



HAL
open science

Exposition domestique aux produits de nettoyage et santé respiratoire

Pierre Lemire

► **To cite this version:**

Pierre Lemire. Exposition domestique aux produits de nettoyage et santé respiratoire. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Saclay, 2021. Français. NNT : 2021UPASR017 . tel-04065477

HAL Id: tel-04065477

<https://theses.hal.science/tel-04065477>

Submitted on 11 Apr 2023

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.

Exposition domestique aux produits
de nettoyage et santé respiratoire
*Household exposure to cleaning products and
respiratory health*

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 570, santé publique (EDSP)

Spécialité de doctorat : Épidémiologie

Unité de recherche : CESP, Inserm U1018, Équipe Respiratoire Intégrative

Référent : Université de Versailles -Saint-Quentin-en-Yvelines

**Thèse présentée et soutenue à Paris Saclay,
le 14/10/2021, par**

Pierre Lemire

Composition du Jury

Alexis Elbaz DR, HDR, Université Paris Saclay	Président
Isabelle Baldi PU-PH, Université de Bordeaux	Rapporteur
Ronan Garlantezec PU-PH, Université de Rennes 1	Rapporteur
Vincent Bonneterre PU-PH, Université de Grenoble	Examineur
Florence Ménégaux DR, HDR, Université Paris-Saclay	Examinatrice
Nathalie Seta PU-PH, Université Paris V	Examinatrice

Direction de la thèse

Nicole Le Moual IR, HDR, Université Paris-Saclay	Directrice de thèse
Valérie Siroux DR, HDR, Université de Grenoble	Co-Directrice de thèse

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mes directrices de thèse Nicole Le Moual et Valérie Siroux. Je les remercie toutes les deux pour leur accompagnement attentif et bienveillant, leur disponibilité et leur partage, avec une grande pédagogie, de leur expertise scientifique. Au cours de ces années de thèse, j'ai acquis auprès de vous rigueur, sens critique et bien d'autres savoirs et savoirs-être indispensables au métier de scientifique.

Je remercie Monsieur Alexis Elbaz d'avoir accepté de présider ce jury de thèse, Madame Isabelle Baldi et Monsieur Ronan Garlantezec d'avoir accepté d'être rapporteurs au sein de ce jury, ainsi que pour le temps consacré à l'évaluation de ce travail. Je remercie également Madame Nathalie Seta, Madame Florence Ménégaux, et Monsieur Vincent Bonneterre pour leur participation à ce jury de thèse en tant qu'examineurs.

Je remercie l'équipe « Exposome et Hérité » du CESP pour m'avoir accueilli avec plaisir et disponibilité au sein de leur équipe dans le cadre de l'extraction des données E3N. Je remercie également l'équipe Sepages de l'Institut pour l'Avancée des Biosciences pour l'accès aux données de l'étude Sepages, ainsi que pour leurs réponses à mes nombreuses questions et nos échanges. Je remercie Emmanuel Chevallier, de l'Institut National de la Consommation, pour notre collaboration, la réalisation du calcul du Ménag'score® et ses réponses à mes questions. Je remercie également tous les co-auteurs des articles issus de ces travaux de thèse.

Je tiens à remercier les membres de l'équipe « Épidémiologie respiratoire Intégrative », au sein de laquelle j'ai réalisé cette thèse, pour leur accueil chaleureux et la richesse de nos échanges, qui ont été une source de motivation constante. Je remercie en particulier mes anciens et présents co et post doctorants dont Guillaume, Émilie, Sabrina, Benjamin, Vanessa, Marine, Wassila, Diane, Laure : nous avons partagé et nous nous sommes soutenus dans nos projets, en particulier dans ce contexte de crise sanitaire. Je remercie également la directrice de l'équipe Rachel et les chercheurs Raphaëlle, Orianne, Laurent, Bénédicte, Alexis et Philippe pour leur aide et nos échanges, qui ont toujours été un plaisir. J'adresse aussi un remerciement particulier à Béatrice et Ghislaine, pour leur gentillesse, leur patience, leur bonne humeur à toute épreuve et leur aide pour tous les aspects administratifs de la thèse.

