 et METE 1) a été définie en prenant en compte le pourcentage de participants ayant déclaré une exposition hebdomadaire ; Méthode 2 (MEE 2 et METE 2) a été définie à partir d'un score combinant la fréquence et intensité d'exposition ; Méthode 3 (MEE 3 et METE 3) a été définie à partir d'un score pondéré utilisant la fréquence d'exposition déclarée

(0 : exposition faible ; 1 : moyenne ; 2 : élevée) – MEE 1/2/3 : Matrice emplois-expositions méthodes 1, 2 et 3 – METE 1/2/3 : matrice emplois-tâches-expositions méthode 1, 2 et 3

La distribution de l'exposition selon la déclaration des participants, la MEE et la METE a été stratifiée selon trois catégories d'âge (49-54, 55-59 et plus de 60 ans ; méthode 1). Comparativement aux infirmières plus jeunes, les infirmières plus âgées étaient moins souvent classées comme fortement exposées par les MEE et METE, et cela était en accord avec l'évaluation par la déclaration (Tableau 20).

**Tableau 20.** Comparaison de l'évaluation de l'exposition par déclaration, MEE et METE selon l'âge

n=9 073	Déclaration		MEE		METE	
	%		évaluation de l'exposition		évaluation de l'exposition	
Jours/semaines	1-3	4-7	moyenne	élevée	moyenne	élevée
	jours/semaine	jours/semaine				
<b>49-54 ans (n=2 045)</b>						
Alcool	25	15	61	24	22	46
Eau de javel	19	6	55	29	28	40
Peroxyde d'hydrogène	7	3	57	28	19	45
Glutaraldéhyde	6	2	68	17	17	43
Quats	10	7	57	28	15	53
Nettoyants enzymatiques	3	2	0	11	7	21
Formaldéhyde	2	3	0	11	5	14
Spray	13	6	56	28	19	45
<b>55-59 ans (n=3 517)</b>						
Alcool	24	16	64	21	21	43
Eau de javel	15	7	60	25	29	35
Peroxyde d'hydrogène	7	3	59	26	21	41
Glutaraldéhyde	5	2	67	18	17	40
Quats	8	5	59	26	15	50
Nettoyants enzymatiques	3	1	0	13	7	20
Formaldéhyde	3	3	0	13	5	15
Spray	12	7	53	32	18	44
<b>≥ 60 ans (n=3 511)</b>						
Alcool	26	13	64	20	21	36
Eau de javel	15	5	59	24	28	29
Peroxyde d'hydrogène	7	2	61	22	18	36
Glutaraldéhyde	5	2	68	15	17	33
Quats	8	4	61	22	14	43
Nettoyants enzymatiques	3	1	0	11	6	17
Formaldéhyde	3	2	0	11	4	12
Spray	14	6	54	30	17	37

## Discussion

Dans une étude auprès de 9 073 infirmières, nous avons observé une forte hétérogénéité des expositions aux désinfectants spécifiques, selon le métier infirmier et les tâches de désinfections réalisées. Les infirmières déclaraient fréquemment une utilisation hebdomadaire de désinfectants pour nettoyer les surfaces ou les instruments, en particulier celles travaillant aux urgences, au bloc opératoire et aux soins intensifs. Nous avons développé une METE spécifique aux infirmières pour évaluer l'exposition professionnelle aux désinfectants en prenant en compte la variabilité de l'exposition au sein d'un même métier. Ces résultats suggèrent que la METE serait une méthode à privilégier pour évaluer les expositions professionnelles chez les infirmières, par rapport à une MEE ou à la déclaration brute par questionnaire. La METE pourrait permettre de réduire les erreurs de classement sur l'exposition par rapport à la MEE, et plus précisément pour les métiers pour lesquels les tâches de désinfection sont hétérogènes.

## *Évaluation des expositions*

L'évaluation des expositions est une étape essentielle pour obtenir des résultats fiables lorsque l'on étudie leurs associations avec la maladie [292]. Dans la littérature, plusieurs méthodes ont été développées pour évaluer l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage et aux désinfectants mais aucune méthode n'est optimale. L'expertise permet une évaluation individuelle de l'exposition, et est souvent considérée comme la méthode la plus adaptée pour l'évaluation rétrospective des expositions [167,190]. Cependant, cette méthode est longue, coûteuse, difficilement applicable à de larges études épidémiologiques et n'est pas fiable pour évaluer l'exposition à tous les agents, car elle dépend des connaissances des experts [190,203].

La déclaration est une méthode simple qui permet de prendre en compte la variabilité d'exposition au sein d'un même intitulé de métier [197] et est facilement applicable à de larges études épidémiologiques. Cependant, des biais de mémoire ou de déclaration peuvent être présents et conduire à des erreurs de classement différentielles [197]. Dans l'étude NHSII, une prévalence plus faible était observée pour la plupart des expositions déclarées par rapport à l'évaluation des expositions avec la MEE et la METE. L'exposition est souvent sous-estimée par le personnel hospitalier [190], potentiellement à cause de la méconnaissance de la composition des produits de nettoyage et des désinfectants qu'ils utilisent.

En épidémiologie respiratoire, peu de MEE ont été mises en place pour évaluer les facteurs de risque professionnels de l'asthme [146,172] ou la bronchopneumopathie chronique obstructive [244,294]. Une MEE spécifique de l'asthme permettant d'évaluer l'exposition aux asthmogènes (agents connus comme causant un asthme professionnel), dont des désinfectants non spécifiques a été largement utilisée dans la littérature [84,98]. Deux MEE ont été développées chez le personnel hospitalier pour évaluer l'exposition à un large groupe d'agents [247] et de tâches [165] en France et aux États-Unis. Cependant, aucune de ces MEE ne fournit d'informations spécifiques concernant les composants des produits de nettoyage et de désinfection.

Les évaluations quantitatives de l'exposition, telles que l'exposition aux COVs, peuvent fournir une caractérisation plus précise de l'exposition [248], mais cette méthode d'évaluation a aussi des limites. Tout d'abord, les seuils de limite de détection ne permettent pas d'obtenir des mesures précises [250,251]. De plus, pour certains agents tels que les quats, les mesures environnementales sont difficiles en raison de la faible volatilité de l'agent [112]. Enfin, la durée de l'exposition ne peut pas être prise en compte, et d'autres sources de COVs tels que les matériaux de construction ou de revêtement peuvent induire des erreurs de mesure pour évaluer l'exposition liée aux produits de nettoyage et aux désinfectants [252]. Jusqu'à présent, à notre connaissance, quatre études avec des mesures environnementales de l'exposition chez le personnel hospitalier ont été identifiées [191,248,249,252].

### *Intérêt de la matrice emplois-tâches-expositions*

Nous avons mis en place pour la première fois une METE spécifique aux infirmières est développée pour évaluer l'exposition professionnelle à des désinfectants spécifiques, tout en tenant compte de la variabilité de l'exposition au sein d'un même métier infirmier selon les tâches de désinfection effectuées.

Dans les études épidémiologiques chez les personnels hospitaliers, les infirmières sont majoritairement considérées comme un métier et non comme des métiers [171,225]. L'importance de considérer les tâches d'un métier a été suggérée dans la littérature [212,232,233]. En prenant en compte les tâches, Droste *et al* [212] ont trouvé des associations significatives entre l'exposition à des substances cancérigènes établies, évaluées par une METE, et le cancer du poumon, mais pas avec l'exposition évaluée *via* la déclaration des participants. Nos résultats suggèrent que la METE est plus précise que la MEE pour évaluer l'exposition de la plupart des métiers infirmiers, à l'exception des infirmières travaillant aux urgences et celles travaillant dans l'administration/formation où l'exposition semble plus homogène.

Utiliser une METE plutôt qu'une MEE réduirait la perte d'informations liée au regroupement d'individus pour l'évaluation de l'exposition [194]. Dans l'étude NHSII, par rapport à la METE, l'évaluation des expositions par la MEE manquait de sensibilité pour le niveau d'exposition élevé, ainsi que de spécificité pour le niveau d'exposition moyen. Le manque de spécificité et de sensibilité entraîne des biais importants lorsque l'on étudie le lien avec la santé [198]. L'intérêt de la METE a été confirmé dans l'étude NHSII, lors de son application pour étudier l'association entre l'exposition professionnelle aux désinfectants et le contrôle de l'asthme [297].

### *Désinfectants spécifiques et agents de nettoyage*

Les produits de nettoyage et de désinfection sont des mélanges complexes de nombreux composés chimiques qui peuvent causer ou exacerber un asthme de par leurs propriétés irritantes ou sensibilisantes [116]. Dans notre étude, nous avons développé une MEE et une METE afin d'évaluer l'exposition aux produits de nettoyage et aux désinfectants considérés comme irritants (exemple : eau de javel, ammoniac) et sensibilisants (exemple : quats, glutaraldéhyde) [298,299]. L'évaluation de l'exposition pour chaque métier infirmier et tâches dans notre étude est en accord avec l'utilisation habituelle de désinfectants spécifiques dans les hôpitaux [300]. Par exemple, les quats sont généralement utilisés comme désinfectants de surfaces « non critiques » (exemple : planchers, meubles) ainsi que pour la désinfection du matériel médical qui est en contact avec la peau [300]. Le glutaraldéhyde est utilisé en particulier pour une désinfection de niveau élevé du matériel médical tel que les endoscopes [300].

Dans cette étude, l'utilisation de formaldéhyde au travail a principalement été déclarée par les infirmières travaillant au bloc opératoire, et ces infirmières étaient classées fortement exposées au formaldéhyde par la METE quelle que soit la tâche de désinfection effectuée. Une possible

explication serait que les infirmières travaillant au bloc opératoire utiliseraient le formaldéhyde pour des tâches spécifiques comme pour la conservation de tissus prélevés lors de biopsies, et non pour les tâches de désinfection [300]. Par ailleurs, étant donné la faible proportion d'infirmières déclarant utiliser du formaldéhyde, nous avons dû définir un seuil minimal de 10% pour définir une exposition «élevée» et un seuil de 5% pour définir une exposition «moyenne». Comme l'exposition au formaldéhyde est probablement hétérogène, ce seuil peut mal définir le niveau d'exposition élevée. Le formaldéhyde a été classé comme substance cancérigène pour l'homme par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) et est une substance cancérigène probable pour l'agence américaine de protection de l'environnement (EPA). En conséquence, son utilisation a probablement diminué dans les hôpitaux car un contact limité avec le formaldéhyde a été recommandé [300].

Dans une étude menée dans cinq hôpitaux américains, les tâches de nettoyage et de désinfection (au moins une fois par jour) étaient fréquentes parmi les infirmières (66%) [291], en accord avec nos résultats. Parmi le personnel hospitalier américain [165], l'exposition déclarée aux produits de nettoyage et aux désinfectants pendant le nettoyage des instruments (42%) et le nettoyage des surfaces des bâtiments (78%) étaient plus élevées que dans notre étude chez des infirmières. Dans une étude française sur le personnel hospitalier [190], 15% ont déclaré une exposition au formaldéhyde, 39% à l'eau de javel, 64% à l'alcool, 14% aux quats, 7% à l'ammoniac et 39% aux sprays, ce qui est également plus élevé que dans notre étude pour tous les désinfectants, sauf pour les quats. Cependant, la population française comprenait des agents d'entretien de l'hôpital, qui peuvent avoir des niveaux d'exposition plus élevés que les infirmières. Néanmoins, le classement (du produit le plus utilisé à celui le moins fréquemment utilisé) des désinfectants était le même que dans notre étude. Dans une autre étude française, des niveaux d'exposition beaucoup plus élevés ont été observés (exemple : 98% des infirmières ont déclaré une exposition aux quats) [112]. Cependant, l'exposition était définie comme l'utilisation des produits au moins une fois par mois, alors que dans notre étude c'est l'exposition hebdomadaire qui a été étudiée. Il est probablement plus pertinent d'évaluer l'usage de produits de façon hebdomadaire que mensuelle. En effet, une utilisation hebdomadaire de produits de nettoyage ou désinfectants était associée avec l'asthme, alors que peu d'études soulignent l'impact d'une exposition sporadique (sauf pour un pic d'exposition élevé).

### *Forces et limites*

Les forces de notre étude sont la taille de l'échantillon (n=9 073) et le taux de participation élevé (91%). Comme le suggèrent Delclos *et al* [225], pour les produits de nettoyage et les désinfectants, il est utile de construire une MEE indépendamment de l'état de santé des sujets afin d'éviter les erreurs de classement différentielles de l'exposition. En conséquence, nous avons mis en place la MEE et la METE à partir d'un échantillon d'infirmières non-asthmatiques pour évaluer l'exposition professionnelle indépendamment de la maladie. De plus, nous avons mis en place la

MEE et la METE *via* un questionnaire détaillé fournissant des informations spécifiques sur les désinfectants, et les tâches de nettoyage, précédemment jugées pertinentes pour étudier les facteurs de risque liés à l'asthme [165]. Nous avons également collecté des données sur les noms de marque pour certains produits utilisés par les infirmières, et réévalué les expositions individuelles aux désinfectants spécifiques en utilisant les informations contenues dans les FDS de ces produits [301]. Nous avons utilisé une méthode standardisée pour définir les seuils, spécifiques pour chaque désinfectant, pour les niveaux d'exposition faibles, moyens et élevés. Par ailleurs, nous avons mis en place la METE en utilisant trois méthodes différentes, basées sur l'exposition hebdomadaire uniquement ou en considérant l'intensité de l'exposition et la fréquence. La méthode basée sur l'intensité nécessitait plus d'hypothèses (par exemple : l'intensité était considérée identique pour tous les désinfectants utilisés), et sa précision pourrait présenter des limites de par la faible proportion de participants déclarant être exposés plus d'une heure par jour. Cependant, pour les trois méthodes utilisées pour la METE, des évaluations d'exposition assez similaires ont été observées pour la plupart des désinfectants (ce qui était moins le cas pour la MEE), ce qui conforte la validité des estimations basées sur la METE. Enfin, utiliser la METE proposée pour évaluer l'exposition aux désinfectants chez les infirmières n'est pas coûteux car trois questions simples suffisent pour la mettre en place (une question sur le type de métier infirmier et deux questions sur les tâches générales de nettoyage). Cet outil présente donc un intérêt pour une application dans de larges études épidémiologiques.

Les MEE et METE que nous avons développées présentent des limites. Tout d'abord, pour certains désinfectants (acide acétique, ammoniac, chloramine T, oxyde d'éthylène, orthophtaldéhyde, acide peracétique, composés phénoliques) nous n'avons pas évalué l'exposition par ces méthodes en raison de la faible prévalence de l'exposition (<10%) dans tous les emplois infirmiers [217,227]. En effet, il a été montré qu'une MEE favorisant la spécificité plutôt que la sensibilité, permet de mettre en évidence un excès de risque pour une exposition chimique spécifique lorsque la prévalence de cette exposition est au moins de 10% dans la population étudiée [227]. Ainsi, les MEE et METE ont été mises en place pour évaluer l'exposition aux désinfectants les plus communément utilisés. Par ailleurs, l'exposition des infirmières à ces désinfectants non inclus dans notre évaluation est susceptible d'être limitée ou passive. Par exemple, l'acide peracétique est souvent utilisé dans des machines automatiques pour la stérilisation des instruments. L'ammoniac et les composés phénoliques, parfois utilisés pour nettoyer les surfaces dans l'environnement (exemple : tables, barrières de sécurité du lit, sols) [116,300], pourraient être plus souvent utilisés par d'autres personnels que les infirmières (agents d'entretien, techniciens) [291]. De plus, la MEE et la METE ont été développées dans une population d'infirmières américaines, et la reproductibilité de ces méthodes dans d'autres populations nécessite des études complémentaires. Enfin, nous ne pouvons pas valider formellement les estimations de la MEE et de la METE en raison de l'absence d'une référence (« gold standard »), ce qui est une limite classique des MEE [199].

Pour conclure, les tâches de nettoyage et de désinfection impliquent l'utilisation de diverses substances potentiellement astmogènes, et ces tâches sont fréquentes chez les infirmières. Les expositions professionnelles des infirmières variaient grandement selon le métier et les tâches effectuées. Nous avons mis en place une METE spécifique aux personnels infirmiers qui permet de prendre en compte la variabilité d'exposition au sein d'un même métier. Concevoir des outils fiables pour évaluer l'exposition professionnelle à des agents spécifiques est important pour quantifier leurs rôles délétères sur la santé, et permettre la mise en place de stratégies de prévention de l'asthme optimales. Enfin, l'intérêt de la METE a été confirmé après application des MEE et METE pour étudier l'association entre l'exposition professionnelle aux désinfectants et le contrôle de l'asthme dans l'ensemble la cohorte NHSII (asthmatiques et non-asthmatiques) [297]. En utilisant la METE, dans cette étude, des associations entre l'exposition au formaldéhyde, glutaraldéhyde, eau de javel, peroxyde d'hydrogène ou nettoyeurs enzymatiques et un asthme mal contrôlé ont été observées [297].

## **5.2. Développement d'une méthode d'évaluation des expositions professionnelles aux produits de nettoyage et aux désinfectants basée sur l'utilisation de codes-barres**

*Ce travail a été présenté aux congrès EPICOH à Barcelone en Septembre 2016, E-Health à Paris en Octobre 2016, et SF2H à Nice en Juin 2017, ainsi qu'aux séminaires PEPI en Novembre 2016 et Open Health Institute en Novembre 2017. Il correspond à un article publié dans la revue Occupational and Environmental Medicine [302].*

### **Introduction**

L'article précédent a permis de développer une méthode d'évaluation des expositions professionnelles aux produits de nettoyage et aux désinfectants (METE). Cependant, une évaluation individuelle des expositions à grande échelle serait plus optimale. Ainsi, dans cette partie, nous avons développé une autre méthode d'évaluation des expositions professionnelles aux produits de nettoyage et aux désinfectants.

De nouveaux outils tels que les applications smartphone avec des « capteurs » (exemple : lecteur de codes-barres) sont de plus en plus utilisés en épidémiologie [303] et peuvent améliorer la collecte des données [242]. Une nouvelle méthode d'évaluation basée sur l'utilisation de codes-barres a été proposée pour déterminer le type de produits de nettoyage et de produits cosmétiques utilisés à domicile [253]. Cette méthode n'a jamais été appliquée pour évaluer l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage. L'objectif de cette étude est d'évaluer la faisabilité d'une méthode innovante, basée sur une application smartphone et des codes-barres, pour améliorer, dans les études épidémiologiques, l'évaluation des expositions professionnelles aux produits de nettoyage et aux désinfectants pour les personnels hospitaliers et les agents d'entretien. Trois étapes ont été définies pour atteindre ces objectifs : (1) développer une base de données de produits de nettoyage utilisés dans les hôpitaux en France ; (2) développer une application smartphone pour scanner les codes-barres des produits et remplir un court questionnaire ; et (3) tester et évaluer cette nouvelle méthode dans une étude pilote menée dans un hôpital français.

## Méthodes

### *Base de données des produits de nettoyage et des désinfectants*

Différentes sources ont été utilisées pour développer la base de données. La source initiale était ProdHyBase<sup>®</sup>, une base de données non exhaustive de désinfectants, détergents et produits de nettoyage pour les mains utilisés dans les hôpitaux en France. Cette base de données est gérée par des experts en hygiène hospitalière. Les produits recensés dans cette base de données sont envoyés sous forme de dossiers papier par les fournisseurs de ces produits aux experts de ProdHyBase<sup>®</sup>. Ces derniers vérifient la cohérence et l'exhaustivité des données fournies sur un produit avant d'enregistrer et de saisir les informations (nom, type d'utilisation ou encore présentation) du produit sur le site internet de ProdHyBase<sup>®</sup> (<http://www.prodhybase.fr/>). Pour chaque produit, le dossier papier contient la fiche technique (FT) du produit, sa FDS, son étiquette avec ou sans codes-barres, des informations concernant la réglementation et une fiche Simmbad. Simmbad est un site internet fournissant des informations sur les substances actives des biocides, déclarées par les fournisseurs (<https://simmbad.fr/servlet/accueilMinistere.html>). Par la suite, nous avons cherché sur internet les FT, FDS et fiches Simmbad les plus récentes afin de compléter les données sur la composition des produits présents dans ProdHyBase<sup>®</sup>.

En utilisant toutes ces sources de données, j'ai mis en place une base de données de produits de nettoyage et de désinfectants utilisés dans les hôpitaux français en collaboration avec l'équipe de ProdHyBase<sup>®</sup>. La base de données contient pour chaque produit des informations sur son nom, code-barres, usage, forme et composition. Nous avons déterminé à partir de la base de données et de la littérature, une liste des substances spécifiques les plus couramment trouvées dans les produits de nettoyage et les désinfectants : formaldéhyde, glutaraldéhyde, orthophtalaldéhyde, eau de javel, peroxyde d'hydrogène, acide peracétique, acide acétique, alcool, ammoniac, quats, oxyde d'éthylène, chloramine T, composés phénoliques, nettoyeurs enzymatiques, éther de glycol, amine et parfum. Certaines de ces substances ont été identifiées dans la littérature comme causant ou aggravant potentiellement un asthme [93,112,192]. Un toxicologue (Centre anti-poison, Paris) nous a donné des conseils pour identifier les substances spécifiques à partir de la liste des ingrédients d'un produit.

### *Application smartphone*

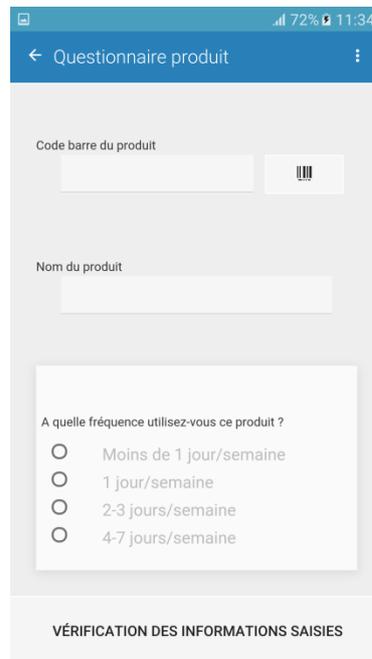
Le développement de l'application (Figure 7) a été réalisé par Epiconcept, une entreprise spécialisée dans le développement de systèmes de technologie de l'information pour la santé publique (<https://www.epiconcept.fr/>). L'application a été développée sous le système d'exploitation Android via Voozanoo (<http://www2.voozanoo.net/>), une plateforme sécurisée et open source de création de systèmes d'information en ligne, qui permet la création de questionnaires et la gestion d'une application ainsi que les données qu'elle recueille.

L'application contient un lecteur de codes-barres pour scanner le code-barres d'un produit et sept champs à compléter manuellement : le nom du produit scanné, la fréquence d'utilisation du produit (par semaine et par jour), l'usage (exemple : friction des mains, nettoyage des instruments, etc.), la forme (exemple : liquide, spray, etc.), l'utilisation d'équipement de protection et si le produit est utilisé dans un lieu confiné.

1a. Page d'accueil de l'application



1b. Extrait du questionnaire



1c. Scan d'un code-barres



**Figure 7.** Extrait de l'application COBANET-Hôpital

### *Test de l'application smartphone : description des données collectées*

L'application smartphone a été testée pendant deux semaines (sur une demi-journée par service) en Février 2017 à l'hôpital Raymond Poincaré, un centre hospitalier universitaire de 393 lits situé à Garches. L'étude a eu lieu dans sept services : consultation, endoscopie, laboratoire d'anatomopathologie, maladies infectieuses, radiologie, bloc opératoire et salle d'induction. Une réunion a été organisée pour expliquer l'étude pilote au personnel de l'hôpital avant le test de l'application. Dans chaque service, la participation d'au moins un(e) infirmier(e) ou, le cas échéant, d'un manipulateur radio ou d'une technicienne de laboratoire), un(e) aide-soignant(e) et un agent d'entretien a été sollicité. Quatorze employés ont participé à l'étude pilote. Comme un agent d'entretien travaillait dans deux services différents, deux noms d'utilisateur ont été attribués à cet agent d'entretien (un pour chaque service). Au total, 15 utilisateurs ont donc été enregistrés dans l'application. Le jour de l'enquête, j'ai brièvement expliqué l'utilisation de l'application à chaque participant avant qu'ils ne scannent les produits qu'ils utilisent. Certains participants ont testé l'application eux-mêmes et d'autres ont sollicité mon aide. Un smartphone avec l'application déjà installée était fourni (par l'Inserm) pendant une demi-journée à chaque participant, ainsi qu'un nom

d'utilisateur et un code d'accès pour se connecter à l'application. Les participants devaient scanner le code-barres des produits et remplir le questionnaire *via* l'application pour tous les produits de nettoyage et de désinfection qu'ils utilisaient au travail. Ils devaient ensuite vérifier et valider leurs réponses.

Des analyses descriptives sur les caractéristiques des participants, les services, le nombre d'enregistrements par participant (un enregistrement fait référence à un produit enregistré par un participant dans un service), la forme, la fréquence d'utilisation, l'usage et la composition des produits ont été réalisées.

L'étude pilote a été approuvée par le comité d'évaluation éthique et d'examen institutionnel de l'Inserm (CEEI/IRB IRB00003888 le 17 Janvier 2017).

### *Évaluation de la méthode*

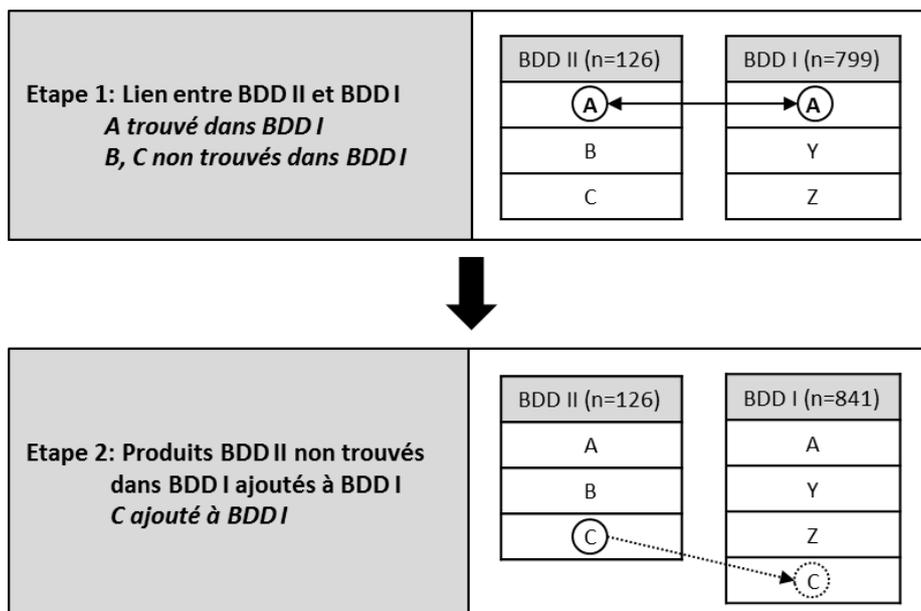
Nous avons évalué la méthode développée selon plusieurs critères : la proportion de données manquantes et d'erreurs de saisie, la proportion d'enregistrements issus du test trouvés dans la base de données de produits de nettoyage et de désinfectants, la concordance entre les informations enregistrées par les participants et les photos des produits utilisés que j'ai prises lors de l'enquête, et les réponses à un questionnaire de satisfaction.

#### Données manquantes et erreurs de saisie

Le pourcentage de données manquantes pour les codes-barres et les noms de produits ainsi que le pourcentage d'erreurs de saisie pour les noms de produits ont été évalués. Les codes-barres et les noms des produits enregistrés ont été comparés aux photos prises lors de l'enquête et à des informations sur les produits trouvées sur internet.

#### Lien entre les enregistrements issus du test et la base de données des produits de nettoyage/désinfectants

Après avoir complété et corrigé les codes-barres et les noms des produits enregistrés *via* l'application, nous avons fusionné les données recueillies à l'hôpital avec les codes-barres et les noms des produits de nettoyage et des désinfectants de la base de données initiale afin de trouver la composition des produits enregistrés *via* l'application (étape 1, Figure 8). Le pourcentage d'enregistrements trouvés dans la base de données de produits de nettoyage et de désinfectants et donc possédant des informations sur la composition a été évalué. Pour les produits enregistrés mais non trouvés dans la base de données, nous avons fait des recherches sur internet et utilisé les photos pour compléter leur composition, forme ou encore leur usage. Ensuite, ces enregistrements ont été ajoutés à la base de données initiale (étape 2, Figure 8), et le pourcentage d'enregistrements pour lesquels la composition était disponible a été évalué.