Je remercie mes parents et mon frère, Vincent, pour leur soutien constant tout au long de mes études. Je remercie aussi mes amis Guillaume, William, Renaud et Gaëtan pour leurs

encouragements, leur soutien et leur camaraderie incroyable. Ils ont su me rappeler que la vie, ce n'était pas que la thèse.

Mes derniers remerciements vont à Géraldine. Nous avons partagé les meilleurs moments comme les pires et tu m'as aidé à affronter mes doutes tout au long de mes longues études. Je n'aurais pu rêver de meilleure compagne pour ce voyage et je sais que, quel que soit le prochain, nous serons deux.

Productions Scientifiques

Articles Publiés

Lemire P, Dumas O, Chanoine S, Temam S, Severi, G, Boutron-Ruault MC, Zock JP, Siroux V, Varraso R, Le Moual N. **Domestic Exposure to Irritant Cleaning Agents and Asthma in Women.** *Environment International* **2020**; *144* :106017. doi:10.1016/j.envint.2020.106017

Lemire P, Temam S, Lyon-Caen S, Quinot C, Sévin E, Remacle S, Supernant K, Slama R, Dumas O, Siroux V, Le Moual N and the Sepages study group. **Comparison of a Barcode-Based Smartphone Application to a Questionnaire to Assess the Use of Cleaning Products at Home and Their Association with Asthma Symptoms.** *International Journal of Environmental Research and Public Health* **2021**; *18*: 3366 doi:10.3390/ijerph18073366.

Article en préparation

Lemire P, Chevallier E, Lyon-Caen S, Sévin E, Boudier A, Pacheco Da Silva E, De Thuin C, Slama R, Dumas O, Siroux V, Le Moual N and the Sepages study group. **Association between household cleaning product profiles evaluated by the five-level Ménag'Score® and asthma symptoms among women.**

Autres productions scientifiques en lien avec la thèse

Thèse d'exercice de Pharmacie - soutenue le 16 décembre 2019, Faculté Paris V Descartes

Exposition à domicile aux agents irritants de nettoyage et asthme - Cohorte E3N

Pierre Lemire, sous la direction de Nicole Le Moual et Valérie Siroux

Conférences

Communications affichées

École d'été thématique sur la qualité de l'air, 10-15 juin 2018, Dourdan, DIM QI² (Domaine d'Intérêt majeur - réseau de recherche d'île de France « Qualité de l'air, Impacts sanitaires et Innovations technologiques et politiques »). **Évaluation de l'exposition aux produits domestiques de nettoyage par une application smartphone basée sur la**

reconnaissance de code-barres. Pierre LEMIRE, Sofia TEMAM, Sarah LYON-CAEN, Catherine QUINOT, Étienne SÉVIN, Karine SUPERNANT, Rémy SLAMA, Oriane DUMAS, Valérie SIROUX, Nicole LE MOUAL

Congrès International de l'ERS, 15-19 septembre 2018, Paris, ERS (European Respiratory Society). **Exposition domestique aux produits de nettoyages irritants et l'asthme chez la femme.** Pierre Lemire, Oriane Dumas, Sébastien Chanoine, Sofia Temam, Gianluca Severi, Marie-Christine Boutron-Ruault, Jan-Paul Zock, Valérie Siroux, Raphaëlle Varraso, Nicole Le Moual

Communications orales

Congrès « Environnements intérieurs vers une approche intégrée des risques et bénéfiques pour la santé », 5-6 décembre 2018, Montpellier, SFSE (Société Française Santé-Environnement). **Évaluation de l'exposition aux produits domestiques de nettoyage par une application smartphone basée sur la reconnaissance de code-barres.** Pierre LEMIRE, Sofia TEMAM, Sarah LYON-CAEN, Catherine QUINOT, Étienne SÉVIN, Karine SUPERNANT, Rémy SLAMA, Oriane DUMAS, Valérie SIROUX, Nicole LE MOUAL

Séminaire PEPI (Épidémiologie Respiratoire) du 16 novembre 2018, Paris. **Exposition domestique aux produits de nettoyages irritants et l'asthme chez la femme.** Pierre Lemire, Oriane Dumas, Sébastien Chanoine, Sofia Temam, Gianluca Severi, Marie-Christine Boutron-Ruault, Jan-Paul Zock, Valérie Siroux, Raphaëlle Varraso, Nicole Le Moual

Table des matières

Remerciements	1
Productions Scientifiques	3
Table des matières	5
Liste des figures	7
Liste des tableaux	8
Liste des abréviations	9
Partie 1 Introduction	11
Partie 2 État de la question	15
2.1 L'asthme	15
2.1.1 Caractéristiques cliniques et traitements de l'asthme.....	15
2.1.2 Phénotypes de l'asthme	18
2.1.3 Épidémiologie de l'asthme	20
2.1.4 Définitions de l'asthme en épidémiologie.....	22
2.1.5 Étiologie de l'asthme.....	27
2.2 Les produits d'entretien et l'asthme : de la maladie professionnelle au facteur de risque domestique.....	33
2.2.1 Définition et utilisation.....	33
2.2.2 Les produits d'entretien en tant que cause d'asthme professionnel	34
2.2.3 Les PMD : un facteur de risque en population générale	36
2.3 Les PMD : un mélange complexe.....	39
2.3.1 Voies d'exposition.....	39
2.3.2 Les PMD en tant que mélange complexe de composants chimiques.....	40
2.3.3 Composants des produits d'entretien : rôles et toxicité respiratoire	40
2.3.4 COV et réactivité secondaire des composants des PMD	45
2.3.5 Méthodes d'évaluation de l'usage de produits de nettoyage et biais potentiels.	46
Partie 3 Objectifs de thèse	49
Partie 4 Matériels et méthodes	51
4.1 Asthma-E3N	51
4.1.1 Description de la cohorte.....	51
4.1.2 Définitions par questionnaire	52
4.1.3 Définition des comorbidités allergiques par les données de remboursement ...	53
4.1.4 Autres covariables et facteurs de confusion potentiels	55
4.1.5 Stratégie d'analyse	55
4.2 Sepages	56
4.2.1 Description de la cohorte.....	56
4.2.2 Définition de la santé respiratoire des femmes par questionnaire.....	58
4.2.3 Définitions de l'usage de PMD par questionnaire	58
4.2.4 Évaluation de l'utilisation des PMD par l'application	59
4.2.5 Évaluation des risques des PMD à l'aide du Ménag'Score®	60
4.2.6 Autres co-variables et facteurs de confusion.....	63
4.2.7 Stratégies d'analyse.....	63

Partie 5	Résultats et discussion	65
5.1	Exposition aux PMD irritants et asthme actuel allergique ou non allergique chez la femme âgée	65
5.1.1	Caractéristiques de la population incluse	65
5.1.2	Utilisation de PMD irritants et risque d’asthme actuel	68
5.1.3	Utilisation de PMD irritants et risque d’asthme actuel en fonction du statut allergique ou non allergique	70
5.1.4	Principaux résultats	74
5.1.5	Comparaison des résultats à la littérature.....	74
5.1.6	Forces et limites de l’étude.....	75
5.2	Utilisation de produit d’entretien évaluée par une application smartphone et l’asthme chez la femme.....	78
5.2.1	Caractéristiques de la population incluse	78
5.2.2	Caractéristiques des produits utilisés	82
5.2.3	Comparaison du questionnaire et de l’App-CB	82
5.2.4	Principaux résultats	86
5.2.5	Comparaison des résultats à la littérature.....	86
5.2.6	Forces et limites de l’étude.....	88
5.3	Évaluation des risques des PMD à partir des ingrédients avec le Ménag’score® et l’asthme chez la femme	90
5.3.1	Caractéristiques de la population incluse	90
5.3.2	Description Ménag’score® des PMD	93
5.3.3	Association entre PMD et score de symptômes d’asthme	94
5.3.4	Principaux résultats	95
5.3.5	Comparaison des résultats à la littérature.....	95
5.3.6	Forces et limites de l’étude.....	96
Partie 6	Conclusion générale	98
6.1	Discussion générale des résultats	99
6.1.1	Aspects étiologiques.....	99
6.1.2	Aspects méthodologiques.....	101
6.2	Principales forces et limites	102
6.3	Perspectives	104
6.3.1	PMD et phénotypes d’asthme	104
6.3.2	Méthodes d’évaluation des expositions aux PMD	105
6.3.3	Le Ménag’score® comme outil de santé publique.....	106
6.3.4	Vers une étude des profils d’ingrédients ?	108
Annexes	110
Bibliographie	122