A, B, C : exemple de produits (noms et codes-barres) collectés à l'hôpital

A, Y, Z : exemple de produits (noms et codes-barres) présents dans la base de données de produits de nettoyage et de désinfectants

**Figure 8.** Lien entre les enregistrements recueillis lors de l'étude pilote en hôpital (BDD II) et la base de données de produits de nettoyage et de désinfectants (BDD I)

#### Concordance entre les photos des produits et les informations enregistrées via l'application

Lors de l'enquête, j'ai pris des photos des produits scannés par les participants lorsque cela était possible, afin d'évaluer *a posteriori* la qualité des informations saisies *via* l'application (noms et codes-barres).

#### Questionnaire de satisfaction

Un questionnaire de satisfaction a été transmis aux participants afin d'évaluer leur satisfaction concernant l'application smartphone.

Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant SAS V.9.

## Résultats

### *Base de données des produits de nettoyage et des désinfectants*

La base de données de produits de nettoyage et de désinfectants initiale contenait 799 noms de produits (Figure 8 et Tableau 21). Des codes-barres étaient disponibles pour 28% des produits et des informations pour la composition étaient disponibles pour 98% des produits. Certains produits contenaient jusqu'à 30 ingrédients. Pour un produit, plusieurs formes pouvaient exister (exemple : spray, lingette, etc.), avec autant de codes-barres que de formes. En ce qui concerne l'usage,

33%, 26%, 22% et 5% des produits étaient destinés à nettoyer/désinfecter les surfaces, les mains, les appareils médicaux ou les instruments et les toilettes, respectivement.

**Tableau 21.** Extrait de la base de données des produits de nettoyage et des désinfectants utilisés en milieu hospitalier

Nom	Codes-barres	Usage	Forme	Ingrédient 1	Ingrédient 2	...
Produit 1	3519220038122	Désinfectant surfaces	Bidon 5L	Chlorure de didécyl diméthyl ammonium	Dodécyldipropylène triamine	
Produit 1	3519220038139	Désinfectant surfaces	Dose 20ml	Chlorure de didécyl diméthyl ammonium	Dodécyldipropylène triamine	
Produit 3	3519220038023	Désinfectant surfaces	Bidon 5L	Alcool gras éthoxylé	Chlorure de didécyl diméthyl ammonium	
Produit 3	3519220038016	Désinfectant surfaces	Dose 20ml	Alcool gras éthoxylé	Chlorure de didécyl diméthyl ammonium	
Produit 5	3519220038108	Désinfection par pulvérisation surfaces	Spray 750ml	Chlorure de didécyl diméthyl ammonium	Polyhexaméthylène biguanide	
Produit 6	3519220054078	Désinfectant/détergents surfaces	Bidon 5L	Acide lactique	Alkylpolyglycoside C8-10	
Produit 6	3519220054085	Désinfectant/détergents surfaces	Spray 750ml	Acide lactique	Alkylpolyglycoside C8-10	
Produit 8	3519220054061	Désinfectant/détergents surfaces	Bidon 5L	Acide lactique	Alkylpolyglycoside C8-10	
Produit 9	3519220054054	Désinfectant/détergents surfaces	Bouteille 1L	Glycérine	Acide lactique	

#### *Test de l'application smartphone : description des données collectées*

##### Participants et services

Les participants avaient en moyenne 47 ans avec un minimum de 27 ans et un maximum de 64 ans, et la majorité étaient des femmes (86,7%). Leurs métiers et les services hospitaliers dans lesquels ils travaillaient sont décrits dans le Tableau 22.

**Tableau 22.** Description du nombre de produits utilisés selon le type de métier et service, Hôpital Raymond Poincaré, Février 2017

<b>Variables</b>	<b>Moyenne(ET) – Nombre de produits</b>	<b>Min-Max</b>
Total (N=15)	8,4 (4,7)	2-16
Nombre de produits par métiers		
Agents d'entretien (n=5)	4,6 (2,1)	2-7
Aides-soignantes (n=5)	10,8 (4,0)	6-16
Infirmières (n=3)	7,7 (6,4)	3-15
Manipulateur radio (n=1)	14,0	-
Technicien de laboratoire (n=1)	12,0	-
Nombre de produits par services		
Radiologie (n=3)	12,0 (5,3)	6-16
Consultation (n=2) *§	9,0 (8,5)	3-15
Endoscopie (n=2) *§	6,5 (6,4)	2-11
Maladies infectieuses (n=3)	4,7 (1,5)	3-6
Laboratoire d'anatomo-pathologie (n=3)	9,0 (2,7)	7-12
Bloc opératoire (n=1) §	5,0	-
Salle d'induction (n=1) §	13,0	-

\* Un même agent d'entretien travaillait dans 2 services différents.

§ En consultation/endoscopie, l'infirmière et l'aide-soignante étaient enregistrées pour un service donné mais en pratique elles travaillaient dans les deux services. Elles ont enregistré tous les produits qu'elles utilisaient sans faire de distinction entre le service de consultation et le service d'endoscopie.

Étant donné la proximité entre la salle d'opération et la salle d'induction, nous avons fait l'hypothèse que les travailleurs étaient dans la même situation.

ET : écart-type

Min-Max : Minimum-Maximum

### Nombre de produits

Au cours de l'étude pilote, nous avons recueilli 126 enregistrements correspondant à 50 noms de produits différents. Les participants ont enregistré 8,4 produits en moyenne avec un minimum de 2 produits et un maximum de 16 produits par participant. Les nombres moyens de produits les plus élevés ont été enregistrés en radiologie et en salle d'induction (Tableau 22).

### Fréquence d'utilisation

La majorité des produits étaient utilisés plus d'une fois par semaine (50,0% 4-7 jours/semaine ; 20,6% 2-3 jours/semaine et 9,5% 1 jour/semaine). Parmi les produits utilisés chaque semaine, 16,8% étaient utilisés plus de 20 fois par jour (Tableau 23). Parmi ceux qui utilisaient des sprays, une utilisation de 4-7 jours par semaine a été déclarée pour 75% des sprays scannés par les infirmières et pour 50% de sprays scannés par les agents d'entretien, le manipulateur radio et les aides-soignantes. Parmi ceux qui utilisaient des sprays au moins une fois par semaine, une utilisation plus de 20 fois par jour a été déclarée pour environ 25% des sprays scannés par les agents d'entretien, les infirmières et les aides-soignantes (Tableau 24).

**Tableau 23.** Fréquence d'utilisation par semaine et jour selon les métiers pour tous les enregistrements (N=126), Hôpital Raymond Poincaré, Février 2017

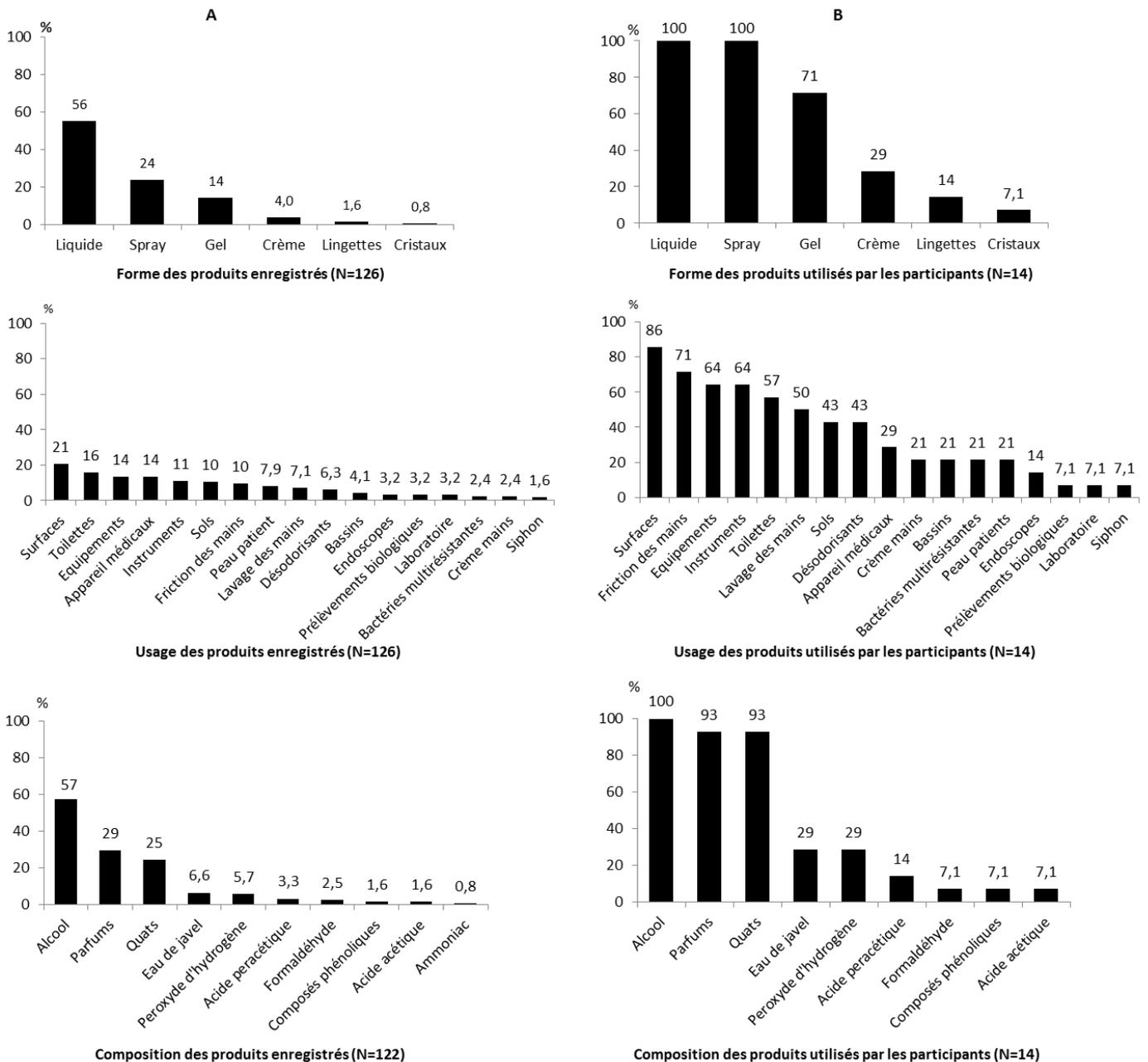
Métiers	Fréquence d'utilisation par semaine n (%)					Fréquence d'utilisation par jour - n (%) (produits utilisés de façon hebdomadaire)					Total	
	<1	1	2-3	4-7	Total	1	2-5	6-10	11-20	>20		Total
	fois/s	fois/s	fois/s	fois/s		fois/jr	fois/jr	fois/jr	fois/jr	fois/jr		
Agents d'entretien	1 (4,4)	4 (17,4)	9 (39,1)	9 (39,1)	23 (18,2)	8 (36,4)	8 (36,4)	4 (18,2)	0	2 (9,0)	22 (21,8)	
Aides-soignantes	8 (14,8)	4 (7,4)	11 (20,4)	31 (57,4)	54 (42,9)	7 (15,2)	19 (41,3)	9 (19,6)	3 (6,5)	8 (17,4)	46 (45,5)	
Infirmières	7 (30,4)	1 (4,4)	3 (13,0)	12 (52,2)	23 (18,2)	2 (12,5)	3 (18,7)	4 (25,0)	2 (12,5)	5 (31,3)	16 (15,8)	
Manipulateur radio	6 (42,9)	1 (7,1)	1 (7,1)	6 (42,9)	14 (11,1)	1 (12,5)	2 (25,0)	0	3 (37,5)	2 (25,0)	8 (7,9)	
Technicien de laboratoire	3 (25,0)	2 (16,7)	2 (16,7)	5 (41,6)	12 (9,6)	4 (44,4)	4 (44,4)	1 (11,1)	0	0	9 (8,9)	
Total	25 (19,9)	12 (9,5)	26 (20,6)	63 (50,0)	126 (100,0)	22 (21,8)	36 (35,7)	18 (17,8)	8 (7,9)	17 (16,8)	101 (100,0)	

**Tableau 24.** Fréquence d'utilisation par semaine et jour selon les métiers pour les enregistrements sous forme de spray, Hôpital Raymond Poincaré, Février 2017

Métiers	Fréquence d'utilisation par semaine n (%)					Fréquence d'utilisation par jour - n (%) (produits utilisés de façon hebdomadaire)					Total	
	<1	1	2-3	4-7	Total	1	2-5	6-10	11-20	>20		Total
	fois/s	fois/s	fois/s	fois/s		fois/jr	fois/jr	fois/jr	fois/jr	fois/jr		
Agents d'entretien	1 (12,5)	1 (12,5)	2 (25,0)	4 (50,0)	8 (26,7)	1 (14,3)	3 (42,9)	1 (14,3)	0	2 (28,6)	7 (26,9)	
Aides-soignantes	0	1 (7,6)	6 (46,2)	6 (46,2)	13 (43,3)	4 (30,8)	5 (38,5)	1 (7,7)	0	3 (23,1)	13 (50,0)	
Infirmières	0	0	1 (25,0)	3 (75,0)	4 (13,3)	1 (25,0)	0	2 (50,0)	0	1 (25,0)	4 (15,3)	
Manipulateur radio	1 (50,0)	0	0	1 (50,0)	2 (6,7)	0	0	0	0	1 (100,0)	1 (3,9)	
Technicien de laboratoire	2 (66,7)	1 (33,3)	0	0	3 (10,0)	1 (100,0)	0	0	0	0	1 (3,9)	
Total	4 (19,9)	3 (9,5)	9 (20,6)	14 (50,0)	30 (100,0)	7 (26,9)	8 (30,8)	4 (15,4)	0	7 (26,9)	26 (100,0)	

## Forme

Parmi les 126 enregistrements, la majorité était des produits liquides (Figure 9). Tous les travailleurs de l'étude pilote (N=14) ont déclaré utiliser au moins un produit sous forme liquide et sous forme de spray chaque semaine. La forme des produits par service et métier est décrite dans le Tableau 25.



**Figure 9.** Distribution des formes, usage et composition des produits : (A) données présentées en pourcentage parmi tous les produits enregistrés et (B) données présentées en pourcentage de travailleurs déclarant une utilisation hebdomadaire de chaque catégorie de produits

**Tableau 25.** Formes des produits selon le métier et le service pour tous les produits déclarés (N=126), Hôpital Raymond Poincaré, Février 2017

	Différentes formes des produits						Total n (%)
	Crème n (%)	Cristaux n (%)	Gel n (%)	Lingettes n (%)	Liquide n (%)	Spray n (%)	
<b>Métiers</b>							
Agents d'entretien	0	0	5	0	10	8	23 (18,2)
Aides-soignantes	3	1	9	1	27	13	54 (42,9)
Infirmières	1	0	2	1	15	4	23 (18,2)
Manipulateur radio	1	0	2	0	9	2	14 (11,1)
Technicien de laboratoire	0	0	0	0	9	3	12 (9,6)
<b>Services</b>							
Radiologie	2	0	7	1	19	7	36 (28,6)
Consultation	1	0	2	1	11	3	18 (14,3)
Endoscopie	0	1	2	0	8	2	13 (10,3)
Maladies infectieuses	0	0	2	0	6	6	14 (11,1)
Laboratoire d'anatomo- pathologie	1	0	2	0	16	8	27 (21,4)
Bloc opératoire	0	0	0	0	4	1	5 (4,0)
Salle d'induction	1	0	3	0	6	3	13 (10,3)
<b>Total</b>	<b>5 (4,0)</b>	<b>1 (0,8)</b>	<b>18 (14,3)</b>	<b>2 (1,6)</b>	<b>70 (55,5)</b>	<b>30 (23,8)</b>	<b>126 (100,0)</b>

### Usage

Sur 126 produits enregistrés, la majorité était utilisée pour les surfaces, les toilettes, les équipements médicaux (chariots, etc.), les appareils médicaux (machines), les instruments et les sols (Figure 9). Parmi les 14 travailleurs, la majorité a déclaré utiliser des produits chaque semaine pour les surfaces, la friction des mains, les équipements médicaux, les instruments, les toilettes et le lavage des mains (Figure 9). L'utilisation de produits pour friction/lavage des mains a été déclarée dans les 7 services et par 11 travailleurs sur les 14. Ces derniers ont déclaré utiliser ces produits pour la friction ou le lavage des mains 4-7 jours par semaine et parmi eux 6 travailleurs ont déclaré les utiliser plus de 20 fois par jour. L'usage des produits selon le métier et le service est décrit dans le Tableau 26.

**Tableau 26.** Distribution des enregistrements selon l'usage par métier et service (n=126), Hôpital Raymond Poincaré, Février 2017

	Surface n(%)	Toilette n(%)	Equipement médical n(%)	Appareil médical n(%)	Instrument n(%)	Sol n(%)	Friction des mains n(%)	Lavage des mains n(%)	Désodorisant n(%)	Bassin n(%)	Endoscope n(%)	Crème mains n(%)	Bactérie multirésistante n(%)	Autres* n(%)
<b>Métiers</b>														
Agents d'entretien	5 (19,2)	9 (45,0)	0	0	0	8 (61,5)	2 (16,7)	0	0	0	0	0	0	0
Aides-soignantes	13 (50,0)	10 (50,0)	10 (58,8)	11 (64,8)	8 (57,1)	4 (30,8)	4 (33,3)	7 (77,8)	5 (62,5)	5 (100,0)	1 (25,0)	1 (33,3)	2 (66,7)	5 (23,8)
Infirmières	4 (15,4)	1 (5,0)	2 (11,8)	3 (17,6)	3 (21,4)	1 (7,7)	3 (25,0)	1 (11,1)	1 (12,5)	0	3 (75,0)	1 (33,3)	0	4 (19,0)
Manipulateur radio	3 (11,5)	0	3 (17,6)	3 (17,6)	2 (14,3)	0	2 (16,7)	1 (11,1)	1 (12,5)	0	0	1 (33,3)	1 (33,3)	5 (23,8)
Technicien de laboratoire	1 (3,9)	0	2 (11,8)	0	1 (7,2)	0	1 (8,3)	0	1 (12,5)	0	0	0	0	7 (33,3)
<b>Total</b>	<b>26 (20,6)</b>	<b>20 (15,9)</b>	<b>17 (13,5)</b>	<b>17 (13,5)</b>	<b>14 (11,1)</b>	<b>13 (10,3)</b>	<b>12 (9,5)</b>	<b>9 (7,1)</b>	<b>8 (6,3)</b>	<b>5 (4,0)</b>	<b>4 (3,2)</b>	<b>3 (2,4)</b>	<b>3 (2,4)</b>	<b>21 (16,7)</b>
<b>Services</b>														
Radiologie	7 (26,9)	5 (25,0)	5 (29,4)	6 (35,3)	6 (42,9)	2 (15,4)	3 (25,0)	2 (22,2)	3 (37,5)	2 (40,0)	0	2 (66,7)	2 (66,7)	9 (42,9)
Consultation	2 (7,7)	1 (5,0)	1 (5,9)	3 (17,6)	1 (7,1)	2 (15,4)	2 (16,7)	0	1 (12,5)	0	3 (75,0)	1 (33,3)	0	4 (19,0)
Endoscopie	1 (3,8)	0	1 (5,9)	6 (35,3)	1 (7,1)	1 (7,6)	2 (16,7)	1 (11,1)	1 (12,5)	0	1 (25,0)	0	0	1 (4,8)
Maladies infectieuses	6 (23,1)	5 (25,0)	4 (23,6)	0	2 (14,3)	3 (23,1)	1 (8,3)	2 (22,2)	1 (12,5)	2 (40,0)	0	0	1 (33,3)	0
Laboratoire d'anatomo- pathologie	6 (23,1)	4 (20,0)	3 (17,6)	0	2 (14,3)	2 (15,4)	2 (16,7)	2 (22,2)	2 (25,0)	0	0	0	0	7 (33,3)
Bloc opératoire	1 (3,8)	1 (5,0)	0	0	1 (7,1)	0	1 (8,3)	1 (11,1)	0	0	0	0	0	0
Salle d'induction	3 (11,6)	4 (20,0)	3 (17,6)	2 (11,8)	1 (7,1)	3 (23,1)	1 (8,3)	1 (11,1)	0	1 (20,0)	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>26 (20,6)</b>	<b>20 (15,9)</b>	<b>17 (13,5)</b>	<b>17 (13,5)</b>	<b>14 (11,1)</b>	<b>13 (10,3)</b>	<b>12 (9,5)</b>	<b>9 (7,1)</b>	<b>8 (6,3)</b>	<b>5 (4,0)</b>	<b>4 (3,2)</b>	<b>3 (2,4)</b>	<b>3 (2,4)</b>	<b>21 (16,7)</b>

\*Texte libre sur le questionnaire pour l'usage des produits. "Autres" contient siphon, peau des patients, échantillon de laboratoire et biologique.

## Composition

L'alcool était le composant le plus communément retrouvé dans les produits utilisés à l'hôpital Raymond Poincaré, suivi des parfums, des quats, du peroxyde d'hydrogène et l'eau de javel. Peu de produits contenaient de l'ammoniac, acide acétique, composés phénoliques, formaldéhyde et acide peracétique (Figure 9). Le glutaraldéhyde, l'orthophtalaldéhyde, l'oxyde d'éthylène et la chloramine T n'ont été retrouvés dans aucun des produits enregistrés. Sur les 14 travailleurs, tous ont enregistré par l'application smartphone une utilisation hebdomadaire de produits contenant de l'alcool, et plus de 90% ont enregistré des produits contenant des parfums et des quats. Les aides-soignantes ont déclaré une majorité de produits contenant de l'alcool, parfums et quats. L'acide peracétique, l'acide acétique et les composés phénoliques n'ont été retrouvés que dans les produits utilisés en consultation/endoscopie et l'ammoniac que dans les produits utilisés en salle d'induction (Tableau 27).

**Tableau 27.** Ingrédients identifiés dans les désinfectants / produits de nettoyage enregistrés lors de l'étude pilote, par métiers et services, N = 122 enregistrements\*, Hôpital Raymond Poincaré, février 2017

	Formaldéhyde n	Eau de javel n	Peroxyde d'hydrogène n	Acide peracétique n	Acide acétique n	Alcool n	Ammoniac n	Quats n	Composés phénoliques n	Nettoyant enzymatique n	Éther de glycol n	Parfum n	Amine n
<b>Métiers</b>													
Agents d'entretien (n=5)	0	0	0	0	0	13	0	5	0	0	1	3	5
Aides-soignantes (n=5)	1	4	4	2	1	29	1	12	1	4	3	20	10
Infirmières (n=3)	1	1	2	2	1	11	0	9	1	4	1	7	4
Manipulateur radio (n=1)	0	2	1	0	0	10	0	3	0	1	1	4	4
Technicien de laboratoire (n=1)	1	1	0	0	0	7	0	1	0	0	0	2	0
Total	3	8	7	4	2	70	1	30	2	9	6	36	23
<b>Services</b>													
Radiologie (n=3)	1	4	1	0	0	21	0	8	0	2	2	10	7
Consultation (n=2)	1	1	2	2	1	8	0	6	1	2	1	4	3
Endoscopie (n=2)	0	0	2	2	1	7	0	4	1	2	0	4	2
Maladies infectieuses (n=3)	0	0	1	0	0	11	0	5	0	1	0	4	5
Anatomo-pathologie (n=3)	1	2	0	0	0	15	0	3	0	0	2	7	3
Bloc opératoire (n=1)	0	0	0	0	0	3	0	2	0	1	0	2	1
Salle d'induction (n=1)	0	1	1	0	0	5	1	2	0	1	1	5	2
Total	3	8	7	4	2	70	1	30	2	9	6	36	23

\*Composition disponible pour les 126 enregistrements. Pour 4 produits, la composition n'incluait aucun de ces ingrédients.

## *Évaluation de la méthode*

### Données manquantes et erreurs de saisie

Sur 126 enregistrements, le code-barres était absent dans 23% des cas mais à chaque fois le nom du produit était saisi. Le nom du produit était manquant pour 6,3% des enregistrements, et lorsque le nom était spécifié, 33,9% de légères erreurs de saisie ont été observées (nom incomplet ou erreur de frappe). Cependant, dans tous les cas d'erreurs de saisie, un code-barres avait été enregistré, et le nom correct a été retrouvé grâce à une recherche sur internet. Au final, tous les produits étaient identifiables. Pour les autres champs du questionnaire, aucune donnée manquante n'a été observée, sauf pour l'item sur la fréquence d'utilisation par jour (0,8%).

### Lien entre les enregistrements issus du test et la base de données des produits de nettoyage/désinfectants

Dans un premier temps, 8 noms et 6 codes-barres des 50 produits différents enregistrés lors de l'étude pilote ont été identifiés dans la base de données de produits de nettoyage et de désinfectants initialement développée (n=799). Cela a permis d'obtenir la composition de 44 (34,9%) des 126 enregistrements (sachant qu'un nom de produit peut être enregistré pour différents métiers et services).

Les 42 noms de produits restants enregistrés *via* l'étude pilote mais non retrouvés dans la base de données de produits de nettoyage et de désinfectants ont été ajoutés à la base de données initiale ; après ajout, cette base de données contenait donc 841 noms de produits (Figure 8).

### Photos

Des photos ont été prises pour 103 enregistrements (81,7%) sur 126. Des codes-barres étaient présents dans 81,6% des cas (n=84). La comparaison entre les photos et les informations saisies *via* l'application a permis d'identifier une erreur de détection du code-barres par l'application pour 3 enregistrements.

### Questionnaire de satisfaction

Tous les participants étaient soit très satisfaits ou satisfaits des explications données sur l'utilisation de l'application par l'investigateur et 85% sur la facilité d'utilisation. Les informations pour un enregistrement ont été déclarées comme saisies en moins de 1 minute par 23% des participants et 1-2 minutes par 54%. Seulement 7% des participants ont déclaré être légèrement perturbés par l'utilisation de l'application au cours de leur travail. Plus de détails sur la satisfaction des participants sont fournis en Annexe 5.

## Discussion

Nous avons développé une méthode utilisant, pour la première fois dans la littérature, une application smartphone pour évaluer l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage et aux désinfectants dans différents services d'un hôpital français. Les 14 participants de l'étude pilote ont enregistré en moyenne 8,4 produits, ce qui correspondait au total à 50 produits différents enregistrés. Environ 80% des produits enregistrés étaient utilisés chaque semaine. La plupart des produits enregistrés étaient sous forme liquide ou de spray ; ces produits étaient utilisés par tous les travailleurs de façon hebdomadaire.

La méthode décrite est basée sur l'utilisation d'une base de données de produits de nettoyage et de désinfectants en complément d'une application smartphone comprenant un lecteur de codes-barres et un court questionnaire. Sur la base des critères d'évaluation (haut niveau de satisfaction des participants, bon accord entre les photos prises par l'investigateur et les informations enregistrées par les participants de l'étude pilote, peu de données manquantes et d'erreurs de saisie, et informations sur la composition retrouvée pour tous les produits enregistrés), les résultats suggèrent que la méthode développée est faisable et applicable à une étude plus vaste.

### *Évaluation de l'exposition*

Une seule étude a utilisé des codes-barres pour décrire l'utilisation des produits de nettoyage et il s'agissait d'une étude sur les produits ménagers et cosmétiques, mais sans avoir recours à une application smartphone [253]. Aucune étude n'a utilisé une méthode basée sur les codes-barres pour évaluer les expositions professionnelles à ces produits. Comme discuté précédemment, parmi les méthodes actuellement utilisées (déclaration des sujets, méthode des experts, mesures environnementales, MEE) pour évaluer l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage et aux désinfectants, aucune n'est optimale. La partie précédente décrit la mise en place d'une METE prenant en compte la variabilité d'exposition au sein d'un même métier afin d'évaluer l'exposition professionnelle à 7 désinfectants et des produits sous forme de sprays ; cependant cette matrice ne permet pas d'évaluer de façon précise les expositions à un niveau individuel [287]. La méthode d'évaluation des expositions présentée dans cette partie a été développée pour évaluer les expositions à un niveau individuel, potentiellement dans de grandes populations, indépendamment des connaissances des participants sur leurs expositions.