Liste des figures

Figure 1 : Global INitiative for Asthma, guide de poche 2020, traduction française	16
Figure 2 : Illustration du chevauchement des phénotypes de l'asthme.....	19
Figure 3 : Chronologie de l'étude E3N et des variables d'analyse.....	51
Figure 4 : Temps de collecte des données d'exposition et de santé utilisées dans Sepages	57
Figure 5 : Principes du calcul du Ménag'score®	61
Figure 6 : Organigramme de sélection de population : Asthma-E3N.....	65
Figure 7 : Associations entre l'utilisation hebdomadaire de PMD irritants, en fréquence et nombre, et l'asthme actuel en fonction du statut allergique.....	71
Figure 8 : Associations entre l'utilisation hebdomadaire de PMD, en fréquence ou nombre, et l'asthme avec ou sans rhinite allergique évaluée par questionnaire.....	73
Figure 9 : Organigramme de sélection de population : Sepages	78
Figure 10 : Organigramme de sélection de la population Sepages – Ménag'score®	90

Liste des tableaux

Tableau 1 : Exemples de phénotypes d'asthme	18
Tableau 2 : Questions permettant d'établir le score de symptômes d'asthme (83,84).....	24
Tableau 3 : Principaux facteurs de risque de l'asthme	28
Tableau 4 : Principaux articles disponibles étudiant la relation entre utilisation de PMD et l'asthme	38
Tableau 5 : Codes ATC spécifiques aux pathologies allergiques d'intérêt : rhinite, dermatite et conjonctivite	54
Tableau 6 : Dénominations utilisées pour classer les ingrédients dans les catégories d'intérêt	60
Tableau 7 : Caractéristiques démographiques de la population exclue comparées à la population incluse	66
Tableau 8 : Caractéristiques des femmes incluses dans Asthma-E3N selon le statut d'asthme	67
Tableau 9 : Associations entre l'utilisation de PMD, en fréquence ou nombre hebdomadaire, et l'asthme actuel	68
Tableau 10 : Associations entre l'utilisation de PMD irritants, en fréquence ou nombre hebdomadaire, et l'asthme actuel stratifiées sur l'aide-ménagère.....	69
Tableau 11 : Associations entre l'utilisation de PMD irritants, en fréquence ou nombre hebdomadaire, et l'asthme actuel stratifiées sur l'utilisation hebdomadaire de sprays.....	69
Tableau 12 : Associations entre l'utilisation de PMD irritants, en fréquence ou nombre hebdomadaire, et l'asthme actuel stratifiées sur l'utilisation de CSI	70
Tableau 13 : Associations entre l'utilisation de PMD irritants et l'asthme actuel allergique ou non allergique, en fonction de définitions différentes basées sur le remboursement de médicament	72
Tableau 14 : Associations ajustées entre l'utilisation hebdomadaire de PMD et l'asthme actuel, stratifiées sur le statut allergique	74
Tableau 15 : Caractéristiques des populations incluses et exclues au recrutement dans l'étude Sepages.....	79
Tableau 16 : Caractéristiques de la population incluse en fonction du temps de collecte de données de l'étude Sepages.....	81
Tableau 17 : Caractéristiques des PMD utilisés par les 101 participantes Sepages, pour l'ensemble des utilisations de l'App-CB.....	82
Tableau 18 : Comparaison de l'évaluation des PMD par questionnaire et l'App-CB, pour l'ensemble des temps de collecte (n=188)	83
Tableau 19 : Comparaison des deux méthodes d'évaluation de PMD aux trois différents temps de collecte.....	84
Tableau 20 : Associations entre l'utilisation de PMD et un score de symptômes d'asthme ≥ 1 , en fonction de la méthode d'évaluation des PMD	85
Tableau 21 : Caractéristiques de la population incluse en fonction du temps de collecte de données de l'étude Sepages (n=103).....	92
Tableau 22 : Ménag'score® des PMD utilisés par les 103 participantes Sepages.....	93
Tableau 23 : Associations entre l'utilisation hebdomadaire de PMD et un score de symptômes d'asthme ≥ 1 , en fonction du nombre de produits ou d'ingrédients ou du Ménag'score®	94