Nous avons observé qu'une majorité de produits utilisés par le personnel hospitalier contenait de l'alcool, des parfums et des quats, un résultat cohérent avec la littérature [112,248,252,287,291,301]. Une utilisation hebdomadaire de produits à base d'alcool a été déclarée dans tous les types de métier. Les autres désinfectants fréquemment utilisés étaient l'eau de javel et le peroxyde d'hydrogène. Dans l'étude NHSII (infirmières américaines), décrite précédemment, les participantes travaillant dans un hôpital ont déclaré avoir utilisé principalement

de l'alcool, de l'eau de javel et des quats (41%, 24% et 15%, respectivement) [301]. De plus, dans cette même population, les infirmières ont été classées comme très exposées à l'alcool, à l'eau de javel ou aux quats par la METE développée dans le contexte de cette thèse (41%, 34% et 48%, respectivement) [287]. Un haut niveau d'exposition à l'alcool a également été mesuré dans 5 hôpitaux américains [248] et dans un hôpital français [252]. Dans d'autres études menées dans des hôpitaux français, Gonzalez *et al* [112] ont montré qu'environ 75%, 50%, et 20% des participants étaient exposés aux quats, produits chlorés/eau de javel (majoritairement pour les agents d'entretien) et glutaraldéhyde, respectivement. Dans 5 hôpitaux américains, Saito *et al* [291] ont observé que les produits contenant de l'alcool étaient les plus fréquemment utilisés par les techniciens de laboratoire d'analyse médicale, les aides-soignantes et les infirmières diplômées (58%, 75% and 68% par jour travaillé) pour une durée moyenne de 45 minutes par jour. Pour les agents d'entretien, les produits contenant de l'alcool et des quats étaient les plus fréquemment utilisés (>90% durant les jours travaillés) pour une durée moyenne de 115 minutes par jour [291].

#### *Base de données de produits de nettoyage et de désinfectants*

La mise en place d'une base de données initiale de produits de nettoyage et de désinfectants a été une étape importante dans le développement de la méthode pour faire le lien entre les codes-barres des produits et leur composition. Mettre en place une base de données exhaustive des produits utilisés dans les hôpitaux français est difficile. En ayant un fichier recensant l'ensemble des produits achetés à l'hôpital, l'exhaustivité aurait pu être améliorée, mais cette information n'a pu nous être transmise par l'hôpital Raymond Poincaré. La composition des produits listés dans la base de données devait être aussi exhaustive que possible pour la faisabilité de la méthode. Nous avons essayé d'identifier autant de composants que possible des produits, en utilisant plusieurs sources de données (FDS, FT, fiche Simmbad, étiquette des produits et informations sur le site ProdHyBase<sup>®</sup>). Cependant, ces documents ne listaient pas toutes les substances chimiques présentes dans un produit. Les FDS, FT et fiches Simmbad sont écrites par les fournisseurs et ces derniers n'ont pas l'obligation de saisir tous les composants d'un produit sur ces documents [304]. Via ProdHyBase<sup>®</sup>, nous avons obtenu une liste importante de produits utilisés dans les hôpitaux français, mais principalement des désinfectants et peu de détergents. Peu de produits utilisés pour les toilettes étaient recensés dans ProdHyBase<sup>®</sup>, et les produits utilisés en laboratoire comme l'alcool, n'étaient pas inclus dans ProdHyBase<sup>®</sup>. De plus, les concentrations des composants des produits n'étaient pas définies, ce qui empêchait la quantification du niveau d'exposition dans notre étude. Après avoir fusionné les enregistrements de l'étude pilote et la base de données de produits de nettoyage et de désinfectants, environ un tiers des enregistrements ont été retrouvés dans la base de données. Comme prévu, certains des produits utilisés pour les toilettes ou utilisés en laboratoire n'ont pas été retrouvés dans la base de données. La base de données a été complétée *a posteriori* avec les produits enregistrés lors de l'étude pilote. Internet et les photos prises étaient des sources importantes pour compléter les informations sur la composition des produits

enregistrés lors de l'étude pilote. De plus, il était nécessaire d'avoir le nom et le code-barres pour identifier les produits de manière fiable, car le code-barres ou le nom seul pourrait être insuffisant.

### *Application smartphone*

Diverses applications smartphone sont utilisées dans le domaine de la santé de nos jours [235–240,243,253]. La plupart du temps, ces applications aident à la gestion des maladies ou à mesurer des indicateurs de santé [240]. Certaines permettent l'évaluation d'expositions, telles que la consommation alimentaire [305]. Dans notre étude, nous avons utilisé l'appareil photo d'un smartphone pour détecter les codes-barres des produits de nettoyage et des désinfectants. Bennett *et al* [253] ont montré que l'utilisation des codes-barres était fiable pour obtenir des informations détaillées sur les produits ménagers, mais n'ont pas utilisé d'application smartphone. De plus, certaines études ont suggéré que l'administration de questionnaire *via* une application n'affectait pas la collecte des données, pouvait améliorer l'exhaustivité des données collectées [242] ; des études ont également validé l'utilisation d'une application pour collecter des données [241].

Les participants ont fait plusieurs suggestions concernant la forme et le contenu de l'application (exemple : reformuler quelques questions et items, ou encore agrandir la police), qui seront prises en compte dans une prochaine version de l'application smartphone. Cependant, dans l'ensemble, ils étaient satisfaits de la facilité d'utilisation de l'application.

### *Test de l'application smartphone*

L'étude pilote a été menée dans un seul hôpital, avec peu de participants de sept services hospitaliers, qui peuvent ne pas être représentatifs des autres travailleurs de cet hôpital, ni d'autres hôpitaux français. Nous reconnaissons que c'est la principale limite de notre étude. Cependant, l'objectif principal était de tester la faisabilité de la méthode. Pour éviter de perdre du temps sur la réalisation de leur travail, certains participants n'ont peut-être pas enregistré tous les produits qu'ils utilisent. Cependant, nous avons observé une forte implication des participants et de leurs cadres, qui ont pleinement soutenu l'étude. L'une des forces de la méthode consistait à éviter de demander directement aux participants les substances contenues dans les produits qu'ils utilisent, car ils peuvent ne pas connaître la composition de ces produits. Cependant, quelques travailleurs ont signalé des difficultés à répondre à des questions de l'application, notamment sur la fréquence d'utilisation des produits.

Certains produits portant des noms similaires peuvent différer en termes de composition ou de forme. Ainsi, le code-barres est important pour identifier un produit, en particulier si le nom n'est pas saisi correctement. La majorité des produits de l'étude pilote avaient un code-barres. Cependant, nous ne pouvons pas conclure que ce résultat est généralisable à tous les hôpitaux.

### *Application à une étude plus large*

Un objectif futur est d'appliquer la méthode développée dans cet article à une étude épidémiologique plus large. Dans ce contexte, une mise à jour de la base de données des produits de nettoyage et des désinfectants sera importante pour la fiabilité de la méthode. En effet, de nouveaux produits arrivent fréquemment sur le marché et les compositions évoluent rapidement [192]. Une mise à jour de la base de données en utilisant les données enregistrées par les participants est une option alternative, comme montrée dans cette étude. Dans une étude Suleiman et Svendsen [306] ont suggéré des déterminants de l'exposition aux produits chimiques à prendre en compte lorsque l'on évalue les expositions aux produits chimiques liées au métier de nettoyage. Selon eux, il est important de considérer le processus de dilution des agents chimiques, la forme sous spray d'un produit, l'environnement de travail, l'utilisation de protection et la fréquence d'utilisation. À part le processus de dilution qui pourrait être ajouté dans une prochaine version de l'application, nous avons inclus ses éléments dans le questionnaire de l'application. En outre, l'application a été développée uniquement sur le système d'exploitation Android, ce qui n'est pas idéal pour une étude plus large si les smartphones des participants sont utilisés. Le développement de l'application sur le système d'exploitation d'Apple permettra d'étendre l'utilisation et le téléchargement de l'application sur les smartphones personnels de la plupart des participants. Par ailleurs, dans le cadre de ce travail de thèse la participation du personnel de l'hôpital de Garches était basée sur le volontariat. Nous avons organisé une réunion pour le personnel au cours de laquelle nous avons présenté l'étude. Dans le cadre d'une étude plus large, il faudrait réfléchir à une stratégie de recrutement applicable à une plus large échelle.

### **Conclusion**

En conclusion, nous avons montré la faisabilité d'une méthode innovante pour améliorer l'évaluation de l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage et aux désinfectants dans les études épidémiologiques. Pour de futures études, l'application pourrait être téléchargeable et la méthode pourrait être appliquée à une étude plus vaste. Une amélioration de l'application pourrait être la prise de photos des produits et l'ajout automatique des nouveaux produits dans la base de données des produits de nettoyage et des désinfectants.

### 5.3. Expositions professionnelles et contrôle de l'asthme : une analyse longitudinale prenant en compte le biais du travailleur sain

*Ce travail a été présenté aux congrès ISEE Europe Young à Freising en Mars 2018, et au séminaire EGEA à Paris en Juin 2018.*

#### Introduction

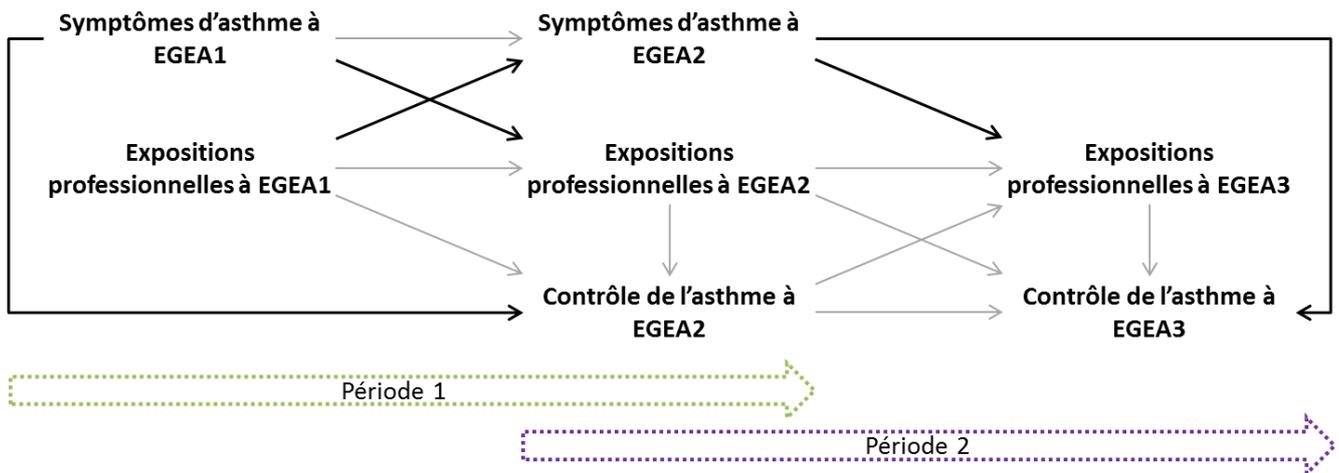
L'objectif principal de la prise en charge d'un asthme est le contrôle des symptômes de la maladie et la prévention des exacerbations [6]. Malgré l'importance de maintenir un bon contrôle de l'asthme pour réduire son impact économique et améliorer la qualité de vie des patients, plus de la moitié des asthmatiques aurait un asthme partiellement ou non contrôlé [6–8]. Peu d'études traitent des déterminants du contrôle de l'asthme chez l'adulte [6,10,37,285,307,308] ; l'impact des expositions professionnelles sur le contrôle de l'asthme est particulièrement mal connu.

Deux principales études existent concernant l'impact des expositions professionnelles sur le contrôle de l'asthme. Une étude européenne a montré que les expositions professionnelles à des asthmogènes étaient associées à un asthme mal ou non contrôlé, en prenant comme groupe de référence des sujets non-asthmatiques [14]. Dans l'étude américaine NHSII, parmi les infirmières asthmatiques, les expositions professionnelles aux produits de nettoyage et de désinfection étaient associées à un asthme mal ou non contrôlé [297]. Cependant, dans ces deux études, les associations ont pu être sous-estimées. En effet, aucune de ces études n'a pris en compte un éventuel biais du travailleur sain. Dumas *et al* [18] ont souligné l'importance de prendre en compte ce biais dans les études en épidémiologie professionnelle en lien avec l'asthme, pour obtenir des résultats non biaisés. En effet, dans l'étude EGEA (EGEA1-EGEA2), à partir de données rétrospectives et après prise en compte d'un biais du travailleur sain *via* un modèle marginal structural, une association positive entre les expositions professionnelles et l'activité de l'asthme a été observée, contrairement au résultat d'un modèle standard. La prise en compte du biais du travailleur sain dans les analyses, peut permettre de mettre en évidence des associations entre une exposition et une maladie qui étaient non significatives avec des méthodes conventionnelles [18].

Dans les études épidémiologiques sur les expositions professionnelles et l'asthme, des manifestations cliniques de l'asthme comme les symptômes d'asthme peuvent prédire l'état de santé ultérieur (notamment le contrôle de l'asthme), ainsi que les expositions professionnelles ultérieures en présence d'un biais du travailleur sain (Figure 10). Par ailleurs, les expositions professionnelles peuvent également prédire les symptômes d'asthme ultérieurs. Dans cette situation, la relation entre les expositions professionnelles et le contrôle de l'asthme est soumise à

une confusion dépendante du temps. Le modèle marginal structural est une méthode statistique qui permet de prendre en compte le biais du travailleur sain en le modélisant comme un facteur de confusion dépendant du temps [18,186].

L'objectif de ce travail était donc d'étudier le rôle des expositions professionnelles dans le contrôle de l'asthme chez les asthmatiques à partir des données prospectives de l'étude EGEA, pour laquelle l'histoire professionnelle et l'activité de la maladie au cours de la vie entière sont disponibles, en tenant compte d'un potentiel biais du travailleur sain *via* un modèle marginal structural.



*Adapté de Dumas et al, OEM, 2013 [18]*

**Figure 10.** Biais du travailleur sain modélisé comme un facteur de confusion dépendant du temps

## Méthodes

### *Population d'étude*

Cette analyse porte sur les données de l'étude EGEA. Des données longitudinales des trois enquêtes (EGEA1, EGEA2 et EGEA3) ont été utilisées et divisées en deux périodes de temps (période 1=EGEA1/EGEA2 ; période 2=EGEA2/EGEA3) comme représenté sur la Figure 10.

Tout d'abord, les sujets avec un asthme vie et ayant des informations disponibles concernant leurs expositions professionnelles estimées par la MEE spécifique de l'asthme à au moins une des trois enquêtes ont été inclus dans l'analyse. Deux bases de données ont été définies correspondant aux deux périodes de temps (Figure 10). Les deux bases de données ont ensuite été assemblées, afin de réaliser une analyse longitudinale (données répétées). Ainsi, pour un même sujet, plusieurs lignes pouvaient être présentes dans le jeu de données longitudinal (1 ligne correspondant à une période de temps). La population d'étude était composée de 451 sujets ayant des informations disponibles sur le statut tabagique, le sexe, l'âge, les expositions professionnelles estimées par la MEE spécifique de l'asthme dans les deux dernières années de la période d'étude, le contrôle de

l'asthme, les symptômes d'asthme et les expositions professionnelles antérieures correspondant aux expositions professionnelles maximales sur l'ensemble des périodes précédentes. Cela correspondait à 615 personnes-périodes toutes périodes, soit 371 personnes pour la première période de temps et 244 pour la seconde période (Figure 11).

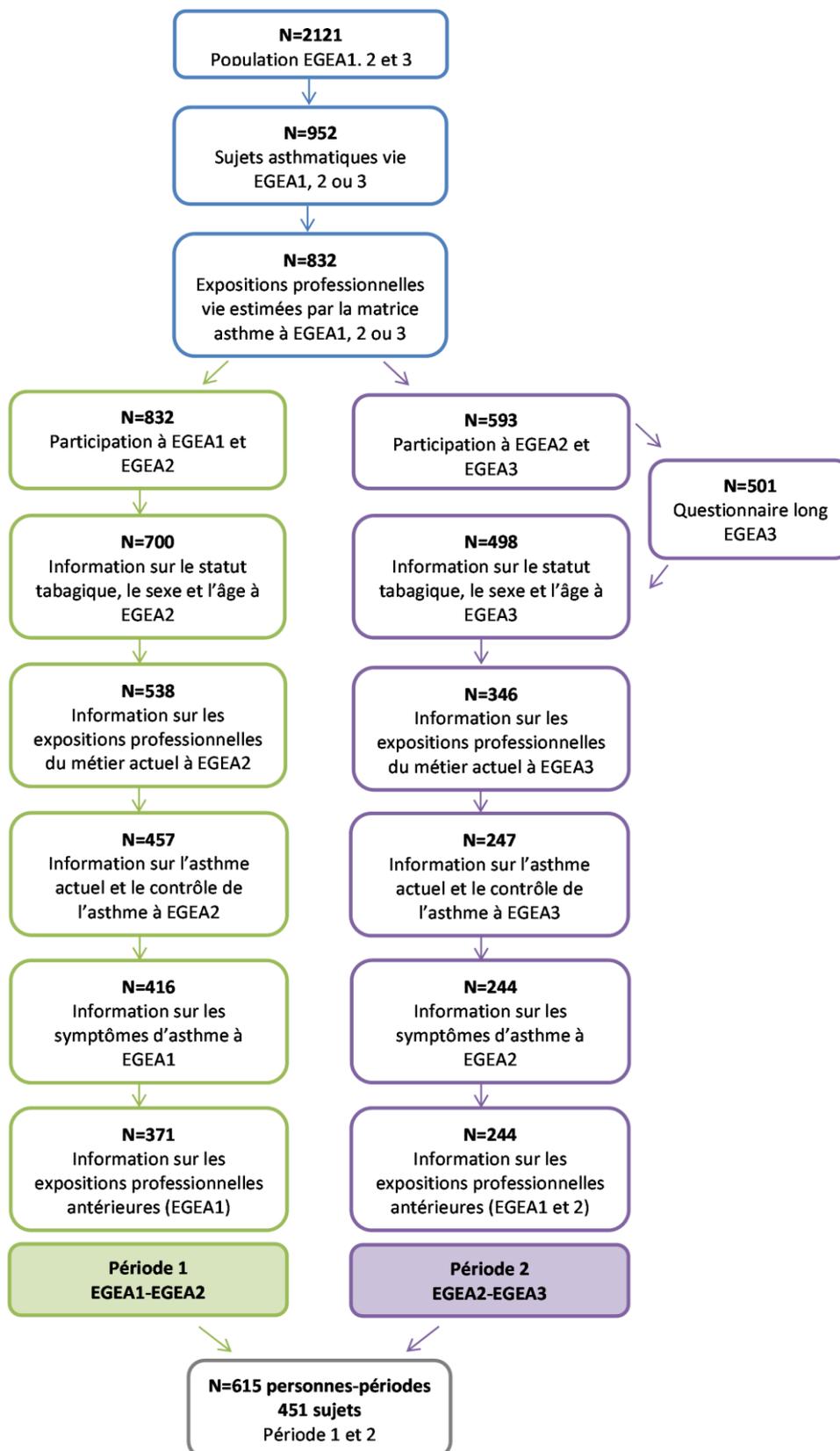


Figure 11. Sélection de la population EGEA

### *Variables d'intérêt*

Les variables utilisées pour cette analyse comprenaient l'asthme vie aux dernières nouvelles, l'asthme actuel à EGEA2 et EGEA3 ainsi que le score de symptômes d'asthme à EGEA1 et EGEA2. Le contrôle de l'asthme a été défini, pour les sujets ayant un asthme actuel à EGEA2 ou EGEA3, à partir des recommandations GINA de 2014, défini en asthme contrôlé, asthme partiellement contrôlé et asthme non contrôlé [32,35,285].

Pour cette analyse, une variable en 3 catégories a été définie à EGEA2 et EGEA3, il s'agit de la variable «asthmatique vie» : asthme non actuel ou asthme actuel contrôlé ; asthme actuel partiellement contrôlé ; asthme actuel non contrôlé. Cette classification a été réalisée après avoir vérifié que les participants avec un asthme non actuel ou un asthme actuel contrôlé à un temps donné étaient comparables.

Les expositions professionnelles étaient évaluées pour le métier actuel. À chaque période, seuls les sujets qui avaient un métier actuel au moment de l'enquête ou dans les deux dernières années avant l'enquête étaient inclus dans l'analyse. Par ailleurs, les expositions professionnelles antérieures, évaluées également par la MEE spécifique de l'asthme [146] ont été prises en compte pour chaque période de temps. Les expositions professionnelles ont été étudiées en 3 catégories : non exposé ; exposé à des irritants et/ou faibles niveaux de produits chimiques/allergènes ; exposé à des asthmogènes connus.

Le statut tabagique, l'âge et le sexe ont également été pris en compte dans les analyses comme facteurs de confusions potentiels fixes ou variables dans le temps.

### *Analyses statistiques*

Une analyse longitudinale a été effectuée. L'évènement d'intérêt était le contrôle de l'asthme chez les asthmatiques actuels, avec comme catégorie de référence l'asthme non actuel/asthme actuel contrôlé. Les associations entre les expositions professionnelles et le contrôle de l'asthme ont tout d'abord été évaluées *via* un modèle de régression logistique multinomiale sur des données répétées (ajustées sur le sexe, le statut tabagique, l'âge et la période de temps). Ce modèle correspondait à l'analyse standard, c'est-à-dire l'analyse qui est généralement effectuée. L'analyse standard a été réalisée afin d'estimer le rôle des expositions professionnelles dans le contrôle de l'asthme sans tenir compte de la présence d'un potentiel biais du travailleur sain. Ensuite, un modèle marginal structural a été réalisé pour prendre en compte un potentiel biais du travailleur sain modélisé comme un facteur de confusion dépendant du temps. Pour évaluer l'impact du biais du travailleur sain, les résultats de ces deux analyses (analyse standard et modèle marginal structural) ont été comparés de manière qualitative. Des équations d'estimation généralisées (GEE) ont été utilisées pour prendre en compte les données répétées dans le temps et la

dépendance familiale liée à l'étude EGEA dans le modèle standard et dans le modèle marginal structural.

### Modèle marginal structural

En présence d'un biais du travailleur sain les conditions suivantes sont remplies : (1) les symptômes d'asthme prédisent le contrôle de l'asthme ainsi que les expositions professionnelles ultérieures ; (2) et les expositions professionnelles passées prédisent les symptômes d'asthme ultérieurs. Dans ces conditions, les symptômes d'asthme sont un facteur de confusion dépendant du temps et il est nécessaire d'appliquer un modèle marginal structural. En d'autres termes, en présence d'un biais du travailleur sain, les sujets présentant des symptômes d'asthme sont moins susceptibles d'être exposés car ils peuvent quitter ou changer d'emploi à cause de ces symptômes. Ainsi, les sujets ayant des symptômes d'asthme seront plus représentés dans les emplois non exposés, ce qui crée un déséquilibre dans la population d'étude. Le modèle marginal structural permet de corriger ce déséquilibre en créant une pseudo-population où la confusion dépendante du temps est éliminée et cela à chaque temps de l'étude [18]. Des poids sont attribués à chaque individu à chaque temps afin de rééquilibrer la population [18]. Ces poids sont proportionnels à la probabilité inverse que chaque sujet ait sa propre exposition à un temps donné [18]. Ces probabilités sont estimées à travers un modèle dit « modèle exposition ».

Ainsi, deux étapes sont nécessaires pour réaliser un modèle marginal structural [18]. La première étape est l'estimation des poids attribués à chaque individu. Les poids sont estimés par des modèles de régression séparés pour le numérateur et le dénominateur à partir d'une formule des poids stabilisés [272] (Annexe 6). La formule des poids stabilisés est conseillée par rapport à la formule des poids non stabilisés pour réduire la variabilité des poids [272]. La pseudo-population est ainsi constituée. La deuxième étape est l'application du modèle dans la population pondérée (pseudo-population) [18]. Dans notre cas, cette deuxième étape correspond à l'estimation des associations entre les expositions professionnelles et le contrôle de l'asthme en utilisant un modèle de régression logistique multinomiale non ajusté mais pondéré par l'inverse de la probabilité d'être exposé. Les modèles utilisés pour ces analyses sont présentés dans le Tableau 28.

Par ailleurs, afin d'évaluer l'influence potentielle de poids extrêmes pouvant conduire à des associations biaisées, une analyse de sensibilité a été réalisée dans laquelle les poids ont été tronqués : les valeurs des poids du 1<sup>er</sup> et du 99<sup>ème</sup> percentiles ont respectivement été attribuées aux poids inférieurs et supérieurs au 1<sup>er</sup> et 99<sup>ème</sup> percentiles, respectivement.

Les analyses ont été effectuées en utilisant la version 9 de SAS (SAS Institute, Cary, NC, USA) et Stata.

**Tableau 28.** Variables constituant les modèles présentés dans la partie « Méthodes »

<b>Modèles</b>		<b>Variable dépendante</b>	<b>Variabes indépendantes</b>
Modèle exposition	Numérateur	Expositions professionnelles actuelles	Sexe, temps, expositions professionnelles antérieures
	Dénominateur	Expositions professionnelles actuelles	Symptômes d'asthme, sexe, temps, âge, tabac, expositions professionnelles antérieures
Modèle marginal structural (analyse pondérée)		Contrôle de l'asthme	Expositions professionnelles actuelles, temps, sexe, poids
Modèle standard		Contrôle de l'asthme	Expositions professionnelles, temps, sexe, âge, tabac

## Résultats

### *Descriptif de la population d'étude*

L'échantillon d'étude était constitué de 615 personnes-temps. La description de l'échantillon est présentée pour l'ensemble des deux périodes de temps dans le Tableau 29. Dans l'échantillon total, 60,3% des personnes-temps provenaient de la première période de temps (EGEA1/EGEA2). L'âge moyen, tout temps, était de 37,3 ans et 52,4% des personnes-temps étaient des hommes. Un asthme actuel non contrôlé était observé pour 8,1% des personnes-temps et 24,9% avaient des expositions professionnelles actuelles.

Une description de l'échantillon selon les deux périodes de temps est présentée dans le Tableau 30.

**Tableau 29.** Description de l'échantillon, 615 personnes-périodes, étude EGEA

	<b>EGEA - n=615</b>
	<b>n (%)</b>
Sexe	
Homme	322 (52,4)
Femme	293 (47,6)
Statut tabagique	
Non-fumeur	309 (50,2)
Ancien fumeur	139 (22,6)
Fumeur actuel	167 (27,2)
Contrôle de l'asthme	
Asthme non actuel/asthme actuel contrôlé	375 (61,0)
Asthme actuel partiellement contrôlé	190 (30,9)
Asthme actuel non contrôlé	50 (8,1)
Expositions professionnelles actuelles	
Non exposé	462 (75,1)
Irritants et/ou faibles niveaux de produits chimiques/allergènes	81 (13,2)
Asthmogènes connus	72 (11,7)
Symptômes d'asthme antérieurs	
0 symptôme	123 (20,0)
1-3 symptômes	301 (48,9)
4-5 symptômes	191 (31,1)
Expositions professionnelles antérieures	
Non exposé	436 (70,9)
Irritants et/ou faibles niveaux de produits chimiques/allergènes	74 (12,0)
Asthmogènes connus	105 (17,1)
Temps	
EGEA1/EGEA2	371 (60,3)
EGEA2/EGEA3	244 (39,7)
Age – Moyenne (ET)	37,3 (13,2)

ET : écart-type

**Tableau 30.** Description de la population pour chaque période de temps, EGEA1/EGEA2 : 371 personnes-temps et EGEA2/EGEA3 : 244 personnes-temps, étude EGEA

	<b>Période 1 EGEA1/EGEA2 (N=371)</b>	<b>Période 2 EGEA2/EGEA3 (n=244)</b>
	n (%)	n (%)
<b>Sexe</b>		
Homme	198 (53,4)	124 (50,8)
Femme	173 (46,6)	120 (49,2)
<b>Statut tabagique</b>		
Non-fumeur	180 (48,5)	129 (52,9)
Ancien fumeur	83 (22,4)	56 (22,9)
Fumeur actuel	108 (29,1)	59 (24,2)
<b>Contrôle de l'asthme</b>		
Asthme non actuel/asthme actuel contrôlé	234 (63,1)	141 (57,8)
Asthme actuel partiellement contrôlé	103 (27,8)	87 (35,7)
Asthme actuel non contrôlé	34 (9,2)	16 (6,6)
<b>Expositions professionnelles actuelles</b>		
Non exposé	267 (72,0)	195 (79,9)
Irritants et/ou faibles niveaux de produits chimiques/allergènes	51 (13,7)	30 (12,3)
Asthmogènes connus	53 (14,3)	19 (7,8)
<b>Symptômes d'asthme antérieurs</b>		
0 symptôme	68 (18,3)	55 (22,5)
1-3 symptômes	156 (42,1)	145 (59,4)
4-5 symptômes	147 (39,6)	44 (18,1)
<b>Expositions professionnelles antérieures</b>		
Non exposé	303 (81,7)	133 (54,5)
Irritants et/ou faibles niveaux de produits chimiques/allergènes	20 (5,4)	54 (22,1)
Asthmogènes connus	48 (12,9)	57 (23,4)
<b>Age – Moyenne (ET)</b>	36,0 (13,7)	39,3 (12,0)

ET : écart-type

### Modèle exposition : Symptômes d'asthme et expositions professionnelles

Aucune association statistiquement significative n'a été observée entre la présence de 4 à 5 symptômes d'asthme et une exposition professionnelle ultérieure à des irritants et/ou faibles niveaux de produits chimiques/allergènes (Tableau 31), ni entre la présence de 1 à 3 symptômes et l'exposition ultérieure, mais les ORs étaient inférieurs à 1 (Tableau 31).