Liste des abréviations

App-CB :	Application smartphone permettant de scanner les codes-barres des produits
ACQ :	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
ACT :	<i>Asthma Control Test</i>
Anti-IL5 :	Traitement Anti-InterLeukine 5
ARL :	Antagoniste des Récepteurs aux Leucotriènes
ATC :	Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique
AOEC :	<i>Association of Occupational and Environmental Clinic</i> (Association des Cliniques de prévention des risques Professionnels et Environnementaux)
BAAC :	β_2 -Agoniste à Action Courte
BAAP :	β_2 -Agoniste à Action Prolongée
CESP :	Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations
CIM-10 :	Classification Internationale des Maladies, 10 ^e version
CIP :	Code Identifiant de Présentation
CLP :	Règlementation <i>Classification, Labelling, Packaging</i>
CSI :	Corticostéroïdes Inhalés
COV :	Composé Organique Volatil
E3N :	Étude Épidémiologique auprès des femmes affiliées à la MGEN
ECRHS :	<i>European Community Respiratory Health Survey</i> (Enquête sur la Santé Respiratoire au sein de la Communauté Européenne)
EGEA :	Étude épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, l'hyperactivité bronchique et l'atopie
FeNO :	Fraction expirée du Monoxyde d'Azote
GA2LEN :	<i>Global Allergy and Asthma European Network</i> (Réseau Global Européen de l'Allergie et de l'Asthme)
GBD :	<i>Global Burden Of Diseases</i> (Fardeau Mondial des Maladies)
GINA :	<i>Global INitiative for Asthma</i> (Initiative Mondiale pour l'Asthme)
IgE :	Immunoglobuline E
IC 95% :	Intervalle de Confiance à 95%
IMC :	Indice de Masse Corporelle
INC :	Institut National de la Consommation
INRS :	Institut National de Recherche et de Sécurité
ISAAC :	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i> (Étude Internationale sur l'Asthme et les Allergies dans l'Enfance)
κ :	Coefficient kappa
MGEN :	Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale
PMD :	Produit Ménager d'entretien et de Désinfection
PMSI :	Programme de Médicalisation du Système d'Information
OR :	Odds-Ratio (Rapport des cotes)
QSAR :	Modélisation Quantitative de la Relation Structure-Activité des molécules
SAS :	<i>Statistical Analysis System</i> (Système d'Analyse Statistique)
SFSE :	Société Française Santé-Environnement

SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
SPT : *Skin Prick Test* (tests cutanés de l'allergie)
TH2 : Lymphocytes T *Helper* de Type 2
TRP : *Transient Receptor Potential*
VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