En revanche, une association statistiquement significative a été observée entre la présence de 4 à 5 symptômes d'asthme et l'exposition professionnelle ultérieure à des asthmogènes connus. Les sujets ayant eu plusieurs symptômes d'asthme dans le passé étaient moins souvent exposés professionnellement à des asthmogènes connus par la suite. Ce résultat suggère la présence d'un biais du travailleur sain dans notre échantillon d'étude.

**Tableau 31.** Modèle exposition

Symptômes d'asthme	Irritants et/ou faibles niveaux de produits chimiques/allergènes	Asthmogènes connus
	RC estimé et IC à 95%	RC estimé et IC à 95%
0	1	1
1 (1, 2, 3)	0,66 [0,34-1,30] (p=0,233)	0,65 [0,32-1,30] (p=0,220)
2 (4,5)	0,75 [0,36-1,55] (p=0,436)	<b>0,45 [0,21-0,98] (p=0,045)</b>

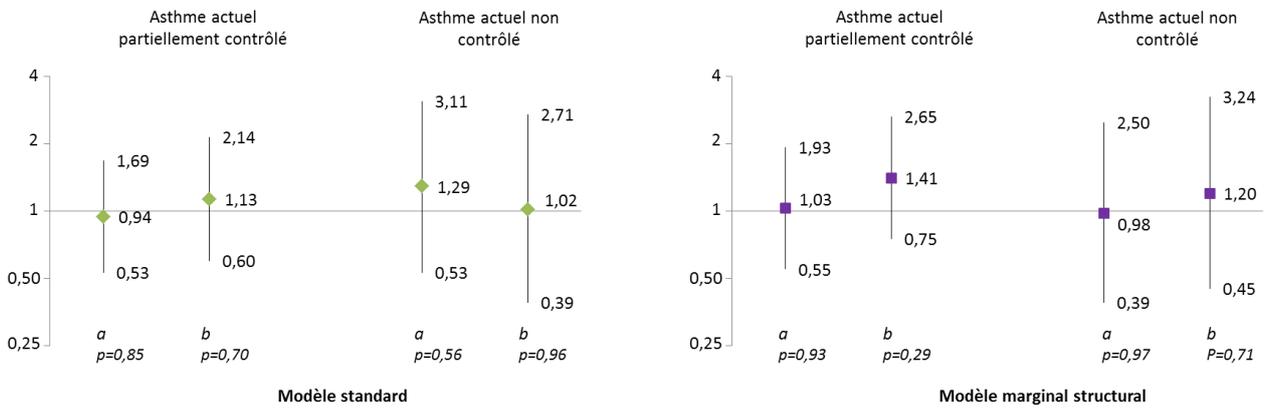
### Modèle standard

Avec le modèle standard, aucune association statistiquement significative n'a été observée entre les expositions professionnelles et l'asthme actuel partiellement contrôlé ou non contrôlé (Figures 12 et 13).

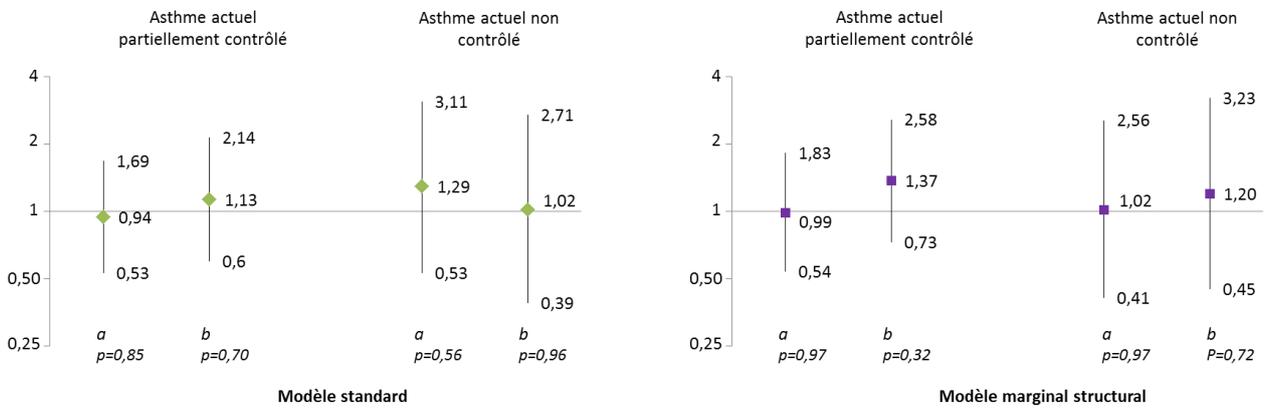
### Modèle marginal structural

Après prise en compte du biais du travailleur sain en utilisant un modèle marginal structural, une augmentation des ORs a été observée par rapport au modèle standard, sauf pour l'association entre irritants et/ou faibles niveaux de produits chimiques/allergènes et l'asthme actuel non contrôlé. Cependant, aucune association statistiquement significative n'a été observée. Une association positive non significative était observée entre l'exposition à des asthmogènes connus et l'asthme actuel non contrôlé, avec une légère augmentation de l'OR [95% IC] (1,20) par rapport au modèle standard (1,02) (Figure 12).

Dans cette analyse, la moyenne des poids était égale à 1,00, le minimum à 0,40 et le maximum à 2,93. Le 1<sup>er</sup> et 99<sup>ème</sup> percentiles étaient de 0,54 et 1,77. Après troncature des poids extrêmes, les résultats des associations étaient similaires (Figure 13).



**Figure 12.** Modèle standard et modèle marginal structural (a : irritant et/ou faibles niveaux de produits chimiques/allergènes ; b : asthmogènes connus) – poids non tronqués (n=615 personnes-périodes)



**Figure 13.** Modèle standard et modèle marginal structural (a : irritant et/ou faibles niveaux de produits chimiques/allergènes ; b : asthmogènes connus) – poids tronqués (n=615 personnes-périodes)

Des analyses ont également été réalisées en catégorisant le contrôle de l’asthme en deux classes (asthme non actuel ou asthme actuel contrôlé, vs asthme actuel partiellement contrôlé ou non contrôlé). Des résultats similaires ont été observés, aucune association statistiquement significative n’a été observée entre les expositions professionnelles (a : irritant et/ou faibles niveaux de produits chimiques/allergènes ; b : asthmogènes connus) et le contrôle de l’asthme avec le modèle standard (OR [95% IC] : a=1,01[0,59-1,73] ; b=1,11 [0,61-2,02]), ni avec le modèle marginal structural (OR [95% IC] : a=1,02[0,56-1,85] ; b=1,36 [0,74-2,50]), malgré une légère augmentation de l’OR pour les asthmogènes connus.

## Discussion

Dans cette étude, nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre les expositions professionnelles et le contrôle de l'asthme, malgré la prise en compte du biais du travailleur sain. Cependant, nos résultats suggèrent la présence d'un biais du travailleur sain, qui a été au moins partiellement corrigé par le modèle marginal structural. L'absence d'association significative observée pourrait être liée à un problème de puissance statistique.

Dans une étude de Dumas *et al* [18], l'association entre les expositions professionnelles et l'activité de l'asthme (définition limitée à la présence de crises) a été étudiée dans l'enquête EGEA2, à partir de données rétrospectives collectées à EGEA2 tant sur l'exposition que sur la maladie. Une association positive significative avait été mise en évidence *via* un modèle marginal structural entre les expositions professionnelles aux irritants et/ou faibles niveaux de produits chimiques/allergènes et la présence de crises d'asthme (OR [95% IC] : 1,6 [1,0-2,4]) mais pas pour les asthmogènes connus (OR [95% IC] : 1,3 [0,9-1,8]). Dans notre étude nous avons étudié le contrôle de l'asthme à EGEA2 et EGEA3 alors que dans l'étude de Dumas *et al* [18] l'évènement d'intérêt était l'activité de la maladie. De plus, dans l'étude de Dumas *et al* [18], les informations sur l'histoire de l'asthme et l'histoire professionnelle avaient été recueillies de façon rétrospective à EGEA2. Dans notre étude, les données étaient prospectives, les sujets revus aux deux suivis ont été inclus dans l'analyse : les informations sur leur métier actuel ainsi que sur les symptômes d'asthme (EGEA1, EGEA2) et le contrôle de leur asthme (EGEA2 et EGEA3) ont été recueillies. Par ailleurs, dans notre étude nous avons sélectionné la population parmi les asthmatiques exclusivement, car cette population est plus pertinente pour étudier le contrôle de la maladie. Dans l'étude de Dumas *et al* [18] les asthmatiques et non-asthmatiques étaient inclus, et ainsi la taille de l'échantillon étudié était plus grande.

Avec notre taille d'échantillon, plus petite car nous nous intéressons au contrôle chez les asthmatiques, il est difficile de détecter des associations modestes. Nos résultats ne sont pas statistiquement significatifs mais vont dans le même sens (ORs : 1,2 et 1,4) que des études antérieures montrant une association entre les expositions professionnelles à des asthmogènes et un asthme non ou mal contrôlé [14,101,297,309]. Le Moual *et al* [14] ont observé dans l'étude européenne ECRHS II, des associations statistiquement significatives entre un asthme initié à l'âge adulte non contrôlé et l'exposition professionnelle à un ensemble d'asthmogènes dans les 12 derniers mois (OR [95% IC] : 1,6 [1,0-2,4]) ; aux asthmogènes de haut poids moléculaire (OR [95% IC] : 1,7 [1,0-2,8]) ; aux asthmogènes de petit poids moléculaire (OR [95% IC] : 1,6 [1,0-2,7]) et aux produits de nettoyage industriels (OR [95% IC] : 2,0 [1,1-3,6]). Ces associations étaient encore plus fortes en tenant compte de l'exposition professionnelle dans les 10 dernières années. Dans cette étude, le contrôle de l'asthme a été défini à partir des recommandations GINA 2006 [310]. De plus, cette étude a été réalisée dans une population européenne d'adultes dont les expositions professionnelles ont été estimées avec la même MEE spécifique de l'asthme. Cependant, dans

cette étude, les asthmatiques ayant un asthme non contrôlé ont été comparés aux sujets non-asthmatiques, contrairement à notre étude où seuls les asthmatiques étaient considérés. Enfin, dans une étude roumaine portant sur des sujets âgés, les expositions professionnelles (farine, poussière de bois, champignons, squames d'animaux ou produits chimiques) étaient également associées à un asthme non contrôlé [101].

Chez des infirmières asthmatiques (NHSII), Dumas *et al* [297] ont montré des associations entre certaines expositions professionnelles telles que l'utilisation hebdomadaire de désinfectants déclarée par les participants pour nettoyer les instruments médicaux ou l'utilisation hebdomadaire de sprays avec un asthme mal contrôlé. En utilisant la METE décrite précédemment dans les travaux de cette thèse, des associations significatives entre un asthme mal contrôlé et l'exposition professionnelle au formaldéhyde, au glutaraldéhyde, à l'eau de javel, au peroxyde d'hydrogène et aux nettoyeurs enzymatiques ont été retrouvées. Une comparaison directe avec notre étude n'est pas possible puisque l'estimation de l'exposition, la définition du contrôle de l'asthme ainsi que la population diffèrent mais le sens de l'association entre les expositions professionnelles et un asthme non contrôlé était similaire.

Dans cette même population d'infirmières américaines asthmatiques, Dumas *et al* [309] ont également mis en évidence des associations entre l'utilisation de désinfectants/antiseptiques pour l'hygiène des mains et des bras au travail et un asthme mal contrôlé.

Dans notre échantillon d'étude, le modèle exposition a permis de mettre en évidence la présence d'un biais du travailleur sain. En effet, la présence de 4 à 5 symptômes d'asthme était un facteur protecteur de l'exposition professionnelle ultérieure à des asthmogènes connus. Les sujets ayant 4 à 5 symptômes d'asthme avaient un risque plus faible de 55% d'être exposés par rapport aux sujets ayant moins de 4 symptômes. Cela implique que les sujets en moins bonne santé étaient moins présents dans le groupe des sujets exposés à des asthmogènes connus.

Le biais du travailleur sain est un biais complexe et il y a peu d'études qui ont pris en compte ce biais avec un modèle marginal structural. En complément à de l'étude de Dumas *et al* [18], nous avons identifié uniquement l'étude de Neophytou *et al* [270]. Dans cette étude, un modèle marginal structural a été appliqué afin de prendre en compte un biais du travailleur sain en cours d'emploi dans l'étude de l'association entre l'exposition professionnelle aux particules en suspension de diamètre inférieur à 2,5 micromètres (PM 2,5) et l'incidence de cardiopathie ischémique, chez des travailleurs américains de l'industrie de l'aluminium. Le facteur de confusion dépendant du temps était un score de risque basé sur les réclamations de l'assurance maladie, utilisé comme un indicateur d'un moins bon état de santé. Dans leur analyse, l'association observée entre les travailleurs fondeurs d'aluminium exposés à un haut niveau de PM 2,5 comparé à ceux exposés à un plus faible niveau et l'incidence de cardiopathie ischémique était significative et plus forte par un modèle marginal structural que celle observée par un modèle standard. Dans d'autres

situations où c'est le statut de l'emploi qui est utilisé comme facteur de confusion dépendant du temps, d'autres modèles sont utilisés (exemple : g-estimation) [262].

Dans notre étude, le contrôle de l'asthme a été défini à partir des recommandations de GINA 2014 [311]. Cette définition fréquemment utilisée tant en clinique que dans les études épidémiologiques est basée sur quatre items dont des symptômes d'asthme dans les quatre dernières semaines [311]. Néanmoins dans l'étude EGEA, ces items n'étaient pas posés dans les quatre dernières semaines mais majoritairement dans les trois derniers mois, la définition du contrôle n'était donc pas tout à fait optimale. Le contrôle de l'asthme a aussi été évalué par le questionnaire de l'ACT dans EGEA. Il est proche des recommandations GINA, et est un outil quantitatif (score) validé du contrôle de l'asthme [311,312]. Cependant, cet outil développé en 2004 n'était pas disponible pour toutes les enquêtes de notre étude. En ce qui concerne les expositions professionnelles, elles ont été estimées par une MEE standardisée spécifique de l'asthme [146], largement utilisée en épidémiologie (<http://asthmajem.vjf.inserm.fr>) et considérée comme un outil robuste [313]. Estimer des expositions à partir d'une MEE permet de réduire les erreurs de classement différentielles par rapport à des expositions déclarées [197,225]. Cependant, des erreurs de classement non-différentielles persistent et notamment par le fait que l'hétérogénéité d'exposition au sein d'un même métier n'est pas entièrement prise en compte par la MEE spécifique pour l'asthme, malgré la phase d'expertise. Les erreurs de classement non-différentielles entraînent généralement une sous-estimation de l'association entre les expositions et la maladie.

Dans notre analyse longitudinale, en présence d'une situation de confusion dépendante du temps, l'utilisation d'un modèle marginal structural était la plus adaptée. La pondération par l'inverse de la probabilité peut être utilisée pour prendre en compte la confusion dépendante du temps sous quatre hypothèses qui sont la cohérence, l'échangeabilité, la positivité et l'absence d'erreur de spécification du modèle [314]. A part l'hypothèse de positivité, les autres hypothèses sont similaires à celles faites généralement dans les modèles de régression. Les hypothèses d'application de ce modèle ont été vérifiées. La positivité implique qu'il y ait aussi bien des sujets exposés que des sujets non exposés à chaque niveau du facteur de confusion dépendant du temps [314]. L'hypothèse de positivité a été respectée car des sujets exposés et non exposés étaient présents à tous les niveaux du facteur de confusion dépendant du temps (score de symptômes d'asthme) [314]. L'échangeabilité correspond à l'absence de confusion non mesurée [314]. Les facteurs de confusion habituellement pris en compte et disponibles dans notre étude ont été identifiés et inclus dans les analyses [314]. La moyenne des poids était égale à 1 et une étendue peu large a été observée entre les poids minimaux et maximaux (0,40-2,93), ce qui est une indication de la spécification correcte du modèle [314].

L'un des points forts de notre étude est la durée du suivi, supérieure à 20 ans. Ce suivi permet de faire une analyse longitudinale et de prendre en compte l'histoire professionnelle des sujets. L'une

des limites principale de cette étude est la taille relativement petite de l'échantillon. De plus, le contrôle de l'asthme n'était pas disponible à EGEA1. En effet, les questions nécessaires à sa génération n'étaient pas posées à EGEA1, car la notion du contrôle de l'asthme est récente et n'existait pas au début de l'étude EGEA. En l'absence de données sur le contrôle de l'asthme à EGEA1 et dans le contexte de notre analyse longitudinale, nous avons utilisé en remplacement les données sur les symptômes d'asthme comme facteur de confusion dépendant du temps. Le score de symptôme est défini chez les asthmatiques et les non-asthmatiques. Cependant, le score de symptôme n'est pas optimal pour prédire le contrôle de l'asthme, malgré de fortes associations entre ces deux variables.

En conclusion, malgré l'absence d'associations significatives, dans notre étude la présence d'un biais du travailleur sain a été confirmée. Cela souligne l'importance de prendre en compte ce biais avec des méthodes statistiques adaptées. Dans de futures analyses, il serait intéressant d'étudier le lien entre les expositions professionnelles à des agents spécifiques et le contrôle de l'asthme. Par ailleurs, une version mise à jour de la MEE spécifique de l'asthme [313] incluant de nouveaux agents est maintenant disponible et pourrait permettre d'améliorer l'évaluation des expositions dans des analyses futures.

## 6. Discussion générale

---

Cette thèse avait pour objectif général l'étude des expositions professionnelles en lien avec la santé respiratoire ; elle incluait une partie méthodologique visant à améliorer l'évaluation des expositions professionnelles aux produits de nettoyage et aux désinfectants et une partie étiologique afin d'évaluer les associations entre les expositions professionnelles et le contrôle de l'asthme. Ces travaux ont permis de minimiser deux types de biais particulièrement importants en épidémiologie professionnelle : les biais liés à l'évaluation des expositions professionnelles et le biais du travailleur sain. Des méthodes d'évaluation des expositions professionnelles potentiellement moins sujettes à des biais de classement ont été développées et une méthode statistique permettant de minimiser l'impact du biais du travailleur sain sur des mesures d'associations a été utilisée. Ce chapitre résume les principaux résultats, ainsi que les forces et limites, les apports en santé publique et les perspectives liées à ces travaux de thèse.

### **Synthèse des principaux résultats**

Dans un premier temps, nous avons mis en place des méthodes pouvant permettre d'améliorer l'évaluation des expositions professionnelles aux produits de nettoyage et aux désinfectants en développant d'une part une matrice emplois-tâches expositions et d'autre part une méthode basée sur une application smartphone. Ces travaux ont été réalisés chez des personnels de santé, une population particulièrement exposée à ces produits.

Tout d'abord, nous avons montré pour la première fois dans la littérature, qu'une METE serait une méthode d'évaluation des expositions professionnelles aux produits de nettoyage et aux désinfectants plus adaptée qu'une MEE. Nous avons en effet observé une forte hétérogénéité de l'exposition aux désinfectants dans la plupart des métiers infirmiers, selon les tâches réalisées. Nos résultats suggéraient que la METE était plus précise qu'une MEE pour évaluer l'exposition de la plupart des métiers infirmiers, à l'exception des infirmières travaillant aux urgences et celles travaillant dans l'administration/la formation où l'évaluation des expositions était similaire par les deux méthodes car leurs expositions sont plus homogènes [287]. Par ailleurs, l'intérêt de la METE a été confirmé dans l'étude NHSII, lors de son application pour étudier l'association entre l'exposition professionnelle aux désinfectants et le contrôle de l'asthme [297].

Ensuite, pour la première fois dans la littérature, nous avons développé une méthode d'évaluation des expositions professionnelles reposant sur une base de données et une application smartphone. Nous avons montré, à partir des codes-barres scannés et des noms de produits saisis par les utilisateurs de l'application smartphone, qu'il est possible de lister les substances contenues dans le produit scanné en combinant ces informations à une base de données de produits de nettoyage et de désinfectants. Cette méthode a permis d'identifier des composants de l'ensemble des produits scannés par le personnel d'un hôpital. Nos résultats ont montré que cette

méthode était faisable et facile d'utilisation dans des études épidémiologiques plus vastes. L'utilisation de codes-barres avait été proposée par Bennett *et al* [253] pour déterminer le type de produits de nettoyage et de produits cosmétiques utilisés à domicile mais sans la mise en place d'application smartphone. L'intérêt majeur de cette méthode plus conviviale qu'un questionnaire est qu'il n'est pas nécessaire d'interroger les sujets d'une étude sur les substances spécifiques auxquelles ils sont exposés. En effet, le code-barres et le nom d'un produit suffisent pour retrouver la majorité des composants d'un produit.

Les deux méthodes originales mises en place dans le contexte de ces travaux de thèse ont montré leur intérêt pour évaluer les expositions professionnelles aux produits de nettoyage et aux désinfectants dans les études épidémiologiques, en limitant les biais de classement.

Dans un second temps, nous avons étudié le rôle des expositions professionnelles dans le contrôle de l'asthme parmi les sujets asthmatiques dans une étude longitudinale, en prenant en compte un biais du travailleur sain *via* un modèle marginal structural. Nous avons observé la présence d'un biais du travailleur sain important chez des sujets asthmatiques de l'étude EGEA. En effet, la présence de symptômes d'asthme était associée à une diminution du risque d'être ultérieurement exposé à des asthomogènes connus. Dans cette partie étiologique, du fait d'un manque de puissance, les résultats ne permettaient pas de conclure sur le rôle des expositions professionnelles dans le contrôle de l'asthme malgré la prise en compte du biais du travailleur sain. Néanmoins, nos résultats soulignent l'importance d'utiliser des méthodes traitant ce biais dans les études en épidémiologie professionnelle étudiant l'asthme.

### **Limites et forces**

La MEE et la METE développées sont très spécifiques à la population d'infirmières américaines. L'application de ces matrices à une autre population de personnels hospitaliers est donc compliquée. Cependant, la méthode utilisée peut être reproduite, comme dans l'étude de Ioannou *et al* [315]. Les auteurs ont développé leur propre METE pour des infirmières à Chypre, à partir de la méthode développée dans ces travaux de thèse, afin d'évaluer les expositions à différents désinfectants (chlorhexidine, chlore, acide peracétique, peroxyde d'hydrogène, iode et quats). Une des forces de la METE est qu'elle augmente la précision de l'estimateur en prenant en compte la variabilité d'exposition au sein d'un même métier, grâce aux informations sur les tâches effectuées. Nous avons développé les MEE et les METE exclusivement chez les participants non-asthmatiques, car les études en lien avec l'asthme ont montré une différence dans la déclaration des expositions professionnelles selon le statut asthmatique [225]. Néanmoins, lors de la création d'une MEE ou d'une METE à partir de données d'une étude cas-témoins, la question peut se poser d'inclure l'ensemble des sujets (cas et témoins) ou seulement les témoins [215]. Classiquement, les cas ne sont pas inclus pour la création d'une matrice. Par exemple, Peters *et al*

[316] et Lavoué *et al* (n=1 541 témoins) [317] ont tous deux développé des MEE pour des cancérigènes seulement à partir des témoins. Dans une autre étude, les cas (n=1 231) ont été inclus pour mettre en place une MEE pour des cancérigènes [318]. L'intérêt majeur d'inclure les cas est l'augmentation de la taille de l'échantillon et donc un nombre de sujets plus élevé pour évaluer l'exposition correspondant à chaque cellule de la matrice [215]. Cependant, l'exposition chez les cas peut être plus importante que chez les témoins ce qui peut surestimer l'exposition [215]. Par ailleurs, les cas peuvent déclarer leurs expositions de façon plus précise que les témoins [215]. Kirkham *et al* [215], ont évalué si l'inclusion de données issues des cas pouvait biaiser le développement d'une MEE. Pour cela, ils ont développé des matrices pour évaluer l'exposition professionnelle à différents agents dans une étude cas-témoins sur le cancer du poumon. Une MEE a été développée à partir des métiers des cas et des témoins et une autre MEE à partir des métiers des témoins, et une comparaison a été réalisée [215]. Les auteurs ont trouvé peu de différences dans l'estimation de l'exposition entre les deux matrices. Un biais de déclaration différentiel selon l'état de santé pourrait être plus important dans l'asthme [190,225] que dans les pathologies comme le cancer, où le temps de latence entre l'exposition et l'apparition de symptômes est bien plus important que dans l'asthme. Dans ces travaux de thèse, les matrices ont été développées à partir d'un échantillon suffisamment grand pour obtenir des estimations précises, et il n'était donc pas nécessaire d'inclure les asthmatiques. Par ailleurs, dans l'étude NHSII il a été mis en évidence chez les asthmatiques une diminution progressive de l'exposition aux désinfectants durant le suivi de plus de 20 ans [266]. Ainsi, les infirmières asthmatiques semblent s'orienter vers des métiers de moins en moins exposés au fil du suivi de l'étude. Une limitation des MEE et METE développées est que celles-ci ne sont applicables que pour les expositions actuelles. En effet, étant donné l'évolution de l'utilisation de ce type de produits en milieu hospitalier pour répondre aux contraintes de désinfection, cette évaluation n'est probablement fiable que dans les années récentes. D'autre part, les questions sur les tâches n'étaient pas disponibles dans le questionnaire biennal avant 2009. Une autre limite de la MEE est la non prise en compte de l'hétérogénéité des expositions d'un type de métier selon différents services hospitaliers. Dans le questionnaire biennal NHSII, il n'y a pas de question sur tous les services spécifiques dans lesquelles travaillent les infirmières et les types de métiers infirmiers sont donc regroupés en grandes catégories, comme les consultations par exemple. Cependant, les expositions aux produits de nettoyage et aux désinfectants ne sont pas les mêmes pour une infirmière dans tous les services de consultation. Une infirmière travaillant en gynécologie sera plus exposée qu'une infirmière travaillant en endocrinologie. La METE permet de prendre en compte une grande partie de cette hétérogénéité, grâce aux questions sur les tâches de nettoyage/désinfection. Contrairement aux MEE et METE qui permettent d'évaluer l'exposition au niveau d'un métier ou d'une combinaison métier/tâche, l'application smartphone permet une évaluation de l'exposition au niveau individuel. L'utilisation de l'application smartphone dans différents services hospitaliers pour un même type de métier est une méthode qui pourrait

permettre de distinguer les expositions aux produits de nettoyage et aux désinfectants entre des infirmières ayant le même intitulé de métier mais dans des services différents. Néanmoins, pour une étude en population comme NHSII, la difficulté repose sur l'acceptabilité par l'employeur d'une utilisation individuelle de cette application sur le lieu de travail.

L'utilisation de l'application smartphone combinée à une base de données de produits de nettoyage et de désinfectants développée dans le contexte de cette thèse, est une méthode novatrice. L'utilisation d'applications smartphone en épidémiologie peut avoir plusieurs avantages pour faciliter la collecte de certaines données. Cependant, des limites sont également mises en avant [319]. Tout d'abord, un biais de sélection pourrait être observé, les sujets ne possédant pas de téléphone portable avec internet ne peuvent pas télécharger les applications [319]. Même si un smartphone est fourni lors d'une étude, les sujets non habitués à utiliser un smartphone pourraient avoir des difficultés à utiliser l'application et ainsi il serait possible que des informations erronées soient enregistrées. Dans le contexte de notre étude pilote, j'étais présente pour aider les personnes qui en avaient besoin pour utiliser l'application et globalement j'ai observé une bonne utilisation de l'application smartphone. La dernière méthode développée dans ces travaux de thèse n'a pas été testée en lien avec la santé.

Par ailleurs, dans cette thèse, lors du développement ou de l'utilisation des deux méthodes pour évaluer les expositions, comme recommandé précédemment pour diminuer les biais de classement, la spécificité a été favorisée par rapport à la sensibilité [199,227,294]. Cela implique qu'un participant sera considéré comme exposé à une nuisance seulement si la probabilité d'être exposé est élevée. Ainsi, pour ces deux méthodes, nous avons considéré comme exposé seulement les participants avec un usage hebdomadaire de produits (>1 jour par semaine). Les MEE et METE ont été développées à partir de l'utilisation hebdomadaire des désinfectants car il y a une forte hétérogénéité d'exposition pour les utilisations inférieures à une fois par semaine. De même, lors du test de l'application smartphone, les produits utilisés de façon hebdomadaire ont été pris en compte.

Par ailleurs, ces deux méthodes présentées n'ont pas été comparées entre elles ou à un gold standard, ce qui ne permet pas d'affirmer qu'elles sont plus adaptées que d'autres méthodes. Ces travaux de thèse ont permis de créer deux nouvelles méthodes d'évaluation de l'exposition ayant chacune des forces et des limites. Ces deux méthodes sont toutes deux applicables dans de grandes études épidémiologiques pour évaluer les expositions professionnelles aux produits de nettoyage notamment en milieu hospitalier. L'application smartphone combinée à la base de données pourra être appliquée dans des contextes plus vastes.

Dans l'étude EGEA, le recueil des expositions professionnelles a été réalisé par questionnaire à l'inclusion et durant le suivi sur plus de 20 ans, *via* un calendrier détaillé de l'histoire professionnelle ; le métier actuel était recueilli ainsi que les métiers antérieurs. Le recueil rétrospectif de ces métiers antérieurs peut engendrer des erreurs de classement différentielles ou

non-différentielles. Cependant, il a été suggéré que le recueil de l'histoire professionnelle est fiable même après plusieurs années alors que se souvenir des expositions à des agents spécifiques peut être difficile [320]. Par ailleurs, l'utilisation de la MEE spécifique de l'asthme aux trois enquêtes, combinée à une phase d'expertise, pour estimer les expositions professionnelles a permis de réduire certaines de ces erreurs, et principalement les erreurs de classement différentielles. La MEE spécifique de l'asthme utilisée dans ces travaux de thèse a été développée à la fin des années 1990 basée sur les connaissances à cette époque. Depuis, de nouveaux asthmogènes ont été identifiés, il serait donc plus adapté d'appliquer une matrice plus récente [313]. Par ailleurs, le contrôle de l'asthme est défini seulement chez les sujets asthmatiques, d'où l'intérêt d'étudier spécifiquement une population d'asthmatique. Néanmoins, cela limite le nombre de sujets inclus dans l'analyse et nous avons été confrontés à un problème d'effectif ne permettant certainement pas de mettre en évidence des résultats significatifs.

## **Santé publique**

L'exposition aux produits de nettoyage et de désinfection est commune à travers le monde, aussi bien à domicile qu'au travail, et potentiellement néfaste pour la santé. La METE et la méthode basée sur une application smartphone développée dans le contexte de l'étude de faisabilité COBANET pourraient permettre de faciliter et d'améliorer l'estimation des expositions aux produits de nettoyage et de désinfection au travail dans de futures études épidémiologiques. Ces méthodes pourraient permettre de mieux identifier les substances spécifiques à risque pour l'asthme ou autres manifestations cliniques de l'asthme. Cependant, la composition des produits de nettoyage et de désinfection peut varier rapidement, par conséquent l'exposition à ces produits peut également évoluer rapidement [82]. Il est important de mettre à jour régulièrement les bases de données de produits.

L'identification de substances spécifiques asthmagènes est nécessaire pour mettre en place des mesures de prévention adaptées pour les travailleurs. Notamment, il serait possible de mettre en place des mesures de remplacement des produits à risque par d'autres produits moins à risque ou l'utilisation d'équipements de protection plus adaptés à l'exposition. La METE développée dans le cadre de cette thèse a été utilisée dans l'étude de Dumas *et al* [297], dans la population NHSII afin d'étudier le rôle des expositions professionnelles aux désinfectants dans le contrôle de l'asthme. Des associations entre l'utilisation de formaldéhyde, de glutaraldéhyde, d'eau de javel, de peroxyde d'hydrogène et de nettoyeurs enzymatiques et un mauvais contrôle de l'asthme ont été observées. D'autres travaux sont nécessaires afin de pouvoir identifier les agents à risque pour le contrôle de l'asthme, car une étude ne suffit pas à conclure. Dans le contexte de cette thèse, dans une plus petite population d'asthmatiques avec des métiers variés, il n'a pas été possible de conclure sur l'association entre l'exposition à des asthmogènes et le contrôle de l'asthme. Néanmoins, d'autres études ont montré des associations entre l'utilisation de ces produits et

d'autres phénotypes d'asthme comme l'asthme actuel [167] ou les symptômes d'asthme [174]. Une fois les agents à risque identifiés, il sera possible de mieux conseiller les sujets asthmatiques sur les expositions professionnelles à éviter afin de mieux contrôler la maladie. Cependant, il est nécessaire d'agir rapidement pour réduire une exposition à un agent asthmogène afin d'observer un effet bénéfique sur la santé [130]. Si ce n'est pas le cas, une amélioration de l'asthme ou du contrôle de l'asthme ne sera pas forcément observée. En effet, un changement de métier pour être moins exposé à un asthmogène, s'il intervient après plusieurs années dans un métier fortement exposé, ne va pas automatiquement améliorer le contrôle de l'asthme. Le Moual *et al* [14] ont montré une association positive entre les expositions professionnelles à des asthmogènes dans les 10 dernières années et un mauvais contrôle de l'asthme, même si l'association était plus élevée que pour une exposition dans les 12 derniers mois. Cela suggère que changer de métier pour être moins exposé n'a pas forcément comme conséquence une amélioration du contrôle de l'asthme [321].

Dans certains contextes, la désinfection est primordiale, comme dans l'industrie agro-alimentaire ou en milieu hospitalier [116]. En milieu hospitalier, désinfecter est essentiel afin de prévenir les infections nosocomiales [116]. Différents niveaux de désinfection existent en fonction des lieux et de l'usage des instruments ou surfaces à désinfecter [116]. Il n'est pas évident de mettre en place des mesures de prévention car il faut à la fois des produits de nettoyage et de désinfection efficaces pour lutter contre les infections nosocomiales, et des produits qui ne sont pas néfastes pour les personnels de soins ou les patients [116]. Il est nécessaire de mieux comprendre l'efficacité des produits de nettoyage et de désinfection et les procédures pour réduire les infections nosocomiales [116]. Il est également nécessaire de mieux comprendre l'impact négatif des produits de nettoyage et de désinfection sur la santé des personnels de soins, et d'autres personnels potentiellement exposés [116]. Par ailleurs, de meilleures directives sont requises pour aider les établissements de santé à choisir parmi des produits et des pratiques efficaces et sûrs notamment pour nettoyer et désinfecter de façon adaptée, pour la fréquence de nettoyage ou encore pour la sélection d'équipements de protection [116]. Un nettoyage et une désinfection adaptés passent par l'identification des pratiques de nettoyage et de désinfection les plus adaptées pour un lieu ou une situation donnée. Dans certains lieux, seul le nettoyage suffit comme les espaces publics non critiques où la désinfection n'est pas nécessaire [116]. Une identification précise des lieux où la désinfection est absolument nécessaire devrait permettre de réduire l'exposition des personnels de soins ou d'entretien [116]. La formation des personnels de soins est également une étape essentielle pour le respect des directives [116].

## Perspectives

Outre l'étude des associations entre les expositions aux produits de nettoyage et de désinfection et le contrôle de l'asthme [297], l'utilisation des MEE et METE a aussi permis d'étudier ces associations avec l'incidence de l'asthme dans l'étude NHSII. Ces travaux feront l'objet d'une publication prochainement. Aucune association avec l'incidence de l'asthme n'a été observée mais il serait intéressant de faire cette étude dans une population d'infirmières plus jeunes. En effet, dans NHSII, des données précises sur les expositions professionnelles ne sont disponibles qu'à partir de 2009, où la population était âgée de 55 ans en moyenne. Par ailleurs, ces matrices ont également été utilisées pour étudier l'association entre les expositions aux désinfectants et l'incidence de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) dans NHSII. Une utilisation hebdomadaire de désinfectants pour le nettoyage des surfaces était positivement associée à la survenue d'une BPCO ( $HR_{95\%}$  ajusté : 1,22 [1,04-1,43]) [322]. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication qui vient d'être soumise à une revue internationale. D'autre part, j'ai été sollicitée par un chercheur américain pour lui fournir les MEE et METE développées dans le contexte de cette thèse. Il souhaiterait appliquer la méthodologie de la mise en place des matrices dans une population américaine de personnels de soins, comme précédemment réalisé dans le contexte d'une population d'infirmières chypriotes [315].

La méthode développée dans le contexte du projet COBANET (base de données de produits de nettoyage et de désinfectants et application smartphone contenant un court questionnaire et un lecteur de codes-barres) sera utilisée dans un projet ayant pour objectif principal d'étudier l'impact des expositions aux produits de nettoyage utilisés en crèches sur la santé respiratoire des très jeunes enfants (moins de 3 ans). En effet, les enfants passent la majeure partie de leur temps à l'intérieur des locaux comme dans des crèches, et les produits de nettoyage peuvent être une source de pollution de l'air intérieur. Il y a peu d'études sur le lien entre les expositions aux produits de nettoyage et l'asthme chez les enfants. Dans certaines études, il a été mis en évidence que l'utilisation à domicile de produits de nettoyage sous forme de spray et d'utilisation d'eau de javel par les parents pouvaient être associées à des sifflements ou infections respiratoires chez les jeunes enfants [323,324]. Ce projet intitulé CRESPI (« Impact des expositions environnementales aux produits de NETtoyage et de désinfection sur la santé RESPIratoire des nourrissons et très jeunes enfants en Crèches », APREST 2017, PI : N Le Moual) devrait débuter en 2019. L'application smartphone COBANET et la base de données de produits de nettoyage et de désinfectants développées dans le contexte de cette thèse seront adaptées pour évaluer les expositions des agents travaillant dans les crèches et des enfants de moins de 3 ans inscrits dans les crèches. La santé respiratoire des personnels de crèche sera également étudiée.

Cette nouvelle étude permettra également de compléter la base de données de produits de nettoyage et de désinfectants avec les produits utilisés par les professionnels travaillant dans les crèches. De plus, il a été récemment suggéré de mettre en place une base de données au niveau

européen pour l'ensemble des produits de nettoyage et de désinfection qui permettrait pour les scientifiques d'identifier facilement les composés actifs de ces produits et de façon standardisée. Actuellement, les scientifiques consultent pour chacune de leurs études épidémiologiques les FDS pour identifier les composés. La liste des composés est souvent non exhaustive (contrairement aux cosmétiques) sauf pour les produits figurant sur le site Simmbad. Les collaborations avec les associations des industriels de la détergence que nous avons essayé de mettre en place dans l'équipe ne se sont pas concrétisées. Pour la majorité d'entre eux, ils ne souhaitent pas fournir les compositions exhaustives de leurs produits. Une telle base de données combinée à l'application smartphone serait également utile aux acteurs de la prévention comme les services de santé au travail ou les responsables hygiène, sécurité, environnement pour l'identification des substances à risque contenues dans les produits de nettoyage auxquels les employés sont exposés. Cela pourrait également permettre de suivre de façon plus exhaustive l'évolution des expositions des employés. Les chercheurs pourraient utiliser la méthode développée, avec la base de données européenne dans différents lieux de travail (entreprises, hôpitaux...) afin de collecter des données sur l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage des employés concernés en collaboration avec l'acteur de la prévention de chaque structure. Ainsi, ce dernier pourrait avoir pour chaque type de métier une description des substances à risque et ainsi sensibiliser et potentiellement améliorer les conditions de travail des employés.

Enfin, la collaboration initiée dans le contexte de l'étude pilote avec le centre antipoison va continuer dans le cadre de l'étude française SEPAGES (<http://sepages.inserm.fr>) afin d'identifier les substances contenues dans les produits de nettoyage utilisés à domicile par les participants et scannés *via* l'application smartphone par ces participants. SEPAGES est une cohorte couple-enfant visant à caractériser l'exposition des femmes enceintes et enfants aux contaminants de l'environnement, et à étudier et mieux comprendre l'effet éventuel de ces contaminants sur la santé de la femme enceinte et de l'enfant.

En parallèle de l'étude pilote réalisée à l'hôpital Raymond Poincaré à Garches, des mesures de l'environnement ont été réalisées dans différents services de l'hôpital afin d'évaluer l'exposition aux substances émises par les produits de nettoyage et de désinfection. Ces mesures environnementales ont été réalisées par le Centre scientifique et technique du Bâtiment, dans les sept services où l'étude pilote a été réalisée. À la suite de ces travaux, il serait intéressant de comparer les COVs qui ont été mesurés dans les différents services avec les résultats de l'étude pilote.

Concernant les perspectives à plus long terme, il serait également intéressant de développer des méthodes basées sur l'utilisation de biomarqueurs pour évaluer l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage et de désinfection. Dans la littérature, à notre connaissance, une seule étude a mesuré des biomarqueurs pour estimer l'exposition aux désinfectants dans des hôpitaux [315]. Ces biomarqueurs urinaires utilisés pour évaluer l'exposition aux produits de nettoyage ou

de désinfection (par exemple, trihalométhanes) permettent d'évaluer l'exposition notamment aux désinfectants chlorés [315]. Contrairement à d'autres agents chimiques (par exemple, les perturbateurs endocriniens) il existe peu de biomarqueurs spécifiques aux produits de nettoyage et de désinfection. Des biomarqueurs urinaires existent pour l'éthanol mais ils ne sont pas spécifiques aux produits de nettoyage, ils peuvent notamment refléter la consommation d'alcool. Les phénols possèdent également des biomarqueurs mais qui ne sont pas non plus spécifiques des produits de nettoyage et des désinfectants, et peuvent provenir d'autres sources [325]. Il serait intéressant de développer d'autres biomarqueurs plus spécifiques pour chaque type de désinfectants ou produits de nettoyage.

Par ailleurs, dans le cadre d'une étude sur les personnels de soins, l'application smartphone développée pourrait être utilisée et la méthode de la METE reproduite pour évaluer les expositions professionnelles de ces personnels. Dans un contexte français par exemple il faudrait mettre en place une nouvelle METE en s'appuyant sur la méthode de création de la METE spécifique aux infirmières américaines. Ainsi, nous pourrions comparer ces méthodes en lien avec la santé respiratoire.

En ce qui concerne le travail sur l'étude des associations entre les expositions professionnelles et le contrôle de l'asthme, il serait intéressant de prendre en compte le niveau socio-économique dans cette analyse. D'une part, les personnes régulièrement exposées au travail ont souvent un niveau socio-économique plus faible que les personnes non ou peu exposées. D'autre part, certaines études suggèrent qu'un faible niveau socio-économique est associé à un asthme plus sévère ou moins bien contrôlé [3]. Il est souvent difficile de prendre en compte une confusion potentielle liée au niveau socio-économique en se basant uniquement sur le niveau d'études, en particulier lorsque les expositions professionnelles sont évaluées au niveau du métier (très lié au niveau d'études), comme c'est le cas par les matrices emplois-expositions. Ces difficultés pourraient être contournées en évaluant le niveau socio-économique au niveau contextuel, en utilisant des indices de défaveur évalués à partir des données de recensement collectées à l'échelle de l'IRIS (Îlots Regroupés pour l'Information Statistique ; 1 500 à 5 000 habitants) [326,327]. Ces indices de défaveurs sont actuellement disponibles dans l'étude EGEA et pourraient être pris en compte dans de prochaines analyses.

La prochaine étape de cette analyse est d'appliquer une version récemment mise à jour de la MEE spécifique de l'asthme [313] à la population EGEA. La MEE spécifique de l'asthme mise en place par Kennedy *et al* [146] permet d'attribuer des niveaux d'exposition en accord avec les connaissances sur les asthmogènes dans les années 1990. Depuis les années 1990, de nouveaux asthmogènes ont été identifiés. La nouvelle version de la MEE spécifique de l'asthme (OAsJEM ; <http://oasjem.vjf.inserm.fr>) mise en place en 2017 comprend de nouveaux agents [313]. Cette matrice permet d'évaluer l'exposition à 30 asthmogènes/irritants. Un classement de ces agents en différents groupes est également disponible (groupes des agents irritants, des agents

sensibilisants de petit poids moléculaire, des agents sensibilisants de haut poids moléculaire, des produits chimiques hautement réactifs, etc.). Cette matrice a été appliquée aux trois enquêtes de l'étude EGEA et une expertise pour les métiers les plus hétérogènes au niveau de l'exposition (étape suivante de l'application de la matrice pour améliorer l'évaluation des expositions) est en cours de finalisation. Ces données devraient être disponibles d'ici fin 2018. Dans de futures analyses, il serait également intéressant d'étudier le rôle des expositions professionnelles à des agents spécifiques dans le contrôle de l'asthme et non seulement à des groupes d'agents comme dans ces travaux de thèse. Pour cela, il faudrait appliquer la MEE à une population plus large afin d'avoir des effectifs suffisants pour chaque agent spécifique. La cohorte française Constances (<http://www.constances.fr>) qui vise à inclure 200 000 adultes âgés de 18 à 69 ans en population générale pourrait être une population adaptée pour réaliser ces analyses [328]. Les intitulés de métiers collectés pourraient être codés dans la nomenclature du BIT88 pour appliquer la nouvelle MEE spécifique de l'asthme et évaluer le lien avec l'asthme ou des affectations respiratoires.

## Références

---

1. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):691–706.
2. Riviere S, Delmas MC, Iwatsubo Y. Asthma and socioeconomic characteristics in France in 2012. *Rev Mal Respir*. 2018;35(3):287–94.
3. Le Moual N, Jacquemin B, Varraso R, Dumas O, Kauffmann F, Nadif R. Environment and asthma in adults. *Press Med*. 2013;42:e317–33.
4. Global Initiative for Asthma. Guide de poche pour le traitement et la prévention de l'asthme. 2016. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/09/WMS-French-Pocket-Guide-GINA-2016.pdf>
5. Bousquet J, Clark TJH, Hurd S, Khaltaev N, Lenfant C, O'Byrne P, et al. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy*. 2007;62(2):102–12.
6. Braido F, Brusselle G, Guastalla D, Ingrassia E, Nicolini G, Price D, et al. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The international cross-sectional and longitudinal assessment on asthma control (LIAISON) study. *Respir Res*. 2016;17:51.
7. Demoly P, Annunziata K, Gubba E, Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur Respir Rev*. 2012;21(123):66–74.
8. Wechsler ME. Getting Control of Uncontrolled Asthma. *Am J Med*. 2014;127(11):1049–59.
9. Sheehan WJ, Phipatanakul W. Difficult to control asthma: epidemiology and its link with environmental factors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(5):397–401.
10. Schatz M. Predictors of asthma control: What can we modify? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(3):263–8.
11. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational Asthma. *N Engl J Med*. 2014;370(7):640–9.
12. Dao A, Bernstein DI. Occupational exposure and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120:468–75.
13. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006;368(9537):804–13.
14. Le Moual N, Carsin A-E, Siroux V, Radon K, Norback D, Torén K, et al. Occupational exposures and uncontrolled adult-onset asthma in the European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J*. 2014;43(2):374–86.
15. Dumas O, Le Moual N. Do chronic workplace irritant exposures cause asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(2):75–85.
16. Le Moual N, Siroux V. Asthme et environnement professionnel. *La Lett du Pneumol*. 2014;XVII(9):216–21.
17. Dumas O, Kauffmann F, Le Moual N. Asthme et expositions aux produits de nettoyage. *Arch des Mal Prof l'Environnement*. 2013;74(2):117–29.
18. Dumas O, Moual N Le, Siroux V, Heederik D, Garcia-Aymerich J, Varraso R, et al. Work related asthma. A causal analysis controlling the healthy worker effect. *Occup Environ Med*. 2013;70(9):603–10.
19. Le Moual N, Kauffmann F, Eisen EA, Kennedy SM. The Healthy Worker Effect in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):4–10.
20. European Respiratory Society. European lung white book. Available from: <https://www.erswhitebook.org/chapters/adult-asthma/>

21. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018;391:783–800.
22. Bouzigon E, Nadif R, Le Moual N, Dizier M-H, Aschard H, Boudier A, et al. Facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme et de l'allergie : synthèse des résultats de l'étude EGEA. *Rev Mal Respir*. 2015;32:822–40.
23. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Aït-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):926–38.
24. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716–25.
25. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2018. Available from: <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
26. Sá-Sousa A, Jacinto T, Azevedo LF, Morais-Almeida M, Robalo-Cordeiro C, Bugalho-Almeida A, et al. Operational definitions of asthma in recent epidemiological studies are inconsistent. *Clin Transl Allergy*. 2014;4:24.
27. Burney PGJ, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 1994;7:954–60.
28. Kauffmann F, Dizier MH. EGEA (Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy)-design issues. *Clin Exp Allergy*. 1995;25(s2):19–22.
29. Pekkanen J, Sunyer J, Anto JM, Burney P, European Community Respiratory Health Study AE, Chinn S, et al. Operational definitions of asthma in studies on its aetiology. *Eur Respir J*. 2005;26(1):28–35.
30. Sunyer J, Pekkanen J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Künzli N, Janson C, et al. Asthma score: Predictive ability and risk factors. *Allergy*. 2007;62(2):142–8.
31. Aalbers R, Vogelmeier C, Kuna P. Achieving asthma control with ICS/LABA: A review of strategies for asthma management and prevention. *Respir Med*. 2016;111:1–7.
32. Siroux V, Boudier A, Bousquet J, Vignoud L, Gormand F, Just J, et al. Asthma control assessed in the EGEA epidemiological survey and health-related quality of life. *Respir Med*. 2012;106(6):820–8.
33. Pedersen S. From asthma severity to control: A shift in clinical practice. *Prim Care Respir J*. 2010;19(1):3–9.
34. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008;32(3):545–54.
35. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet L-P, Cruz AA, Drazen JM, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J*. 2015;46(3).
36. Bousquet J, Bourdin A, Demoly P. Do we need new asthma control tests? *Eur Respir J*. 2014;44(5):1116–8.
37. Papaioannou AI, Kostikas K, Zervas E, Kolilekas L, Papiris S, Gaga M. Control of asthma in real life: Still a valuable goal? *Eur Respir Rev*. 2015;24(136):361–9.
38. Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Carranza Rosenzweig JR, Hillyer E V, et al. The Asthma Control Test TM (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Nat Publ Gr*. 2009;18(181):41–9.
39. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(3):549–56.
40. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the Asthma Control Test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):59–65.

41. Godard P, Boucot I, Pribil C, Huas D. Phénotype des patients asthmatiques selon le score dérivé de l'Asthma Control Test ® Phenotype of asthmatic patients according to a score derived from the Asthma Control Test ®. *Rev Mal Respir.* 2010;27:1039–48.
42. Cloutier M, Schatz M, Castro M, Clark N. Asthma outcomes : composite scores of asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(30):S24–33.
43. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract.* 2017;3:1.
44. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures J. The public health implications of asthma. *Bull World Health Organ.* 2005;83(7).
45. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789–858.
46. Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Le Guen N. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. 2011. Available from: <http://www.irdes.fr/EspaceRecherche/BiblioResumeEtSommaire/2011/Rapport1820.htm>
47. Delmas MC, Fuhrman C, Annesi-Maesano I, Benkheder A, Delmas MC, Fuhrman C, et al. L'asthme en France: Synthèse des données épidé miologiques descriptives. *Rev Mal Respir.* 2010;27(2):151–9.
48. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ.* 2009;181(9):E181-90.
49. Antó JM. Recent Advances in the Epidemiologic Investigation of Risk Factors for Asthma: A Review of the 2011 Literature. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12(3):192–200.
50. Jeebhay MF, Ngajilo D, le Moual N. Risk factors for nonwork-related adult-onset asthma and occupational asthma: a comparative review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14(2):84–94.
51. Ilmarinen P, Tuomisto LE, Kankaanranta H. Phenotypes, risk factors, and mechanisms of adult-onset asthma. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:1–19.
52. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(S1):S11–6.
53. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention online appendix. 2018; Available from: <https://ginasthma.org/2017-online-appendix-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
54. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(S1):S2–6.
55. Carr TF, Bleecker E. Asthma heterogeneity and severity. *World Allergy Organ J.* 2016;9:41.
56. Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: Is prevention possible? *Lancet.* 2015;386(9998):1075–85.
57. Leynaert B, Sunyer J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Jarvis D, Cerveri I, et al. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: A population-based cohort. *Thorax.* 2012;67(7):625–31.
58. Kauffmann F, Becklake M. Maladies respiratoires obstructives. In: *Atlas de la santé en France : Les causes de décès.* 2000. p. 209–33.
59. Melgert BN, Ray A, Hylkema MN, Timens W, Postma DS. Are there reasons why adult asthma is more common in females? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2007;7(2):143–50.
60. Bédard A, Serra I, Dumas O, Basagaña X, Clavel-Chapelon F, Le Moual N, et al. Time-Dependent Associations Between Body Composition, Physical Activity, and Current Asthma in Women: A Marginal Structural Modeling Analysis. *Am J Epidemiol.* 2017;186(1):21–8.
61. Varraso R. Nutrition and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12(3):201–10.

62. Varraso R, Camargo CA. Diet and asthma: need to account for asthma type and level of prevention. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(11):1147–50.
63. Li Z, Rava M, Bédard A, Dumas O, Garcia-Aymerich J, Leynaert B, et al. Cured meat intake is associated with worsening asthma symptoms. *Thorax*. 2017;72(3):206–12.
64. Vignoud L, Pin I, Boudier A, Pison C, Nadif R, Le Moual N, et al. Smoking and asthma: Disentangling their mutual influences using a longitudinal approach. *Respir Med*. 2011;105(12):1805–14.
65. Uphoff E, Cabieses B, Pinart M, Valdés M, Maria Antó J, Wright J. A systematic review of socioeconomic position in relation to asthma and allergic diseases. *Eur Respir J*. 2015;46(2):364–74.
66. Temam S. Déterminants sociaux et asthme : approche épidémiologique. Université Paris Sud; 2017.
67. Jeebhay MF, Quirce S. Occupational asthma in the developing and industrialised world: A review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(2):122–33.
68. Jacquemin, Schikowski T, Carsin AE, Hansell A, Krämer U, Sunyer J, et al. The role of air pollution in adult-onset asthma: a review of the current evidence. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(6):606–19.
69. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, Carsin AE, Schikowski T, Adam M. Ambient air pollution and adult asthma incidence in six european cohorts (ESCAPE). *Environ Heal Perspect*. 2015;123(6):613–22.
70. Weinmann T, Gerlich J, Heinrich S, Nowak D, Mutius E von, Vogelberg C, et al. Association of household cleaning agents and disinfectants with asthma in young German adults. *Occup Environ Med*. 2017;74(9):684–90.
71. Le Moual N, Varraso R, Siroux V, Dumas O, Nadif R, Pin I, et al. Domestic use of cleaning sprays and asthma activity in females. *Eur Respir J*. 2012 Dec;40(6):1381–9.
72. Matulonga B, Rava M, Siroux V, Bernard A, Dumas O, Pin I, et al. Women using bleach for home cleaning are at increased risk of non-allergic asthma. *Respir Med*. 2016;117:264–71.
73. Le Moual N, Dumas O. Asthma and household exposures. *La Lett du Pneumol*. 2016;XIX(6).
74. Caillaud D, Leynaert B, Keirsbulck M, Nadif R, Roussel S, Ashan-Leygonie C, et al. Indoor mould exposure, asthma and rhinitis: Findings from systematic reviews and recent longitudinal studies. *Eur Respir Rev*. 2018;27(148):1–18.
75. Demoly P, Gueron B, Annunziata K, Adamek L, Walters RD. Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey. *Eur Respir Rev*. 2010;19(116):150–7.
76. Busse PJ, Birmingham JM, Calatroni A, Manzi J, Goryachokovsky A, Fontela G, et al. Effect of aging on sputum inflammation and asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1808–18.
77. Temprano J, Mannino DM. The effect of sex on asthma control from the National Asthma Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(4):854–60.
78. Andrianasolo RM, Kesse-Guyot E, Adjibade M, Hercberg S, Galan P, Varraso R. Associations between dietary scores with asthma symptoms and asthma control in adults. *Eur Respir J*. 2018;52(1):1702572.
79. Parlement Européen, Conseil de l'Union Européenne. Directive 2003/88/CE. 2003. Available from: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=uriserv:OJ.L\\_.2003.299.01.0009.01.FRA](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2003.299.01.0009.01.FRA)
80. OCDE. Taux d'activité. 2017. Available from: <https://data.oecd.org/fr/emp/taux-d-activite.htm#indicator-chart>
81. World Health Organization. Chapter 21: Selected occupational risk factors. WHO. World Health Organization; 2010. Available from: [http://www.who.int/occupational\\_health/publications/quantification/en/](http://www.who.int/occupational_health/publications/quantification/en/)
82. De Matteis S, Heederik D, Burdorf A, Colosio C, Cullinan P, Henneberger PK, et al. Current and new challenges in occupational lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2017;26(146).