Partie 1 Introduction

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires caractérisée par des crises s'accompagnant de symptômes tels qu'un essoufflement, une oppression thoracique, une respiration sifflante ou une toux. L'asthme représente un poids important en termes de prévalence (1), de qualité de vie (1), de coût pour la société (2,3) et touche l'ensemble des groupes d'âge (1). Depuis les années 50, la prévalence de l'asthme aurait doublé ou même triplé dans les pays à hauts revenus. Aujourd'hui, elle toucherait plus de 260 millions de personnes dans le monde, dont 4,6 millions en France (4-6). Les données de l'International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), chez plus de 500 000 enfants (6-7 ans) ou adolescents (13-14 ans) entre 1993 et 2003, montrent une augmentation de la prévalence de l'asthme dans les pays à bas revenus. Au contraire, dans les pays à haut revenus, les données d'ISAAC suggèrent que la prévalence tend à la stabilisation chez l'enfant et à la baisse chez l'adolescent (7,8). Si la prévalence de l'asthme continue de progresser à l'échelle mondiale, elle semble cependant portée par les pays à bas revenus. Le niveau ou la fréquence d'expression des symptômes, ou du contrôle de l'asthme, conditionnent la qualité de vie perçue (9,10). Le coût de l'asthme pour la société dépend de son niveau de contrôle (coûts indirects : absences au travail ou à l'école) et du niveau de traitement nécessaire pour en assurer son contrôle (coûts directs : médicaments, hospitalisations, consultations)(2,3,11). Ainsi, un asthme sévère non contrôlé (environ 5 % des asthmatiques) coûterait près de 8000 euros par an à la société en France, environ 90 % de ces coûts étant dû à la prise de médicaments au long cours (2). La maladie asthmatique représente donc un poids important et durable pour les personnes et la société, aggravé par son statut de maladie chronique.

Aucun traitement curatif de l'asthme n'existe : la prévention de la maladie asthmatique est donc un objectif essentiel de santé publique (12,13). En effet, la prise en charge actuelle de l'asthme consiste en la prise d'un traitement en deux volets : 1) de fond pour en maîtriser l'expression au long cours ; 2) de crise pour soulager immédiatement les exacerbations (14). La prise en charge intègre aussi une dimension non médicamenteuse avec la recherche de facteurs de risque modifiables, dont l'éviction ou la limitation de l'exposition pourrait soulager les symptômes (14). Le diagnostic de l'asthme peut être difficile, en raison d'une variabilité temporelle des symptômes et de son hétérogénéité phénotypique (14). Les traitements actuels

permettraient de limiter la perte respiratoire fonctionnelle due à l'inflammation chronique liée à la maladie asthmatique (14–16), mais nécessitent un diagnostic d'asthme. Bien que l'asthme soit une maladie peu mortelle (1000 décès/an en France (17)), l'étude de son étiologie est importante afin de mieux cibler les politiques de santé publique.

L'étiologie de l'asthme est multifactorielle, avec une interrelation de facteurs de risques environnementaux, génétiques et comportementaux (13,14,18–21). Une grande diversité de facteurs protecteurs (vie à la ferme, allaitement maternel, *etc*) ou de risque (tabagisme, sensibilisation allergique, pollution de l'air, *etc*) a été identifiée dans la littérature. De plus, ces facteurs semblent varier selon le phénotype d'asthme considéré (allergique, *etc*) (13,19). Une meilleure connaissance de l'étiologie de l'asthme permettrait, non seulement, une amélioration de sa prise en charge (12), mais aussi d'identifier des cibles potentielles pour des actions de prévention en santé publique (12,13). Un facteur de risque documenté dans la littérature et pouvant être la cible d'interventions de santé publique est l'exposition aux produits d'entretien (22,23). De nombreuses études ont montré son association avec un risque d'asthme plus élevé dans le cadre d'expositions professionnelles. Les produits d'entretien sont aussi suspectés aujourd'hui d'être un facteur de risque de l'asthme en dehors du cadre professionnel (22). Cependant, peu d'articles ont été publiés concernant le rôle de l'exposition domestique aux produits d'entretien dans la santé respiratoire, bien que l'effet d'une exposition faible, mais chronique, ait été suggéré dans le contexte d'une exposition au travail (24,25).

Même si des associations significatives entre l'utilisation à domicile de produits d'entretien et l'augmentation du risque d'asthme aient été observées, les méthodes d'évaluations des expositions aux produits d'entretien pourraient être améliorées. La complexité et la diversité de la composition des produits d'entretien rendent difficile leur évaluation à l'aide de questionnaires épidémiologiques remplis par les participants. Les questionnaires basées sur la déclaration des participants peuvent être sujets à des biais de classement, potentiellement différentiels, bien connus en épidémiologie (26,27). Par ailleurs, la diversité phénotypique de l'asthme est peu prise en compte dans la littérature, alors que les composants des produits d'entretien pourraient plus ou moins agir sur les différents phénotypes d'asthme selon des mécanismes irritants (24) ou sensibilisants (28,29). L'amélioration des méthodes d'évaluation des expositions à domicile aux produits d'entretien, ainsi que la prise en compte du phénotype d'asthme dans leurs effets sur la santé,

permettraient une meilleure connaissance des mécanismes sous-jacents et d'identifier les produits, voir les ingrédients spécifiques en cause. L'identification des ingrédients et des catégories de produits de nettoyage les plus particulièrement à risque serait une des clés dans la mise en place de mesures de prévention en santé publique.