83. Tarlo SM, Malo J-L, de Blay F, Le Moual N, Henneberger P, Heederik D, et al. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Presentations and Discussion of the Sixth Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(9):1361–72.
84. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet (London, England).* 2007;370(9584):336–41.
85. Balmes J, Becklake M, Blanc P. American Thoracic Society Statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):787–97.
86. 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;9:1–10.
87. Crewe J, Carey R, Glass D, Peters S, Abramson MJ, Benke G, et al. A comprehensive list of asthmagens to inform health interventions in the Australian workplace. *Aust N Z J Public Health.* 2016;40(2):170–3.
88. Malo JL, Vandenas O. Definitions and Classification of Work-Related Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31(4):645–62.
89. Quirce S, Bernstein JA. Old and new causes of occupational asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31(4):677–98.
90. Labrecque M. Irritant-induced asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012 Apr;12(2):140–4.
91. Zock J. World at work: cleaners. *Occup Environ Med.* 2005;62:581–4.
92. Dumas O, Siroux V, Luu F, Nadif R, Zock JP, Kauffmann F, et al. Cleaning and asthma characteristics in women. *Am J Ind Med.* 2014;57(3):303–11.
93. Siracusa A, De Blay F, Folletti I, Moscato G, Olivieri M, Quirce S, et al. Asthma and exposure to cleaning products - A European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force consensus statement. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2013;68(12):1532–45.
94. Quirce S, Barranco P. Cleaning agents and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(7):542–50.
95. Baldi I, Robert C, Piantoni F, Tual S, Bouvier G, Lebaillly P, et al. Agricultural exposure and asthma risk in the AGRICAN French cohort. *Int J Hyg Environ Health.* 2014;217(4–5):435–42.
96. Kogevinas M, Antó JM, Sunyer J, Tobias A, Kromhout H, Burney P. Occupational asthma in Europe and other industrialised areas: A population-based study. *Lancet.* 1999;353(9166):1750–4.
97. Le Moual N, Siroux V, Pin I, Kauffmann F, Kennedy SM. Asthma severity and exposure to occupational asthmagens. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:440–5.
98. Ghosh RE, Cullinan P, Fishwick D, Hoyle J, Warburton CJ, Strachan DP, et al. Asthma and occupation in the 1958 birth cohort. *Thorax.* 2013;68(4):365–71.
99. Ameille J, Calastreng-Crinquand A, Iwatsubo Y, Bayeux-Dunglas MC, Vervloët D, Pauli G, et al. Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99: The ONAP programme. *Occup Environ Med.* 2003;60(2):136–41.
100. Bonnetterre V, Faisandier L, Bicout D, Bernardet C, Piollat J, Ameille J, et al. Programmed health surveillance and detection of emerging diseases in occupational health: Contribution of the French national occupational disease surveillance and prevention network (RNV3P). *Occup Environ Med.* 2010;67(3):178–86.
101. Marincu I, Frent S, Tomescu MC, Mihaicuta S. Rates and predictors of uncontrolled bronchial asthma in elderly patients from western Romania. *Clin Interv Aging.* 2015;10:963–7.
102. Lindström I, Suojalehto H, Pallasaho P, Luukkonen R, Karjalainen J, Lauerma A, et al. Middle-aged men with asthma since youth: The impact of work on Asthma. *J Occup Environ Med.* 2013;55(8):917–23.

103. Prüss-Ustün A, Vickers C, Haefliger P, Bertollini R. Knowns and unknowns on burden of disease due to chemicals: a systematic review. *Environ Heal.* 2011;10:9.
104. Bédard A, Varraso R, Sanchez M, Clavel-Chapelon F, Zock JP, Kauffmann F, et al. Cleaning sprays, household help and asthma among elderly women. *Respir Med.* 2014;108(1):171–80.
105. Hahn S, Schneider K, Gartiser S, Heger W, Mangelsdorf I. Consumer exposure to biocides - identification of relevant sources and evaluation of possible health effects. *Environ Heal.* 2010;9:7.
106. Folletti I, Siracusa A, Paolucci G. Update on asthma and cleaning agents. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(2):90–5.
107. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Fraser MO, Banner W. 2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report. *Clin Toxicol.* 2017;55(10):1072–254.
108. Wolkoff P, Schneider T, Kildesø J, Degerth R, Jaroszewski M, Schunk H. Risk in cleaning: chemical and physical exposure. *Sci Total Environ.* 1998;215(1–2):135–56.
109. Pechter E, Azaroff LS, López I, Goldstein-Gelb M. Reducing hazardous cleaning product use: a collaborative effort. *Public Health Rep.* 2009;124:45.
110. Hawley B, Casey M, Abbas Virji M, Cummings KJ, Johnson A, Cox-Ganser J. Respiratory Symptoms in Hospital Cleaning Staff Exposed to a Product Containing Hydrogen Peroxide, Peracetic Acid, and Acetic Acid HHS Public Access. *Ann Work Expo Heal.* 2017;62(1):28–40.
111. Jaakkola J, Jaakkola M. Professional cleaning and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6(2):85–90.
112. Gonzalez M, Jégu J, Kopferschmitt M-C, Donnay C, Hedelin G, Matzinger F, et al. Asthma among workers in healthcare settings: role of disinfection with quaternary ammonium compounds. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(3):393–406.
113. SF2H. Guide pour le choix des désinfectants. *Hygiènes.* 2015;XXII(6):105. Available from: [http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/sfhh/2015\\_desinfectants\\_SF2H.pdf](http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/sfhh/2015_desinfectants_SF2H.pdf)
114. Ministère de la transition écologique et solidaire. Produits biocides. 2016. Available from: <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/produits-biocides>
115. Health and Safety Executive. The 22 Product Types ('PTs') of the Biocidal Products Regulation (528/2012). Available from: <http://www.hse.gov.uk/biocides/eu-bpr/product-types.htm>
116. Quinn MM, Henneberger PK, Braun B, Delclos GL, Fagan K, Huang V, et al. Cleaning and disinfecting environmental surfaces in health care: Toward an integrated framework for infection and occupational illness prevention. *Am J Infect Control.* 2015;43(5):424–34.
117. Cclin Paris Nord. Antiseptiques et désinfectants. 2000. Available from: [http://www.cpias.fr/nosobase/recommandations/cclin\\_arlin/cclinParisNord/2000\\_desinfection\\_sterilisation\\_2CCLIN.pdf](http://www.cpias.fr/nosobase/recommandations/cclin_arlin/cclinParisNord/2000_desinfection_sterilisation_2CCLIN.pdf)
118. Unité HPCI. Précaution standard. 2017. Available from: [https://www.hpci.ch/sites/chuv/files/HPCI\\_Guide\\_PS\\_2017\\_1.pdf](https://www.hpci.ch/sites/chuv/files/HPCI_Guide_PS_2017_1.pdf)
119. Wolkoff P, Nielsen GD. Effects by inhalation of abundant fragrances in indoor air – An overview. *Environ Int.* 2017;101:96–107.
120. Béranger R, Hoffmann P, Christin-Maitre S, Bonnetterre V. Occupational exposures to chemicals as a possible etiology in premature ovarian failure: A critical analysis of the literature. *Reprod Toxicol.* 2012;33(3):269–79.
121. Gaskins AJ, Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Missmer SA, Laden F, Henn SA, et al. Occupational use of high-level disinfectants and fecundity among nurses. *Scand J Work Environ Heal.* 2017;43(2):171–80.
122. Diepgen TL. Occupational skin diseases. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft.* 2012;10(5):297–315.

123. Alfonso JH, Thyssen JP, Tynes T, Mehlum IS, Johannessen HA. Self-reported occupational exposure to chemical and physical factors and risk of skin problems: A 3-year follow-up study of the general working population of Norway. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(8):959–62.
124. Visscher MO, Randall Wickett R. Hand hygiene compliance and irritant dermatitis: A juxtaposition of healthcare issues. *Int J Cosmet Sci.* 2012;34(5):402–15.
125. Kadivar S, Belsito D V. Occupational dermatitis in health care workers evaluated for suspected allergic contact dermatitis. *Dermat contact, atopic, Occup drug.* 2015;26(4):177–83.
126. Hamnerius N, Svedman C, Bergendorff O, Björk J, Bruze M, Engfeldt M, et al. Hand eczema and occupational contact allergies in healthcare workers with a focus on rubber additives. *Contact Dermatitis.* 2018;(May):1–8.
127. Mirabelli MC, Vizcaya D, Margarit AM, Antó JM, Arjona L, Barreiro E, et al. Occupational risk factors for hand dermatitis among professional cleaners in Spain. *Contact Dermatitis.* 2012;66(4):188–96.
128. Atramont A, Guida F, Mattei F, Matrat M, Cenée S, Sanchez M, et al. Professional Cleaning Activities and Lung Cancer Risk Among Women. *J Occup Environ Med.* 2016;58(6):610–6.
129. Svanes Ø, Bertelsen RJ, Lygre SHL, Carsin AE, Antó JM, Forsberg B, et al. Cleaning at home and at work in relation to lung function decline and airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(9):1157–63.
130. Tarlo SM, Arif AA, Delclos GL, Henneberger P, Patel J. Opportunities and obstacles in translating evidence to policy in occupational asthma. *Ann Epidemiol.* 2017;1–9.
131. Casey ML, Hawley B, Edwards N, Cox-Ganser JM, Cummings KJ. Health problems and disinfectant product exposure among staff at a large multispecialty hospital. *Am J Infect Control.* 2017;45(10):1133–8.
132. Vincent MJ, Parker A, Maier A. Cleaning and asthma: A systematic review and approach for effective safety assessment. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017;90:231–43.
133. Zock JP, Vizcaya D, Le Moual N. Update on asthma and cleaners. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10(2):114–20.
134. Wiszniewska M, Walusiak-Skorupa J. Occupational allergy: respiratory hazards in healthcare workers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14(2):113–8.
135. Ng TP, Hong CY, Goh LG, Wong ML, Koh KTC, Ling SL. Risks of asthma associated with occupations in a community-based case-control study. *Am J Ind Med.* 1994;25(5):709–18.
136. Chan-Yeung M, Malo J-L. Occupational asthma. *N Engl J Med.* 1995;333:107–12.
137. Nagy L, Orosz M. Occupational asthma due to hexachlorophene. *Thorax.* 1984;39:630–1.
138. Burge S, Richardson MN. Occupational asthma due to indirect exposure to lauryl dimethyl benzyl ammonium chloride used in a floor cleaner. *Thorax.* 1994;49:842–3.
139. Savanious B, Keskinen H, Tuppurainen M, Kanerva L. Occupational asthma caused by ethanalamines. *Allergy.* 1994;49:877–81.
140. G Gannon PF, Bright P, Campbell M, Sherwood Burge P, Bright P O PS, S Burge HP. Occupational asthma due to glutaraldehyde and formaldehyde in endoscopy and x ray departments. *Thorax.* 1995;50:156–9.
141. 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(6):423–7.
142. Beaudouin E, Kanny G, Morisset M, Renaudin JM, Mertes M, Laxenaire MC, et al. Immediate hypersensitivity to chlorhexidine: literature review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2004;36(4):123–6.
143. Fujita H, Ogawa M, Endo Y. A case of occupational bronchial asthma and contact dermatitis caused by ortho-phthalaldehyde exposure in a medical worker. *J Occup Heal.* 2006;48:413–6.

144. Paris C, Ngatchou-Wandji J, Luc A, McNamee R, Bensefa-Colas L, Larabi L, et al. Work-related asthma in France: Recent trends for the period 2001-2009. *Occup Environ Med.* 2012;69(6):391–7.
145. Boulet L-P. Asthma control in the workplace. *Eur Respir J.* 2014;43(2):319–21.
146. Kennedy SM, LeMoual 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(9):635–41.
147. Nielsen J, Bach E. Work-related eye symptoms and respiratory symptoms in female cleaners. *Occup Med.* 1999;49(5):291–7.
148. Zock JP, Kogevinas M, Sunyer J, Almar E, Muniozguren N, Payo F, et al. Asthma risk, cleaning activities and use of specific cleaning products among Spanish indoor cleaners. *Scand J Work Environ Heal.* 2001;27(1):76–81.
149. Karjalainen A, Martikainen R, Karjalainen J, Klaukka T, Kurppa K. Excess incidence of asthma among Finnish cleaners employed in different industries. *Eur Respir J.* 2002;19(1):90–5.
150. Zock JP, Kogevinas M, Sunyer J, Jarvis D, Torén K, Antó JM, et al. Asthma characteristics in cleaning workers, workers in other risk jobs and office workers. *Eur Respir J.* 2002;20(3):679–85.
151. 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(4):368–76.
152. 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;58:950–4.
153. Jaakkola JJK, Piipari R, Jaakkola MS. Occupation and Asthma: A Population-based Incident Case-Control Study. *Am J Epidemiol.* 2003;158(10):981–7.
154. Le Moual N, Kennedy SM, Kauffmann F. Occupational exposures and asthma in 14,000 adults from the general population. *Am J Epidemiol.* 2004;160(11):1108–16.
155. 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(6):500–8.
156. Mirabelli MC, Zock JP, Plana E, Antó JM, Benke G, Blanc PD, et al. Occupational risk factors for asthma among nurses and related healthcare professionals in an international study. *Occup Environ Med.* 2007;64(7):474–9.
157. 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(9):716–23.
158. Eng A, Mannelte T, Douwes J, Cheng S, Mclean D, Ellison-Ioschmann L, et al. The New Zealand Workforce Survey II: Occupational Risk Factors for Asthma. *Ann Occup Hyg.* 2010;54(2):154–64.
159. Henneberger PK, Mirabelli MC, Kogevinas M, Antó JM, Plana E, Dahlman-Höglund A, et al. The occupational contribution to severe exacerbation of asthma. *Eur Respir J.* 2010;36(4):743–50.
160. McHugh MK, Symanski E, Lisa Pompeii AA, Delclos GL. Prevalence of Asthma by Industry and Occupation in the U.S. Working Population. *Am J Ind Med.* 2010;53:463–75.
161. Vizcaya D, Mirabelli MC, Antó J-M, Orriols R, Burgos F, Arjona L, et al. A workforce-based study of occupational exposures and asthma symptoms in cleaning workers. *Occup Env Med.* 2011;68:914–9.
162. Svanes Ø, Skorge TD, Johannessen A, Bertelsen RJ, Bråtveit M, Forsberg B, et al. Respiratory health in cleaners in northern Europe: Is susceptibility established in early life? *PLoS One.* 2015;10(7):e0131959.
163. Abrahamsen R, Fell AKM, Svendsen M V, Andersson E, Torén K, Henneberger PK, et al. Association of respiratory symptoms and asthma with occupational exposures: findings from a population-based cross-sectional survey in Telemark, Norway. *BMJ.* 2017;7:e014018.

164. Medina-Ramón M, Zock JP, Kogevinas M, Sunyer J, Basagaña X, Schwartz J, et al. Short-term respiratory effects of cleaning exposures in female domestic cleaners. *Eur Respir J*. 2006;27:1196–203.
165. Delclos GL, Gimeno D, Arif AA, Burau KD, Carson A, Lusk C, et al. Occupational risk factors and asthma among health care professionals. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(7):667–75.
166. Arif AA, Delclos GL, Serra C. Occupational exposures and asthma among nursing professionals. *Occup Environ Med*. 2009;66(4):274–8.
167. Dumas O, Donnay C, Heederik D, Hery M, Choudat D, Kauffmann F, et al. Occupational exposure to cleaning products and asthma in hospital workers. *Occup Environ Med*. 2012;69(12):883–9.
168. Medina-Ramón M, Zock JP, Kogevinas M, Sunyer J, Torralba Y, Borrell A, et al. Asthma, chronic bronchitis, and exposure to irritant agents in occupational domestic cleaning: a nested case-control study. *Occup Environ Med*. 2005;62:598–606.
169. Maçãira E de F, Algranti E, Medina E, Mendonça C, Antônio M. Rhinitis and asthma symptoms in non-domestic cleaners from the São Paulo metropolitan area, Brazil. *Occup Environ Med*. 2007;64:446–53.
170. Wang T-N, Lin M-C, Wu C-C, Leung S-Y, Huang M-S, Chuang H-Y, et al. Risks of Exposure to Occupational Asthmogens in Atopic and Nonatopic Asthma A Case-Control Study in Taiwan. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1369–76.
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(1):35–40.
172. Lillienberg L, Andersson E, Janson C, Dahlman-Höglund A, Forsberg B, Holm M, et al. Occupational exposure and new-onset asthma in a population-based study in northern Europe (RHINE). *Ann Occup Hyg*. 2013;57(4):482–92.
173. Garza JL, Cavallari JM, Wakai S, Schenck P, Simcox N, Morse T, et al. Traditional and environmentally preferable cleaning product exposure and health symptoms in custodians. *Am J Ind Med*. 2015;58(9):988–95.
174. Vizcaya D, Mirabelli MC, Gimeno D, Antó J-M, Delclos GL, Rivera M, et al. Cleaning products and short-term respiratory effects among female cleaners with asthma. *Occup Environ Med*. 2015;72(11):757–63.
175. Bouyer J, Hémon D, Cordier S. *Épidémiologie : principes et méthodes quantitatives*. Éd. Tec & Doc; 2009. 498 p.
176. Suzuki E, Tsuda T, Mitsuhashi T, Mansournia MA, Yamamoto E. Errors in causal inference: an organizational schema for systematic error and random error. *Ann Epidemiol*. 2016;26(11):788–93.
177. Pearce N, Checkoway H, Kriebel D. Bias in occupational epidemiology studies. *Occup Environ Med*. 2007;64(8):562–8.
178. Althubaiti A. Information bias in health research: Definition, pitfalls, and adjustment methods. *J Multidiscip Healthc*. 2016;9:211–7.
179. Schwartz S, Campbell UB, Gatto NM, Gordon K. Toward a clarification of the taxonomy of “bias” in epidemiology textbooks. *Epidemiology*. 2015;26(2):216–22.
180. Delgado-Rodríguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(8):635–41.
181. Dabis F, Desenclos J-C, Brücker G, Drucker J, Girard J-F, Salamon R. *Épidémiologie de terrain : méthodes et applications*. 2017.
182. Brakenhoff TB, Mitroiu M, Keogh RH, Moons KGM, Groenwold RHH, van Smeden M. Measurement error is often neglected in medical literature: a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2018;98:89–97.
183. Blair A, Stewart P, Lubin JH, Forastiere F, Armstrong BG, Sorahan T, et al. Methodological issues regarding confounding and exposure misclassification in epidemiological studies of occupational exposures. *Am J Ind Med*. 2007;50(3):199–207.

184. Goldberg M, Luce D. Selection effects in epidemiological cohorts: nature, causes and consequences. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2001;49:477–92.
185. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet*. 2002;359(9302):248–52.
186. Buckley JP, Keil AP, McGrath LJ, Edwards JK. Evolving Methods for Inference in the Presence of Healthy Worker Survivor Bias. *Epidemiology*. 2015;26(2):204–12.
187. Vineis P, McMichael AJ. Bias and confounding in molecular epidemiological studies: special considerations. *Carcinogenesis*. 1998;19(12):2063–7.
188. Armstrong BG. Effect of measurement error on epidemiological studies of environmental and occupational exposures. *Occup Environ Med*. 1998;55(10):651–6.
189. Blair A, Saracci R, Vineis P, Cocco P, Forastiere F, Grandjean P, et al. Epidemiology, public health, and the rhetoric of false positives. *Environ Health Perspect*. 2009;117(12):1809–13.
190. Donnay C, Denis M, Magis R, Fevotte J, Massin N, Dumas O, et al. Under-estimation of self-reported occupational exposure by questionnaire in hospital workers. *Occup Environ Med*. 2011;68(8):611–7.
191. Su F, Friesen MC, Stefaniak AB, Henneberger PK, LeBouf RF, Stanton ML, et al. Exposures to Volatile Organic Compounds among Healthcare Workers: Modeling the Effects of Cleaning Tasks and Product Use. *Ann Work Expo Heal*. 2018;62(7):852–70.
192. Gerster FM, Vernez D, Wild PP, Hopf NB. Hazardous substances in frequently used professional cleaning products. *Int J Occup Environ Health*. 2014;20(1):46–60.
193. Bouyer J, Hémon D. Comparison of Three Methods of Establishing Odds Ratios from a Job Exposure Matrix in Occupational Case-Control Studies. *Am J Epidemiol*. 1993;137(4):472–81.
194. Bouyer J, Dardenne J, Hémon D. Performance of odds ratios obtained with a job-exposure matrix and individual exposure assessment with special reference to misclassification errors. *Scand J Work Environ Health*. 1995;21(4):265–71.
195. Nieuwenhuijsen MJ. Design of exposure questionnaires for epidemiological studies. *Occup Environ Med*. 2005;62:272–80.
196. Tielemans E, Heederik D, Burdorf A, Vermeulen R, Veulemans H, Kromhout H, et al. Assessment of occupational exposures in a general population: comparison of different methods. *Occup Environ Med*. 1999;56(3):145–51.
197. De Vocht F, Zock JP, Kromhout H, Sunyer J, Antó JM, Burney P, et al. 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(5):434–42.
198. Stengel B, Pisani P, Limasset JC, Bouyer J, Berrino F, Hémon D. Retrospective Evaluation of Occupational Exposure to Organic Solvents: Questionnaire and Job Exposure Matrix. *Int J Epidemiol*. 1993;22:S72–82.
199. Teschke K, Olshan AF, Daniels JL, De Roos AJ, Parks CG, Schulz M, et al. Occupational exposure assessment in case-control studies: opportunities for improvement. *Occup Environ Med*. 2002;59(9):575–93.
200. Stewart PA, Herrick RF. Issues in performing retrospective exposure assessment. *Appl Occup Environ Hyg*. 1991;6(6):421–7.
201. Stewart P. Challenges to retrospective exposure assessment. *Scand J Work Environ Health*. 1999;25(6):505–10.
202. Kromhout H. Design of measurement, strategies for workplace exposures. *Occup Environ Med*. 2002;59:349–54.
203. Bouyer J, Hémon D. Studying the performance of a job exposure matrix. *Int J Epidemiol*. 1993;22(6):S65–71.

204. Siemiatycki J, Dewar R, Richardson L. Costs and statistical power associated with five methods of collecting occupation exposure information for population-based case-control studies. *Am J Epidemiol.* 1989;130(6):1236–46.
205. Mannetje A, Fevotte J, Fletcher T, Brennan P, Legoza J, Szeremi M, et al. Assessing exposure misclassification by expert assessment in multicenter occupational studies. *Epidemiology.* 2003;14(5):585–92.
206. Lavoue J, Labreche F, Richardson L, Goldberg M, Parent M-E, Siemiatycki J. CANJEM: a general population job exposure matrix based on past expert assessments of exposure to over 250 agents. *Occup Environ Med.* 2014;71(Suppl\_1):A48.
207. Offermans NSM, Vermeulen R, Burdorf A, Peters S, Goldbohm RA, Koeman T, et al. Comparison of expert and job-exposure matrix-based retrospective exposure assessment of occupational carcinogens in The Netherlands Cohort Study. *Occup Environ Med.* 2012;69(10):745–51.
208. Clavel J, Glass DC, Cordier S, Hémon D. Standardization in the retrospective evaluation by experts of occupational exposure to organic solvents in a population-based case-control study. *Int J Epidemiol.* 1993;22 Suppl 2:S121-6.
209. Hoar S. Job exposure matrix methodology. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1983;21(1–2):9–26.
210. Bouyer J, Hémon D. Les matrices emplois-expositions. *Rev Epidém Santé Publ.* 1994;42:235–42.
211. Greenland S, Fischer HJ, Kheifets L. Methods to Explore Uncertainty and Bias Introduced by Job Exposure Matrices. *Risk Anal.* 2016;36(1):74–82.
212. Droste JH, Weyler JJ, Van Meerbeeck JP, Vermeire P a, van Sprundel MP. Occupational risk factors of lung cancer: a hospital based case-control study. *Occup Environ Med.* 1999;56(5):322–7.
213. Fernandez RC, Peters S, Carey RN, Davies MJ, Fritschi L. Assessment of exposure to shiftwork mechanisms in the general population: the development of a new job-exposure matrix. *Occup Environ Med.* 2014;71(10):723–9.
214. Plato N, Steineck G. Methodology and utility of a job-exposure matrix. *Am J Ind Med.* 1993;23(3):491–502.
215. Kirkham TL, Siemiatycki J, Labrèche F, Lavoué J. Impact of aggregating exposure information from cases and controls when building a population-based job-exposure matrix from past expert evaluations. *Occup Environ Med.* 2016;73(7):474–81.
216. Kauppinen T, Heikkilä P, Plato N, Woldbæk T, Lenvik K, Hansen J, et al. Construction of job-exposure matrices for the Nordic Occupational Cancer Study (NOCCA). *Acta Oncol (Madr).* 2009;48:791–800.
217. Kauppinen TP, Mutanen PO, Seitsamo JT. Magnitude of misclassification bias when using a job-exposure matrix. *Scand J Work Environ Heal.* 1992;18(2):105–12.
218. Olsen J. Limitations in the use of job exposure matrices. *Scand J Soc Med.* 1988;16(4):205–8.
219. Solovieva S, Pehkonen I, Kausto J, Miranda H, Shiri R, Kauppinen T, et al. Development and Validation of a Job Exposure Matrix for Physical Risk Factors in Low Back Pain. *PLoS One.* 2012;7(11):1–7.
220. Solovieva S, Pensola T, Kausto J, Shiri R, Heliövaara M, Burdorf A, et al. Evaluation of the validity of job exposure matrix for psychosocial factors at work. *PLoS One.* 2014;9(9):e108987.
221. Kromhout H, Symanski E, Rappaport SM. A comprehensive evaluation of within- and between-worker components of occupational exposure to chemical agents. *Ann Occup Hyg.* 1993;37(3):253–70.
222. Rappaport SM, Kromhout H, Symanski E. Variation of exposure between workers in homogeneous exposure groups. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1993;54(11):654–62.
223. 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(Supplement 2):S57–64.

224. Févotte J, Pilorget C, Luce D. Recommandations pour le codage des emplois dans le cadre d'études épidémiologiques. 2006. Available from: [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=4872](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=4872)
225. 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(5):581–7.
226. Louik C, Frumkin H, Ellenbecker MJ, Goldman RH, Werler MM, Mitchell AA. Use of a job-exposure matrix to assess occupational exposures in relation to birth defects. *J Occup Environ Med.* 2000;42(7):693–703.
227. Kromhout H, Heederik D, Dalderup LM, Kromhout D. Performance of two general job-exposure matrices in a study of lung cancer morbidity in the Zutphen cohort. *Am J Epidemiol.* 1992;136(6):698–711.
228. Guéguen A, Goldberg M, Bonenfant S, Martin JC. Using a representative sample of workers for constructing the SUMEX French general population based job-exposure matrix. *Occup Environ Med.* 2004;61(7):586–93.
229. Post WK, Heederik D, Kromhout H, Kromhout D. Occupational exposures estimated by a population specific job exposure matrix and 25 year incidence rate of chronic nonspecific lung disease (CNSLD): Zutphen Study. *Eur Respir J.* 1994;7:1048–55.
230. Dopart PJ, Friesen MC. New opportunities in exposure assessment of occupational epidemiology: use of measurements to aid exposure reconstruction in population-based studies. *Curr Env Heal Rep.* 2017;4(3):355–63.
231. Peters S, Vermeulen R, Portengen L, Olsson A, Kendzia B, Vincent R, et al. SYN-JEM: A Quantitative Job-Exposure Matrix for Five Lung Carcinogens. *Ann Occup Hyg.* 2016;60(7):795–811.
232. Hyland RA, Yates DH, Benke G, Sim M, Johnson AR. Occupational exposure to asbestos in New South Wales, Australia (1970-1989): development of an asbestos task exposure matrix. *Occup Environ Med.* 2010;67(3):201–6.
233. Dick FD, Semple SE, Van Tongeren M, Miller BG, Ritchie P, Sherriff D, et al. Development of a task-exposure matrix (TEM) for pesticide Use (TEMPEST). *Ann Occup Hyg.* 2010;54(4):443–52.
234. Benke G, Sim M, Fritschi L, Aldred G. Beyond the Job Exposure Matrix (JEM): the Task Exposure Matrix (TEM). *Ann Occup Hyg.* 2000;44(6):475–82.
235. Huckvale K, Morrison C, Ouyang J, Ghaghda A, Car J. The evolution of mobile apps for asthma: an updated systematic assessment of content and tools. 2015;13:58.
236. Schnall R, Iribarren Rn SJ. Review and analysis of existing mobile phone applications for health care-associated infection prevention. *Am J Infect Control.* 2015;43:572–6.
237. Kosse RC, Bouvy M, de Vries T, Kaptein A, Geers HCJ, van Dijk L, et al. mHealth intervention to support asthma self-management in adolescents: the ADAPT study. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:571–7.
238. Parati G, Torlasco C, Omboni S, Pellegrini D. Smartphone applications for hypertension management: a potential game-changer that needs more control. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(6):48.
239. Nikolaou CK, Lean MEJ. Mobile applications for obesity and weight management: current market characteristics. *Int J Obes.* 2017;41(1):200–2.
240. Park Y, Lee Y, Lee G, Lee J, Shin S-Y. Smartphone applications with sensors used in a tertiary hospital—current status and future challenges. *Sensors.* 2015;15(5):9854–69.
241. Goedhart G, Kromhout H, Wiart J, Vermeulen R. Validating self-reported mobile phone use in adults using a newly developed smartphone application. *Occup Environ Med.* 2015;72(11):812–8.