Pour mettre en place des mesures de prévention, une information des consommateurs, simple et compréhensible de façon intuitive, sur la toxicité des produits ménagers est une piste intéressante. Le Nutriscore est un système d'indice nutritionnel développé pour figurer sur l'emballage des produits alimentaires afin de représenter pour le consommateur la qualité nutritionnelle du produit (30). Il s'agit d'un score allant de A (meilleure qualité) à E (moins bonne qualité). Il a été déployé en France le 31 octobre 2017, sur la base du volontariat des industriels de l'alimentaire (31). Plus de trois ans plus tard, le Nutriscore semble avoir influencé les habitudes de consommation des Français, dont plus des 2/3 déclarent avoir changé ou prévoir changer leurs habitudes de consommation pour des produits mieux notés (32). Il a été proposé dans le Plan National Santé Environnement 4 de 2021 (33) l'utilisation du Toxiscore, un score semblable au Nutriscore, mais pour les produits d'entretien ménagers. L'Institut National de la Consommation avait lancé près d'un an plus tôt une pétition pour un score du même type : le Ménag'score® (34).

L'objectif général de cette thèse est d'approfondir les connaissances actuelles sur les associations entre l'utilisation à domicile de Produits Ménagers et de Désinfection (PMD) et l'asthme ou les symptômes d'asthme. Pour cela, les travaux de cette thèse se basent sur de nouvelles méthodes pour évaluer plus précisément la santé respiratoire et l'utilisation des PMD, avec pour la première fois l'étude du Ménag'score® et de sa relation avec la santé respiratoire.

Dans un premier temps, les connaissances actuelles seront exposées en trois parties. La première abordera l'asthme, sa clinique, son épidémiologie et les méthodes de son évaluation en épidémiologie. La seconde exposera la littérature sur les associations entre les PMD et l'asthme. Enfin, dans la troisième partie, nous nous intéresserons aux spécificités des produits d'entretien et nous aborderons les différentes méthodes d'évaluation de l'exposition aux PMD et les différents biais potentiels associés décrits en épidémiologie.

Dans un deuxième temps, après une présentation des différents objectifs de cette thèse, les deux cohortes E3N et Sepages sur lesquelles les travaux de thèse reposent, ainsi que les méthodes utilisées pour estimer les paramètres de santé respiratoire et l'exposition aux PMD

seront présentées.

Dans un troisième temps, les résultats des travaux de cette thèse seront présentés. Les deux cohortes ont permis d'étudier les associations entre l'utilisation de PMD et l'asthme ou ses symptômes. Plus spécifiquement, au sein de la cohorte E3N, deux dimensions ont été étudiées de manière originale : 1) l'évaluation des comorbidités allergiques de l'asthme à l'aide d'une base de données de remboursement de médicaments ; 2) la prise en compte du nombre de PMD irritants utilisés, ainsi que de leur fréquence. Au sein de la cohorte Sepages, l'évaluation de l'utilisation de PMD a été comparée entre une application smartphone, permettant de scanner les codes-barres et d'informer sur l'usage de chaque produit, et un questionnaire standardisé. De plus, des analyses d'associations entre l'utilisation de PMD et le score de symptômes d'asthme ont été réalisées avec les deux méthodes, et comparées. Les données sur la liste exhaustive des ingrédients ont permis grâce au Ménag'score® (Institut National de la consommation ; INC) une évaluation du risque pour la santé pour chaque PMD utilisé dans la cohorte Sepages, et son association avec un score de symptôme d'asthme a été étudiée.