242. Marcano Belisario J, Jamsek J, Huckvale K, O'Donoghue J, Morrison C, Car J. Comparison of self-administered survey questionnaire responses collected using mobile apps versus other methods. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):MR000042.
243. Dunford E, Trevena H, Goodsell C, Hung Ng K, Webster J, Millis A, et al. FoodSwitch: A Mobile Phone App to Enable Consumers to Make Healthier Food Choices and Crowdsourcing of National Food Composition Data. 2014;2(3):e37. Available from: <http://mhealth.jmir.org/2014/3/e37/>
244. Matheson MC, Benke G, Raven J, Sim MR, Kromhout H, Vermeulen R, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(8):645–51.
245. Zock JP, Cavallé N, Kromhout H, Kennedy SM, Sunyer J, Jaén A, et al. 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(5):397–403.
246. Beach J, Burstyn I, Cherry N. Estimating the extent and distribution of new-onset adult asthma in British Columbia using frequentist and Bayesian approaches. *Ann Occup Hyg.* 2012;56(6):719–27.
247. Verdun-Esquer C, Naudet C, Druet-Cabanac M, Brochard P. Occupational risk assessment in hospitals : A specific job-exposure matrix. *Arch des Mal Prof l'Environnement.* 2009;70:48–54.
248. LeBouf RF, Virji MA, Saito R, Henneberger PK, Simcox N, Stefaniak AB. Exposure to volatile organic compounds in healthcare settings. *Occup Environ Med.* 2014;71(9):642–50.
249. Vincent G, Kopferschmitt-Kubler MC, Mirabel P, Pauli G, Millet M. Sampling and Analysis of Quaternary Ammonium Compounds (QACs) Traces in Indoor Atmosphere. *Env Monit Assess.* 2007;133:25–30.
250. Lubin JH, Colt JS, Camann D, Davis S, Cerhan JR, Severson RK, et al. Epidemiologic evaluation of measurement data in the presence of detection limits. *Environ Health Perspect.* 2004;112(17):1691–6.
251. Heederik D, Jacobs J, Samadi S, van Rooy F, Portengen L, Houba R. Exposure-response analyses for platinum salt–exposed workers and sensitization: A retrospective cohort study among newly exposed workers using routinely collected surveillance data. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(3):922–9.
252. Bessonneau V, Mosqueron L, Berrubé A, Mukensturm G, Buffet-Bataillon S, Gangneux J-P, et al. VOC contamination in hospital, from stationary sampling of a large panel of compounds, in view of healthcare workers and patients exposure assessment. Levin J-O, editor. *PLoS One.* 2013;8(2):e55535.
253. Bennett DH, Wu X. Passive sampling methods to determine household and personal care product use. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2012;22:148–60.
254. McMichael AJ. Standardized mortality ratios and the “healthy worker effect”: Scratching beneath the surface. *J Occup Med.* 1976;18(3):165–8.
255. Chowdhury R, Shah D, Payal AR. Healthy worker effect phenomenon: revisited with emphasis on statistical methods - a review. *Indian J Occup Environ Med.* 2017;21(1):2–8.
256. Fox AJ, Collier PF. Low mortality rates in industrial cohort studies due to selection for work and survival in the industry. *Br J Prev Soc Med.* 1976;30:225–30.
257. Vinni K, Hakama M. Healthy worker effect in the total Finnish population. *Br J Ind Med.* 1980;37:180–4.
258. Hémon D. Epidémiologie des risques d'origine professionnelle : quelques problèmes méthodologiques. *Rev Epidém Santé Publ.* 1986;34:230–6.
259. Pearce N. Methodological problems of time-related variables in occupational cohort studies. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 1992;40:S43–54.
260. Li CY, Sung FC. A review of the healthy worker effect in occupational epidemiology. *Occup Med.* 1999;49(4):225–9.

261. Arrighi HM, Hertz-Picciotto I. The evolving concept of the healthy worker survivor effect. *Epidemiology*. 1994;5(2).
262. Garcia E, Picciotto S, Costello S, Bradshaw PT, Eisen EA. Assessment of the healthy worker survivor effect in cancer studies of the United Autoworkers-General Motors cohort. *Occup Environ Med*. 2017;74(4):294–300.
263. 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(7):494–501.
264. Iwatsubo Y, Matrat M, Brochard P, Ameille J, Choudat D, Conso F, et al. Healthy worker effect and changes in respiratory symptoms and lung function in hairdressing apprentices. *Occup Environ Med*. 2003;60(11):831–40.
265. Dumas O, Smit L a M, Pin I, Kromhout H, Siroux V, Nadif R, et al. Do young adults with childhood asthma avoid occupational exposures at first hire? *Eur Respir J*. 2011;37(5):1043–9.
266. Dumas O, Varraso R, Zock JP, Henneberger PK, Speizer FE, Wiley a. S, et al. Asthma history, job type and job changes among US nurses. *Occup Environ Med*. 2015;72(7):482–8.
267. Olivieri M, Mirabelli MC, Plana E, Radon K, Antó JM, Bakke P, et al. Healthy hire effect, job selection and inhalation exposure among young adults with asthma. *Eur Respir J*. 2010;36(3):517–23.
268. Naimi AI, Richardson DB, Cole SR. Causal inference in occupational epidemiology: Accounting for the healthy worker effect by using structural nested models. *Am J Epidemiol*. 2013;178(12):1681–6.
269. Joffe MM. Structural nested models, g-estimation, and the healthy worker effect: the promise (mostly unrealized) and the pitfalls. *Epidemiology*. 2012 Mar;23(2):220–2. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00001648-201203000-00007>
270. Neophytou AM, Costello S, Brown DM, Picciotto S, Noth EM, Hammond SK, et al. Marginal structural models in occupational epidemiology: application in a study of ischemic heart disease incidence and PM2.5 in the US aluminum industry. *Am J Epidemiol*. 2014;180(6):608–15.
271. Suarez D, Borràs R, Basagaña X. Differences between marginal structural models and conventional models in their exposure effect estimates : a systematic review. *Epidemiology*. 2011;22(4):586–8.
272. Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology*. 2000;11(5):550–60.
273. Dumas O, Siroux V, Le Moual N, Varraso R. Approches d'analyse causale en épidémiologie. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2014 Feb;62(1):53–63.
274. 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(5):561–70.
275. Hernán MA, Robins JM. Estimating causal effects from epidemiological data. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(7):578–86.
276. Colditz GA, Hankinson SE. The Nurses' Health Study : Lifestyle and health among women. *Nat Rev*. 2005;5(May):388–97.
277. History | Nurses' Health Study. Available from: <http://www.nurseshealthstudy.org/about-nhs/history>
278. Bao Y, Bertioia ML, Lenart EB, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, et al. Origin, methods, and evolution of the three Nurses' Health studies. *AJPH*. 2016;106:1573–81.
279. Kauffmann F, Dizier MH, Pin I, Paty E, Gormand F, Vervloet D, et al. Epidemiological study of the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness, and atopy: phenotype issues. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(4 Pt 2):S123-9.
280. Kauffmann F, Dizier MH, Annesi-Maesano I, Bousquet J, Charpin D, Demenais F, et al. EGEEA (Epidemiological study on the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy)-descriptive characteristics. *Clin Exp Allergy*. 1999;29 Suppl 4:17–21.

281. Ferris BG. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis.* 1978;118(6 Pt 2):1–120.
282. Brille D, Minette A, Commission of the European communities. Commentaires relatifs au questionnaire de la CECA pour l'étude de la bronchite chronique et de l'emphysème pulmonaire (1967) établi sous l'égide de la commission de recherches "Affections respiratoire chroniques" / par un groupe de travail ad hoc "E. Luxembourg: Commission des Communautés européennes CECA; 1972. (Collection d'hygiène et de médecine du travail).
283. Kauffmann F, Dizier M, Annesi-Maesano I, Bousquet J, Charpin D, Demenais F, et al. Etude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (EGEA). Protocole et biais de sélection potentiels. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2001;49(4):343–56.
284. Kauffmann F, Annesi-Maesano I, Liard R, Paty E, Faraldo B, Neukirch F, et al. Construction et validation d'un questionnaire en épidémiologie respiratoire. *Rev Mal Respir.* 2002;(19):323–33.
285. Siroux V, Boudier A, Bousquet J, Bresson J-L, Cracowski J-L, Ferran J, et al. Phenotypic determinants of uncontrolled asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):681–7.
286. Chan-Yeung M, Malo J-L, Bernstein DI. Table of the major inducers of occupational asthma. In: *Asthma in the workplace.* New-York: CRC Press; 1993. p. 595–623.
287. Quinot C, Dumas O, Henneberger P, Varraso R, Wiley A, Speizer F, et al. Development of a job-task-exposure matrix to assess occupational exposure to disinfectants among US nurses. *Occup Environ Med.* 2017;74(2):130–7.
288. 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 Jan;8:11.
289. Le Moual N, Varraso R, Zock JP, Henneberger PK, Speizer FE, Kauffmann F, et al. Are operating room nurses at higher risk of severe persistent asthma? *J Occup Environ Med.* 2013;55(8):973–7.
290. Tarlo SM. Trends in incidence of occupational asthma. *Occup Environ Med.* 2015;20–2.
291. Saito R, Virji MA, Henneberger PK, Humann MJ, Lebouf RF, Stanton ML. Characterization of Cleaning and Disinfecting Tasks and Product Use Among Hospital Occupations. *Am J Ind Med.* 2015;111:101–11.
292. Heederik D. Cleaning agents and disinfectants: moving from recognition to action and prevention. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(4):472–4.
293. Camargo CAJ, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective Study of Body Mass Index, Weight Change, and Risk of Adult-onset Asthma in Women. *Arch Intern Med.* 1999;159:2582–8.
294. Le Moual N, Bakke P, Orłowski E, Heederik D, Kromhout H, Kennedy SM, et al. Performance of population specific job exposure matrices (JEMs): European collaborative analyses on occupational risk factors for chronic obstructive pulmonary disease with job exposure matrices (ECOJEM). *Occup Environ Med.* 2000 Feb 1;57(2):126–32.
295. Meade MO, Cook RJ, Guyatt GH, Groll R, Kachura JR, Bedard M, et al. Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):85–90.
296. Sim J, Wright CC. The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. *Phys Ther.* 2005;85(3):257–68.
297. Dumas O, Wiley AS, Quinot C, Varraso R, Zock J-P, Henneberger PK, et al. Occupational exposure to disinfectants and asthma control in US nurses. *Eur Respir J.* 2017;50:1700237.
298. De Matteis S, Cullinan P. Occupational asthma in cleaners: a challenging black box. *Occup Environ Med.* 2015;72(11):755–6.

299. Baur X. A compendium of causative agents of occupational asthma. *J Occup Med Toxicol.* 2013 Jan;8(1):15.
300. William A. Rurala, Weber DJ, (HICPAC) HICPAC. Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008 (CDC). 2008. Available from: [http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/Disinfection\\_Nov\\_2008.pdf](http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/Disinfection_Nov_2008.pdf)
301. Dumas O, Wiley AS, Henneberger PK, Speizer FE, Zock JP, Varraso R, et al. Determinants of disinfectant use among nurses in U.S. healthcare facilities. *Am J Ind Med.* 2017;60(1):131–40.
302. Quinot C, Amsellem-Dubourget S, Temam S, Sevin E, Barreto C, Tackin A, et al. Development of a bar code-based exposure assessment method to evaluate occupational exposure to disinfectants and cleaning products: a pilot study. *Occup Environ Med.* 2018;75:668–74.
303. Freifeld CC, Chunara R, Mekaru SR, Chan EH, Kass-Hout T, Iacucci AA, et al. Participatory epidemiology: Use of mobile phones for community-based health reporting. *PLoS Med.* 2010;7(12):e1000376.
304. European Chemicals Agency. Guidance on the compilation of safety data sheets. 2015. Available from: [https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/sds\\_en.pdf/01c29e23-2cbe-49c0-aca7-72f22e101e20](https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/sds_en.pdf/01c29e23-2cbe-49c0-aca7-72f22e101e20)
305. Bejar LM, Sharp BN, García-Perea MD. The e-EPIDEMIOLOGY mobile phone app for dietary intake assessment: Comparison with a food frequency questionnaire. *JMIR Res Protoc.* 2016;5(4):e208.
306. Suleiman A, Svendsen KVH. Presentation of an approach for risk characterization of exposure to chemicals in cleaning work. *Saf Sci.* 2017;91:148–53.
307. Mjid M, Belloumi N, Hedhli A, Toujani S, Ouahchi Y, Cherif J, et al. Facteurs influençant le contrôle de l'asthme chez l'adulte tunisien. *Rev Fr Allergol.* 2017;57:408–12.
308. Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Le Guen N. L'asthme en France en 2006 : prévalence et contrôle des symptômes. *Quest d'économie la santé, Irdes.* 2008;(138):1–8.
309. Dumas O, Varraso R, Boggs KM, Descatha A, Henneberger PK, Quinot C, et al. Association of hand and arm disinfection with asthma control in US nurses. *Occup Environ Med.* 2018;75(5):378–81.
310. Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, Corsico A, Jarvis D, Pin I, et al. Asthma control in Europe: A real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:1360–7.
311. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. 2015. Available from: [http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA\\_Report\\_2015\\_Aug11-1.pdf](http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf)
312. Tartibi HM, Bahna SL. Clinical and biological markers of asthma control. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(11):1453–61.
313. Le Moual N, Zock J-P, Dumas O, Lytras T, Andersson E, Lillienberg L, et al. Update of an occupational asthma-specific job exposure matrix to assess exposure to 30 specific agents. *Occup Environ Med.* 2018;75(7):507–14.
314. Cole SR, Hernán MA. Constructing inverse probability weights for marginal structural models. *Am J Epidemiol.* 2008;168(6):656–64.
315. Ioannou S, Andrianou XD, Charisiadis P, Makris KC. Biomarkers of end of shift exposure to disinfection byproducts in nurses. *J Environ Sci.* 2017;58:217–23.
316. Peters S, Vermeulen R, Cassidy A, 'T Mannelje A, Van Tongeren M, Boffetta P, et al. Comparison of exposure assessment methods for occupational carcinogens in a multi-centre lung cancer case - Control study. *Occup Environ Med.* 2011;68(2):148–53.
317. Lavoué J, Pintos J, Van Tongeren M, Kincl L, Richardson L, Kauppinen T, et al. 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(7):465–71.

318. 'T Mannelje AM, Mclean DJ, Eng AJ, Kromhout H, Kauppinen T, Fevotte J, et al. Developing a general population job-exposure matrix in the absence of sufficient exposure monitoring data. *Ann Occup Hyg.* 2011;55(8):879–85.
319. Dorsey ER, Chan YF, McConnell M V., Shaw SY, Trister AD, Friend SH. The use of smartphones for health research. *Acad Med.* 2017;92(2):157–60.
320. 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):80–90.
321. Tarlo SM, Balvms J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, et al. Diagnosis and Management of Work-Related Asthma. *Chest.* 2008;134:1S–41S.
322. Dumas O, Varraso R, Boggs KM, Quinot C, Zock J-P, Henneberger PK, et al. Occupational exposure to disinfectants and COPD incidence in US nurses: a prospective cohort study. *Occup Environ Heal.* 2017;50(suppl 61):OA1774.
323. Herr M, Just J, Nikasinovic L, Foucault C, Marec A-M, Giordanella J-P, et al. Influence of host and environmental factors on wheezing severity in infants: findings from the PARIS birth cohort. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(2):275–83.
324. Casas L, Espinosa A, Borràs-santos A, Jacobs J, Krop E, Heederik D, et al. Domestic use of bleach and infections in children: a multicentre cross-sectional study. *Occup Environ Med.* 2015;72(8):602–4.
325. UCL. Biological monitoring - Liste des biomarqueurs. Available from: [http://www.toxi.ucl.ac.be/biological\\_monitoring/list.html](http://www.toxi.ucl.ac.be/biological_monitoring/list.html)
326. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health.* 2009;9:33.
327. Pernet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J Epidemiol Community Heal.* 2012;66(11):982–9.
328. Goldberg M, Carton M, Descatha A, Leclerc A, Roquelaure Y, Santin G, et al. CONSTANCES: A general prospective population-based cohort for occupational and environmental epidemiology: Cohort profile. *Occup Environ Med.* 2017;74(1):66–71.

## Annexes

### Annexe 1. Extrait du questionnaire professionnel 2014 de l'étude NHSII

1. Which best describes your current employment status?
- ER    OR    ICU    Other inpatient nurse    Nursing education or admin  
 Outpatient or community    Other hospital nursing    Nursing outside hospital  
 Non-nursing employment    F/T homemaker    Disabled    Retired    Other

If you reported non-nursing employment, fulltime homemaker, disabled, retired, or other, what year did you finish your last nursing job? →

Thinking about your current job and the use of disinfectants (such as ethylene oxide, hydrogen peroxide, ortho-phthalaldehyde, formaldehyde, glutaraldehyde, bleach):

4. On how many days per week, on average, do you clean medical instruments with disinfectants?  
 Never    <1 day/week    1-3 days/week    4-7 days/week
5. On how many days per week, on average, do you clean surfaces (like floors, tables) at work with disinfectants?  
 Never    <1 day/week    1-3 days/week    4-7 days/week

14. On how many days per week do you use the following <u>disinfectants</u> at work?	Number of days per week			
	Never	<1 day per week	1-3 days per week	4-7 days per week
a) Formaldehyde	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) Glutaraldehyde (e.g., Cidex, Metricide, Rapicide, Wavicide, Aldahol III)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) Ortho-phthalaldehyde (e.g., Cidex OPA, Metricide OPA Plus, Opaciden)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d) Hypochlorite bleach, chlorine (e.g., Clorox)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e) Peroxide bleach, hydrogen peroxide (e.g., Accell, Optim, Resert XL, Sporox, Acecide, EndoSpore Plus, Peract, Sterad)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
f) Peracetic acid (e.g., Steris)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
g) Acetic acid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
h) Alcohol [ethanol, methanol, isopropanol]	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
i) Ammonia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
j) Quaternary ammonium compounds, "Quats" (e.g. 3M Neutral Quat 23, 3M HB Quat 25, Oasis Multi-Quat, Staphene, BTC100, BioQuat, Sentinel, Virex)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
k) Ethylene oxide (e.g., in compressed-gas cylinders, single-dose cartridges or glass ampules)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
l) Chloramine T	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
m) Phenolics (e.g., 3M Phenolic Disinfectant 18, WexCide, MicroBakII, Megacide, Novigard, Expose II 256)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
n) Enzymatic cleaners (e.g., Asepti-Zyme, 3M Rapid Multi-Enzyme)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
o) 'Green' products	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
If you don't know the active compound: p) Fill in the brand name below				
<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
q) Other products; don't know the name	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

15. On days with disinfectant use, how many hours, on average, do you use disinfectants?  
 Less than 1 hour a day    1-4 hours per day    More than 4 hours a day

## Annexe 2. Questionnaires EGEA – santé respiratoire

**DATE DE REPONSE**   /         
jour mois année

**DATE DE NAISSANCE**   /        
(pour vérification) jour mois année

**SEXE** M  F



Les questions qui suivent portent sur la santé respiratoire, les allergies et sur certains facteurs environnementaux. Les réponses à toutes les questions sont importantes pour la recherche, qu'elles soient positives ou négatives.

Veuillez trouver ci-dessous quelques instructions pour compléter au mieux le questionnaire :

- écrire avec un stylo noir, en majuscules d'imprimerie,
- éviter de rayer et de déborder des cases,
- en cas de doute, cocher la case « non ».

Nous vous remercions chaleureusement de votre participation

**SANTE RESPIRATOIRE**

1. Avez-vous eu des sifflements dans la poitrine, à un moment quelconque, dans les **12 derniers mois** ?

Non  Oui →

2. Si oui, avez-vous été essoufflé(e), même légèrement, quand vous aviez ces sifflements ?  Non  Oui

3. Avez-vous eu des sifflements quand vous n'étiez **pas** enrhumé(e) ?  Non  Oui

4. A quel âge avez-vous eu ces sifflements dans la poitrine pour la première fois ?   ans

5. A quelle fréquence avez-vous eu des sifflements dans les **12 derniers mois** ?

tous les jours

au moins une fois par semaine, mais pas tous les jours

de temps en temps

6. Vous êtes-vous réveillé(e) avec une sensation de gêne respiratoire, à un moment quelconque, dans les **12 derniers mois** ?

Non  Oui, une nuit ou plus par semaine  Oui, moins d'une nuit par semaine

7. Avez-vous eu une crise d'essoufflement au repos, pendant la journée, à un moment quelconque, dans les **12 derniers mois** ?

Non  Oui →

8. Si oui, à quel âge avez-vous eu une crise d'essoufflement, au repos, pendant la journée pour la première fois ?   ans

9. Avez-vous eu une crise d'essoufflement APRES un effort intense, à un moment quelconque, dans les **12 derniers mois** ?  Non  Oui

10. Avez-vous été réveillé(e) par une crise d'essoufflement à un moment quelconque, dans les **12 derniers mois** ?

Non  Oui, une nuit ou plus par semaine  Oui, moins d'une nuit par semaine

11. Si oui, avez-vous été réveillé(e) par une crise d'essoufflement, dans les **3 derniers mois** ?

Non  Oui →

12. Si oui, en moyenne, avez-vous été réveillé(e) par une crise d'essoufflement, **au moins une fois par semaine** dans les **3 derniers mois** ?

Non  Oui →

13. Si oui, combien de fois par semaine, **en moyenne**, avez-vous été réveillé(e) par une crise d'essoufflement, dans les **3 derniers mois** ?

fois

14. Avez-vous été réveillé(e) par une quinte de toux, à un moment quelconque, dans les **12 derniers mois** ?

Non  Oui, une nuit ou plus par semaine  Oui, moins d'une nuit par semaine

1

15. Toussez-vous **habituellement** en vous levant, en hiver ?

Non  Oui

17. Si oui, tousez-vous comme cela presque tous les jours pendant **3 mois de suite** chaque année ?

Non  Oui

16. Toussez-vous **habituellement** pendant la journée ou la nuit, en hiver ?

Non  Oui

18. Si oui, depuis combien d'année(s) tousez-vous comme cela (3 mois de suite chaque année) ?   an(s)

19. Avez-vous **habituellement** des crachats provenant de la poitrine en vous levant, en hiver ?

Non  Oui

21. Si oui, crachez-vous comme cela presque tous les jours pendant **3 mois de suite** chaque année ?

Non  Oui

20. Avez-vous **habituellement** des crachats provenant de la poitrine pendant la journée ou la nuit, en hiver ?

Non  Oui

22. Si oui, depuis combien d'année(s) crachez-vous comme cela (3 mois de suite chaque année) ?   an(s)

23. Dans les 3 dernières années, vous est-il arrivé de tousser et de cracher (davantage) pendant **au moins 3 semaines** ?

Non  Oui

24. Si oui, cela vous est-il arrivé plus d'une fois ?  Non  Oui

25. Avez-vous eu des **épisodes/périodes** où vos **symptômes** (toux, crachats, essoufflement) étaient vraiment **pires que d'habitude** ?

Non  Oui

Si oui, dans **les 12 derniers mois** :

26. Combien de fois avez-vous eu ces épisodes ?

27. Combien de fois ces épisodes vous ont obligé(e) à consulter un médecin ?

28. Combien de fois votre traitement a-t-il été modifié suite à ces épisodes ?

29. Combien de fois êtes-vous allé(e) aux urgences ou avez-vous passé une nuit à l'hôpital suite à ces épisodes ?

30. Vous arrive-t-il d'avoir des difficultés pour respirer ?

Non  Oui

31. Si oui, avez-vous ces difficultés :

continuellement (donc votre respiration n'est jamais tout à fait normale)

de façon répétée, mais cela s'arrange toujours complètement

seulement rarement

32. Marchez-vous difficilement pour une **autre raison** qu'une maladie cardiaque ou pulmonaire ?

Non  Oui

33. Si oui, décrivez cette raison : .....

34. Êtes-vous essoufflé(e) en marchant vite en terrain plat, ou en montant une côte légère à un pas normal ?

Non  Oui

35. Si oui, êtes-vous essoufflé(e) quand vous marchez avec d'autres gens de votre âge en terrain plat ?

Non  Oui

36. Si oui, vous arrive-t-il de vous arrêter pour reprendre haleine quand vous marchez à votre propre allure en terrain plat ?

Non  Oui

37. Si oui, êtes-vous essoufflé(e) au repos ?

Non  Oui

2

38. Dans l'ensemble, depuis l'enquête précédente\*, pensez-vous que l'état de vos bronches ou de votre respiration ait changé ?

Non  Oui → 39. Si oui, s'est-il :  amélioré  aggravé

40. Avez-vous déjà eu des crises d'étouffement au repos avec des sifflements dans la poitrine ?  Non  Oui

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

Non  Oui → 42. Si oui, ce diagnostic a-t-il été confirmé par un médecin ?  Non  Oui

43. Avez-vous eu une crise d'asthme dans les **12 derniers mois** ?  Non  Oui

44. Avez-vous été traité(e) pour vos crises ?

Non  Oui → 45. Si oui, avez-vous été traité(e) dans les **12 derniers mois** ?  Non  Oui

## CRISES D'ASTHME

Répondez à ces questions même si vous n'avez pas eu de crise récemment.

1. A quel âge avez-vous eu votre **première crise d'asthme** ?   ans

2. A combien de temps remonte votre **dernière crise** d'asthme (en semaines) ?    semaines

Si votre dernière crise était il y a longtemps, vous pouvez répondre en   mois ou   années

3. Avez-vous eu une période de plusieurs **années sans crise** ?

Non  Oui → 4. Si oui, à quel âge vos crises ont-elles disparu ?   ans

5. A quel âge vos crises ont-elles réapparu ?   ans

## ETAT DE FOND

Répondez pour vos crises des 12 derniers mois, mais si vos crises ont cessé depuis plus d'un an, répondez pour la période où vous aviez des crises.

1. Quelle est (était) en moyenne la **fréquence** de vos crises ?

1 crise par jour ou plus  1 crise par semaine ou plus  1 crise par mois ou plus  moins d'1 crise par mois

2. Entre vos crises, votre respiration est (était)-elle normale ?  Non  Oui

3. Si non, avez-vous des :

sifflements  sifflements et léger essoufflement  essoufflement limitant votre activité

## DANS LES 12 DERNIERS MOIS

1. Dans les **12 derniers mois**, vos crises sont (étaient)-elles plus fréquentes ou plus graves **certain mois** de l'année ?

Non  Oui → 2. Si oui, quels mois ?  
 Jan  Fev  Mar  Avr  Mai  Juin  Juil  Août  Sept  Oct  Nov  Dec

3. Dans les **12 derniers mois**, avez-vous eu des **épisodes d'au moins 2 jours** où vos crises d'asthme étaient vraiment **pires que d'habitude** ?

Non  Oui → 4. Si oui, êtes-vous allé(e) aux urgences ou avez-vous passé une nuit à l'hôpital suite à un de ces épisodes ?

Non  1 fois  2 fois  3 fois  4 fois et plus

5. Avez-vous pris des corticoïdes oraux (Solupred, Cortancyl, Celestene, Prednisone, Medrol,...) **pendant au moins 3 jours** suite à ces épisodes ?

Non  1 fois  2 fois  3 fois  4 fois et plus

6. Votre traitement a-t-il été modifié suite à ces épisodes (changement de médicaments, augmentation du traitement) ?

Non  Oui → 7. Si oui, précisez : .....

## DANS LES 3 DERNIERS MOIS

1. Combien de crises avez-vous eu dans les **3 derniers mois** ?   crise(s)

2. Combien de fois vous êtes-vous réveillé(e) à cause de votre asthme dans les **3 derniers mois** ?

toutes les nuits ou presque toutes les nuits  plus d'une fois par semaine, mais pas la plupart des nuits  au moins 2 fois par mois, mais moins d'une fois par semaine  moins de 2 fois par mois  pas du tout

3. A quelle fréquence avez-vous eu des difficultés à respirer à cause de votre asthme dans les **3 derniers mois** ?

tout le temps  environ une fois par jour  au moins une fois par semaine, mais moins d'une fois par jour  moins d'une fois par semaine  pas du tout

## DANS LE DERNIER MOIS

Veuillez répondre à toutes les questions en cochant la case qui décrit le mieux comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines à cause de votre asthme.

1. Au cours des **4 dernières semaines**, votre **asthme** vous a-t-il gêné(e) dans vos activités, au travail, à l'école/université ou chez vous ?

tout le temps  la plupart du temps  quelquefois  rarement  jamais

2. Au cours des **4 dernières semaines**, avez-vous été essoufflé(e) ?

plus d'une fois par jour  une fois par jour  3 à 6 fois par semaine  1 ou 2 fois par semaine  jamais

3. Au cours des **4 dernières semaines**, les symptômes de l'**asthme** (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?

4 nuits ou plus par semaine  2 à 3 nuits par semaine  une nuit par semaine  1 ou 2 fois en tout  jamais

4. Au cours des **4 dernières semaines**, avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple salbutamol, terbutaline) ?

3 fois par jour ou plus  1 ou 2 fois par jour  2 ou 3 fois par semaine  1 fois par semaine ou moins  jamais

5. Comment évalueriez-vous votre **asthme** au cours des **4 dernières semaines** ?

pas contrôlé du tout  très peu contrôlé  un peu contrôlé  bien contrôlé  totalement contrôlé

4

**Annexe 3.** Questionnaires professionnels mis en place lors du suivi longitudinal de l'étude (EGEA1 - EGEA2 - EGEA3)

**EGEA1**

**HISTOIRE PROFESSIONNELLE**

46. Travaillez-vous ou avez-vous travaillé antérieurement ? non-oui

**Si non, fin du questionnaire vert**

**Si oui, continuez**

1. A quel âge avez-vous commencé à travailler ?.....

**PROFESSION ACTUELLE OU DERNIERE PROFESSION**

2. Dans quel **secteur d'activité** travaill(i)ez vous ? (par exemple : chimie, industrie alimentaire, assurances.....)

3. Quelle est(était) votre (dernière) **profession (en précisant votre fonction ou poste de travail, les tâches et/ou machines utilisées) ?**

(Par exemple : conducteur de machines à bois, lamineur de matières plastiques)

4. Etes(étiez)-vous professionnellement exposé(e) à des **poussières minérales**

comme  silice  amiante  fibres de verre  fibres minérales

poussières métalliques  autres poussières minérales

non, pas d'exposition aux poussières minérales

5. Etes(étiez)-vous professionnellement en contact avec des **produits végétaux,**

comme  farine  bois  autres poussières végétales, préciser : .....

non, pas d'exposition à des produits végétaux

6. Etes(étiez)-vous professionnellement en contact avec des **produits animaux**

comme  petits rongeurs  volailles  autres oiseaux  bovins, chevaux,  
porcs, moutons

non, pas d'exposition à des produits animaux

7. Etes(étiez)-vous professionnellement exposé(e) à d'autres types de poussières ?

non - oui

Si oui, précisez: .....

8. Etes(étiez)-vous professionnellement exposé(e) à des conditions particulières de **température ou d'humidité,** comme

sources de chaleur intense  froid, quand il fait froid dehors

froid, chambre froide  brusques variations de températures

atmosphère très humide  courants d'air fréquents

non, pas de conditions particulières de température ou d'humidité

9. Etes(étiez)-vous professionnellement exposé(e) à des **colles, adhésifs, résines, plastiques, formol, teintures ou colorants** ? non - oui

Si oui, précisez : .....

10. Etes(étiez)-vous professionnellement exposé(e) à des **fumées, gaz ou vapeurs chimiques**, par exemple, en manipulant des solvants ou des acides ?

jamais  occasionnellement  souvent  tous les jours

11. Travail(l)iez-vous dans une atmosphère enfumée par le **tabac** ?

jamais  occasionnellement  souvent  tous les jours

12. Travail(l)iez-vous la nuit ?

non  travail posté (3x8)  travail de nuit exclusif

13. Avez-vous un **diplôme** ?

non  certificat d'études  CAP  BEPC  
 Bac  BTS  Etudes Supérieures

(Si vous avez cessé d'exercer cette profession)

14. Age auquel vous avez quitté ce travail : .....

15. Avez-vous quitté ce travail pour raison de santé ? non - oui

Si oui

Etait-ce à cause d'une gêne respiratoire ou allergique ? non - oui

#### PROFESSIONS ANTERIEURES

16. Avant d'exercer cette activité professionnelle, en avez-vous exercé une autre pendant une durée d'au moins 6 mois ? non - oui

➤ **Si non, fin du questionnaire vert**

➤ **Si oui à 16, continuez**

17. Dans quel **secteur d'activité** travailliez vous ? (par exemple : chimie, industrie alimentaire, assurances) :

.....

18. Quelle était cette **profession (en précisant votre fonction ou poste de travail, les tâches et/ou machines utilisées)** ?

(par exemple : *conducteur de machines à bois, lamineur de matières plastiques*) :

.....

19. Pendant quelle **période** avez-vous exercé cette profession : 19..... à 19 .....

20. Etiez-vous professionnellement exposé(e) à des **poussières minérales** comme

silice  amiante  fibres de verre  fibres minérales  
 poussières métalliques  autres poussières minérales  
 non, pas d'exposition aux poussières minérales

21. Etiez-vous professionnellement en contact avec des **produits végétaux**, comme  
 farine  bois  autres poussières végétales, préciser : .....  
 non, pas d'exposition à des produits végétaux
22. Etiez-vous professionnellement en contact avec des **produits animaux** comme  
 petits rongeurs  volaille  autres oiseaux  bovins, chevaux,  
porcs, moutons  
 non, pas d'exposition à des produits animaux
23. Etiez-vous professionnellement exposé(e) à d'autres types de poussières ?  
non - oui  
Si oui, précisez : .....
24. Etiez-vous professionnellement exposé(e) à des conditions particulières de  
température ou d'humidité, comme  
 sources de chaleur intense  froid, quand il fait froid dehors  
 froid, chambre froide  brusques variations de températures  
 atmosphère très humide  courants d'air fréquents  
 non, pas de conditions particulières de température ou d'humidité
25. Etiez-vous professionnellement exposé(e) à des **colles, adhésifs, résines,**  
**plastiques, formol, teintures ou colorants** ? non - oui  
Si oui, précisez : .....
26. Etiez-vous professionnellement exposé(e) à des **fumées, gaz ou vapeurs**  
**chimiques** (par exemple, en manipulant des solvants ou des acides) ?  
 jamais  occasionnellement  souvent  tous les jours
27. Travaillez-vous dans une atmosphère enfumée par le **tabac** ?  
 jamais  occasionnellement  souvent  tous les jours
28. Travaillez-vous la nuit ?  
 non  travail posté (3x8)  travail de nuit exclusif
29. Avez-vous **quitté** ce poste de travail pour raison de **santé** ? non - oui  
Si oui  
Etait-ce à cause d'une gêne respiratoire ou allergique ? non- oui
30. En dehors des postes de travail décrits, avez-vous exercé un autre métier  
comportant un des risques cités précédemment ? non - oui  
Si oui, lequel : .....

**HISTOIRE PROFESSIONNELLE (INCLUANT LES PERIODES DE STAGE)**

Nous allons passer à ce qui concerne votre vie professionnelle. Je vais vous poser des questions concernant les stages réalisés durant votre cursus scolaire puis des questions concernant les différents métiers que vous avez exercés durant toute votre vie.

1. A quel âge avez-vous quitté l'école ? |\_|\_| ans      Année : |\_|\_|\_|\_| (coder l'année)
2. Avez-vous obtenu un diplôme ? non oui
- Si oui à 2**      3. Lequel : .....
- Certificat d'études       CAP    BEPC    Bac    BTS, DUT, DEUG    Etudes Supérieures
4. Avez-vous effectué un ou plusieurs stages en entreprise pour obtenir un diplôme de CAP, BEP, Bac professionnel, BTS, DUT, DEA ou une autre formation technique ? non oui

**Si oui à la question 4, continuez**  
**Si non à la question 4, passez à la question 23**

**Pouvez-vous nous décrire les stages en milieu professionnel que vous avez effectués ?**

*Quel était votre premier stage ? (exemple)*

Année début : 2000	Année fin : 2001	Durée en mois : 6 mois
Intitulé complet du diplôme CAP menuisier	Dans quel secteur d'activité avez vous effectué ce stage ? Industrie du meuble	
Pouvez-vous me décrire brièvement les tâches effectuées habituellement durant ce stage ? Fabrication de meubles (table, vaisselier,...), sculpter, poncer et vernir les meubles, utilisation de machine à bois et d'outils à main		

**Quel était votre premier stage ?**

5. Année début :  _ _ _ _  ou âge : .....	6. Année fin :  _ _ _ _  ou âge : .....	7. Durée en mois :  _ _
8. Intitulé complet du diplôme .....	9. Dans quel secteur d'activité avez-vous effectué ce stage ? .....	
10. Pouvez-vous me décrire brièvement les tâches effectuées habituellement durant ce stage ? .....		
11. Avez-vous ensuite changé d'orientation professionnelle pour raison de santé ? non oui		13. Etait-ce à cause d'une gêne respiratoire ou allergique ? non oui
<b>Si oui à 11</b> 12. Laquelle : .....		

**Quel était votre deuxième stage ?**

14. Année début :  _ _ _ _  ou âge : .....	15. Année fin :  _ _ _ _  ou âge : .....	16. Durée en mois :  _ _
17. Intitulé complet du diplôme .....	18. Dans quel secteur d'activité avez-vous effectué ce stage ? .....	
19. Pouvez-vous me décrire brièvement les tâches effectuées habituellement durant ce stage ? .....		
20. Avez-vous ensuite changé d'orientation professionnelle pour raison de santé ? non oui		22. Etait-ce à cause d'une gêne respiratoire ou allergique ? non oui
<b>Si oui à 20</b> 21. Laquelle : .....		

**Si plus de 2 stages, complétez l'annexe « Stages », page 14A**  
**Sinon, continuez**

23. Vous a-t-on conseillé ou avez-vous décidé de ne pas choisir certaines filières professionnelles ou certains métiers pour des raisons de santé ? non oui
- Si oui à 23**
24. Quelles filières ou métiers ? .....
25. Pour quelles raisons de santé ? .....
26. Par qui (médecin, enseignant, parent proche, ami, vous-même, ...) ces filières ou métiers vous ont-ils été déconseillés ? .....
27. Travaillez-vous ou avez-vous déjà travaillé ? non oui

**Si oui à 27, continuez**  
**Si non à 27, distribuez l'autoquestionnaire « Environnement »**

10|21101  
 13|1|  
 |\_|\_|\_|  
 |\_  
 |\_  
 20|\_  
\_	\_	\_
\_	\_	\_
\_	\_	
31	\_	
\_		
\_		
\_	\_	\_
\_	\_	\_
43	\_	
\_		
\_		
\_		
50	\_	
\_		
\_		
\_		
 56|\_|\_|\_|

1. En quelle année avez-vous commencé à travailler ?

10|2|1|1|

13|1|

*Si plus d'un an après la fin des études, notez la raison :* .....

Pouvez-vous nous décrire les métiers que vous avez exercés au moins 3 mois, du plus ancien au plus récent ?

Exemple	Année début : 2000	Année fin : 2002
Quel est (était) votre métier ? Electricien	Dans quel secteur d'activité étiez-vous ? (Que faisait votre entreprise ou quel service fournissait-elle) ? Petite société d'électricité	
Pouvez-vous me décrire les tâches effectuées habituellement durant ce travail ? Monter, réparer et tester des installations électriques. Percer des tranchées dans les murs, enduire.		

<b>Métier numéro 1</b>	2. Année début : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ou âge : .....	3. Année fin : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ou âge : .....
4. Quel est (était) votre métier ? .....	5. Dans quel secteur d'activité étiez-vous ? .....	
6. Pouvez-vous me décrire les tâches effectuées habituellement durant ce travail ? ..... ..... .....		
7. Avez-vous quitté ce travail pour raison de santé ?		non oui
<input checked="" type="checkbox"/> Si oui à 7		8. Laquelle : .....
9. Etait-ce à cause d'une gêne respiratoire ou allergique ?		non oui

22|\_|

|\_|

*Si il y a un délai de plus d'un an entre ces 2 métiers, notez la raison :* .....

<b>Métier numéro 2</b>	10. Année début : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ou âge : .....	11. Année fin : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ou âge : .....
12. Quel est (était) votre métier ? .....	13. Dans quel secteur d'activité étiez-vous ? .....	
14. Pouvez-vous me décrire les tâches effectuées habituellement durant ce travail ? ..... ..... .....		
15. Avez-vous quitté ce travail pour raison de santé ?		non oui
<input checked="" type="checkbox"/> Si oui à 15		16. Laquelle : .....
17. Etait-ce à cause d'une gêne respiratoire ou allergique ?		non oui

32|\_|

|\_|

*Si il y a un délai de plus d'un an entre ces 2 métiers, notez la raison :* .....

<b>Métier numéro 3</b>	18. Année début : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ou âge : .....	19. Année fin : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ou âge : .....
20. Quel est (était) votre métier ? .....	21. Dans quel secteur d'activité étiez-vous ? .....	
22. Pouvez-vous me décrire les tâches effectuées habituellement durant ce travail ? ..... ..... .....		
23. Avez-vous quitté ce travail pour raison de santé ?		non oui
<input checked="" type="checkbox"/> Si oui à 23		24. Laquelle : .....
25. Etait-ce à cause d'une gêne respiratoire ou allergique ?		non oui

42|\_|

|\_|

Si il y a un délai de plus d'un an entre ces 2 métiers, noter la raison : .....

<b>Métier numéro 4</b>	26. Année début :  _ _ _ _  ou âge : .....	27. Année fin :  _ _ _ _  ou âge : .....	44  _ _ _ _   _ _ _ _
28. Quel est (était) votre métier ? .....		29. Dans quel secteur d'activité étiez-vous ? .....	
30. Pouvez-vous me décrire les tâches effectuées habituellement durant ce travail ? ..... ..... ..... .....			
31. Avez-vous quitté ce travail pour raison de santé ?			non oui 52  _
<b>Si oui à 31</b>		32. Laquelle : .....	
33. Etait-ce à cause d'une gêne respiratoire ou allergique ?			non oui  _

Si il y a un délai de plus d'un an entre ces 2 métiers, notez la raison : .....

<b>Métier numéro 5</b>	34. Année début :  _ _ _ _  ou âge : .....	35. Année fin :  _ _ _ _  ou âge : .....	_ _ _ _   _ _ _ _
36. Quel est (était) votre métier ? .....		37. Dans quel secteur d'activité étiez-vous ? .....	
38. Pouvez-vous me décrire les tâches effectuées habituellement durant ce travail ? ..... ..... ..... .....			
39. Avez-vous quitté ce travail pour raison de santé ?			non oui 62  _
<b>Si oui à 39</b>		40. Laquelle : .....	
41. Etait-ce à cause d'une gêne respiratoire ou allergique ?			non oui  _

Si il y a un délai de plus d'un an entre ces 2 métiers, notez la raison : .....

<b>Métier numéro 6</b>	42. Année début :  _ _ _ _  ou âge : .....	43. Année fin :  _ _ _ _  ou âge : .....	_ _ _ _   _ _ _ _
44. Quel est (était) votre métier ? .....		45. Dans quel secteur d'activité étiez-vous ? .....	
46. Pouvez-vous me décrire les tâches effectuées habituellement durant ce travail ? ..... ..... ..... .....			
47. Avez-vous quitté ce travail pour raison de santé ?			non oui 72  _
<b>Si oui à 47</b>		48. Laquelle : .....	
49. Etait-ce à cause d'une gêne respiratoire ou allergique ?			non oui  _

**Si plus de 6 métiers, complétez l'annexe « Métiers », page 15A  
Sinon, continuez**



## HISTOIRE PROFESSIONNELLE

1. Travaillez-vous ou avez-vous déjà travaillé durant votre vie ?

Non → Si non, passez au chapitre suivant page 14.

Oui →

2. Si oui, en quelle année avez-vous commencé à travailler ? Année:

3. Avez-vous déjà été professionnellement exposé(e) à des poussières, fumées, gaz ou vapeurs chimiques ?  Non  Oui

4. Travaillez-vous actuellement ?  Non  Oui

↓

5. Si non, êtes vous à la retraite ?  Non  Oui →

6. Si oui, depuis quelle année ? Année:

**Décrivez avec le plus de précision possible**, comme pour l'exemple ci-dessous, les 2 derniers métiers que vous avez exercés **au moins 6 mois** (ne pas décrire votre période de retraite si vous l'avez prise).

**Exemple :**

Année début : 2000                      Année fin : 2002

Quel est (était) votre métier ? *Electricien*

Dans quel secteur d'activité êtes (étiez)-vous ? *Petite société d'électricité*

Pouvez-vous décrire les tâches effectuées habituellement durant ce travail ?

*Monter, réparer et tester des installations électriques. Percer des tranchées dans les murs, enduire.*

<b>Dernier métier (1)</b>	7. Année début : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	8. Année fin : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	<u>ou</u> âge début : <input type="text"/> <input type="text"/>	<u>ou</u> âge fin : <input type="text"/> <input type="text"/>
9. Quel est (était) votre métier ? .....		
10. Dans quel secteur d'activité êtes (étiez)-vous ? .....		
11. Pouvez-vous nous décrire les tâches effectuées habituellement durant ce travail ?		
.....		
.....		
.....		

<b>Métier précédent (2)</b>	12. Année début : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	13. Année fin : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	<u>ou</u> âge début : <input type="text"/> <input type="text"/>	<u>ou</u> âge fin : <input type="text"/> <input type="text"/>
14. Quel est (était) votre métier ? .....		
15. Dans quel secteur d'activité êtes (étiez)-vous ? .....		
16. Pouvez-vous nous décrire les tâches effectuées habituellement durant ce travail ?		
.....		
.....		
.....		

#### Annexe 4. Matrice emploi-exposition Asthme (<http://asthmajem.vjf.inserm.fr/>)

##### A. Risque faible d'asthme, nuisances non asthmogènes (4 groupes)

**Pas d'exposition** à des substances à risque pour l'asthme ou à d'autres irritants chimiques

**Exposition à des nuisances non asthmogènes** : exposition possible à d'autres substances (non typiquement à risque d'asthme) :

1. niveau faible d'exposition à des produits chimiques qui peuvent être ou non sensibilisant
2. exposition à des irritants, mais pas à un niveau élevé (construction, mine, etc.)
3. exposition à des fumées de combustion ou à de la fumée de tabac dans l'environnement
4. Forte probabilité d'exposition au tabac passif dans l'environnement professionnel

##### B. Risque élevé d'asthme, nuisances asthmogènes (18 asthmogènes)

**Exposition à des nuisances asthmogènes** : Métier avec une probabilité modérée à forte d'être exposé à des agents associés à l'asthme professionnel :

Agents de haut poids moléculaire (HMW)

D'origine animale :

1. rongeurs, bétail
2. poisson, crustacés
3. acariens / mites

D'origine végétale :

4. latex
5. farine
6. autres
7. bioaérosols (moisissures, endotoxines, etc.)
8. enzymes biologiques
9. médicaments allergisants

Agents de petit poids moléculaire (LMW)

10. produits chimiques très réactifs (anhydrides, amines, teinture, colles, biocides, autres)
11. isocyanates
12. produit de nettoyage industriel
13. poussières de bois – allergisants
14. métaux allergisants

Environnement mixte

15. métier avec une forte probabilité d'être exposé à des composants d'huile de coupe
16. métier de l'agriculture avec une forte probabilité d'être exposé à des particules organiques ou des fumées
17. métier de l'industrie de production textile

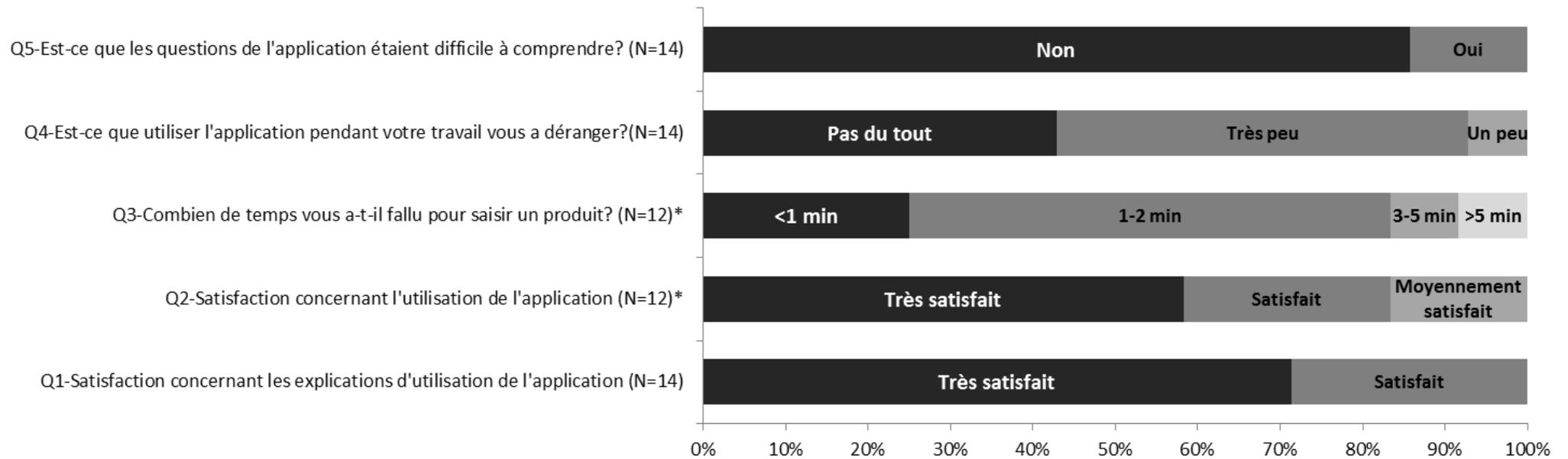
RADS

18. métier avec une probabilité forte ou modérée d'être exposé à des 'accidents d'inhalation' ou périodiquement à des niveaux très élevés de gaz ou fumées d'irritants (pics d'exposition)

#### ▪ Ré-évaluation individuelle de l'exposition nécessaire

Estimation imprécise de l'exposition liée au code de métier – nécessite une vérification de l'exposition par un 'expert' après prise en compte de l'intitulé exact du métier et du secteur d'activité déclarés par les sujets

**Annexe 5.** Questionnaire de satisfaction de l'étude pilote réalisée à l'Hôpital Raymond Poincaré en Février 2017



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

$SW_i(t)$  : poids stabilisés au temps t pour un sujet i

$E$  : exposition

$s$  : temps

$L, V$  : covariables

$E_s$  : exposition au temps s

$e_{is}$  : exposition observée pour le sujet i au temps s

$\bar{E}(s-1)$  : exposition au temps s-1

$\bar{e}_i(s-1)$  : exposition observée pour le sujet i au temps s-1

$\bar{L}(s-1)$  : covariable au temps s-1

$\bar{l}_i(s-1)$  : covariable pour le sujet i au temps s-1

$V$  : covariable ne dépendant pas du temps

$v_i$  : covariable pour le sujet i ne dépendant pas du temps

**Annexe 6.** Formule des poids stabilisés, Modèle marginal structural, Dumas et al, Revue d'épidémiologie et de santé publique, 2014

**Titre :** Épidémiologie de l'asthme lié au travail : Évaluation des expositions professionnelles et leurs associations avec la maladie

**Mots-clés :** Produits de nettoyage, exposition professionnelle, asthme, matrices emplois-expositions, matrices emplois-tâches-expositions, application smartphone, codes-barres

**Résumé :** Actuellement, l'asthme est la 1<sup>ère</sup> maladie professionnelle respiratoire. L'utilisation de produits de nettoyage et de désinfection est un facteur de risque émergent de l'asthme lié au travail, surtout dans le secteur de la santé. Cependant, les produits spécifiques en cause dans l'asthme restent à identifier. L'évaluation de l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage et de désinfection est difficile dans les études épidémiologiques. De plus, le biais du travailleur sain (HWE) est important à considérer dans les études épidémiologiques sur l'asthme lié au travail. L'objectif de la thèse comportait deux aspects : 1) un aspect méthodologique visant à améliorer l'évaluation des expositions professionnelles aux produits de nettoyage et de désinfection en développant des méthodes novatrices ; 2) un aspect étiologique visant à estimer le rôle des expositions professionnelles dans le contrôle de l'asthme en prenant en compte un potentiel HWE.

Tout d'abord, des matrices emplois-expositions (MEE) et emplois-tâches-expositions (METE) ont été développées via les données de femmes non-asthmatiques tirées au sort dans une cohorte prospective d'infirmières américaine (NHSII : Nurse's Health Study II). Puis, une méthode d'évaluation des expositions professionnelles aux produits de nettoyage et de désinfection utilisant une application smartphone scannant les codes-barres de produits et une base de données (BDD) a été développée. L'étude du rôle des expositions professionnelles aux produits de nettoyage et de désinfection dans le contrôle de l'asthme a été

réalisée dans l'étude Épidémiologie des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme disposant de données longitudinales détaillées sur l'histoire professionnelle et les phénotypes d'asthme. Afin de prendre en compte un potentiel HWE, un modèle marginal structural (MMS) a été appliqué.

Une hétérogénéité de l'estimation des expositions par les MEE et METE était observée dans la plupart des métiers infirmiers, sauf pour les infirmières exerçant aux urgences et dans l'administration/la formation. Nous avons montré que la METE était plus adaptée que la MEE pour estimer les expositions, en particulier pour les métiers infirmiers ayant des tâches hétérogènes. Via l'application, 126 produits ont été recueillis auprès de 14 personnels hospitaliers de l'étude pilote, et des informations sur les composés étaient disponibles pour tous les produits via la BDD associée. Cette étude a montré que ce nouvel outil était simple à mettre en place, facile et rapide à utiliser pour les participants, et permettait d'évaluer de façon précise les expositions aux différentes substances. Ces résultats confirment la faisabilité et l'intérêt de cette méthode et suggèrent son déploiement dans les études épidémiologiques. Dans la partie étiologique, nous avons observé la présence d'un HWE dans notre échantillon d'étude. Malgré la prise en compte de ce HWE en utilisant un MMS, les résultats des associations ne permettaient pas de conclure sur le rôle des expositions professionnelles dans le contrôle de l'asthme.

**Title :** Epidemiology of work-related asthma : assessment of occupational exposures and their association with the disease

**Keywords :** Cleaning products, occupational exposure, asthma, job-exposure matrix, job-task-exposure matrix smartphone application, barcodes

**Abstract:** Currently, asthma is the first occupational respiratory disease. The use of disinfectants and cleaning products has been identified as an emerging risk factor for work-related asthma, especially in the healthcare industry. However, identifying the specific products at risk for asthma remains challenging, partly because assessment of occupational exposure to disinfectants/cleaning products is difficult in epidemiological studies and needs improvement. Moreover, taking into account possible healthy worker effect (HWE) is essential in work-related asthma study.

The aims of the thesis were to improve the methods for assessment of occupational exposure to disinfectants/cleaning products by developing new methods; and to study the association between occupational exposure to disinfectants/cleaning products and asthma control taking into account a possible HWE.

First, job-exposure (JEM) and job-task-exposure matrices (JTEM) have been created using data from a random sample of women without asthma from a large prospective cohort of US nurses (NHSII: Nurse's Health Study II). Second a new assessment method using a smartphone application with a barcode scanner and a database was

designed to evaluate occupational exposure to disinfectants and cleaning products. The study of the association between occupational exposure to disinfectants and cleaning products and asthma control has used data from the French Epidemiological study on the genetics and environment of asthma. Longitudinal data were available on occupational history and asthma phenotypes. To control for a possible HWE, a marginal structural model (MSM) was used.

For the first part, JEM and JTEM exposure estimates were heterogeneous in most nursing jobs, except in emergency room and education/administration. The JTEM may provide more accurate estimates than the JEM, especially for nursing jobs with heterogeneous tasks. Through the smartphone application, 126 products were registered for 14 hospital workers of the pilot study. Information on components was available for all products in the database. The method developed is feasible and applicable to larger epidemiological studies. In the etiological part, a HWE was observed in the study sample. Even after controlling for a HWE, results did not allow concluding on the association between occupational exposures and control of asthma.