Enfin, la dernière partie comprend un résumé des apports des différents travaux et une discussion générale sur les résultats obtenus avec une mise en perspective de ce travail de thèse.

Partie 2 État de la question

2.1 L'asthme

2.1.1 Caractéristiques cliniques et traitements de l'asthme

L'asthme est une pathologie inflammatoire chronique des voies aériennes qui se caractérise classiquement par une obstruction bronchique réversible (par un traitement si nécessaire), une hyperréactivité bronchique et des symptômes respiratoires (14). L'activité de la maladie asthmatique est variable au cours du temps et peut s'exacerber sous forme de crises. Une crise d'asthme se caractérise par des symptômes respiratoires comme des sifflements respiratoires à l'expiration, un essoufflement, une toux, un sentiment d'oppression thoracique, ou une combinaison de ces symptômes. Les crises peuvent être modérées à sévères, et mettre en jeu dans de rares cas la vie du malade. Ces crises peuvent survenir à la suite de l'exposition à de nombreux facteurs (35,36) tels qu'un allergène, une infection virale, les variations de température et la pollution de l'air extérieur ou intérieur.

Le diagnostic de l'asthme peut être difficile à établir et les recommandations évoluent régulièrement depuis plus de 40 ans (37). Les critères de diagnostic figurant dans les recommandations internationales de l'Initiative Globale Contre l'Asthme (GINA) de 2020 (14) sont à la fois un historique des symptômes respiratoires du patient, ainsi que des mesures objectives de la fonction ventilatoire, comme la spirométrie ou l'hyperréactivité bronchique. Les mesures objectives de la fonction ventilatoire sont considérées majoritairement comme les méthodes de diagnostic idéales par les praticiens (38), 40 % des praticiens participants à une étude canadienne ont répondu à « Que considérez-vous d'idéal et/ou de suffisant pour un diagnostic fiable de l'asthme chez l'adulte ? » qu'un historique des symptômes est « suffisant » ou « idéal ». Dans une étude réalisée en 2017 auprès de 701 participants Canadiens (530 dont le médecin a accepté de répondre au questionnaire médecin : 76% de taux de participation des médecins) ayant déclaré un diagnostic d'asthme dans les 5 dernières années, près d'un patient sur deux (269 sur 530 ; 50.8%) avait eu leur diagnostic initial réalisé uniquement sur l'historique des symptômes d'asthme et/ou l'examen clinique d'après leurs médecins (39). Dans cette même étude, un tiers des participants avec un diagnostic d'asthme dans les 5 dernières années n'avaient pas d'asthme actuel et 90% d'entre eux ont pu arrêter leurs traitements sans reprise de leur asthme durant l'année de suivi après l'inclusion. Ces données illustrent la forte

variabilité temporelle de l'expression de l'asthme, ce qui peut compliquer son évaluation en épidémiologie, son traitement et sa prise en charge clinique. Les stratégies thérapeutiques, telles que celles recommandées par le GINA(14,40), conseillent une prise en charge itérative de l'asthme, avec une réévaluation du traitement en fonction du niveau de contrôle de la maladie (figure 1). Cette stratégie thérapeutique a deux objectifs principaux. Le premier est de soulager les symptômes liés à une exacerbation de la maladie et de prévenir la mortalité à court terme lors de crises sévères. Le second objectif est de stabiliser la maladie en prévenant les exacerbations et d'en limiter les effets à long terme. En effet, un asthme non traité peut engendrer une diminution persistante de la fonction ventilatoire due à l'inflammation pulmonaire chronique, et être plus sensible aux facteurs déclenchants des crises, ces dernières pouvant devenir plus fréquentes ou plus graves (41). La diminution de la fonction ventilatoire pourrait être due à un remodelage des voies aériennes (42). Cependant, ce remodelage peut aussi apparaître durant l'enfance, suggérant qu'il ne serait pas qu'une simple conséquence de l'inflammation à long terme (42-44). Le remodelage change la structure des voies respiratoires et serait le meilleur prédicteur de la limitation de la capacité ventilatoire (43).

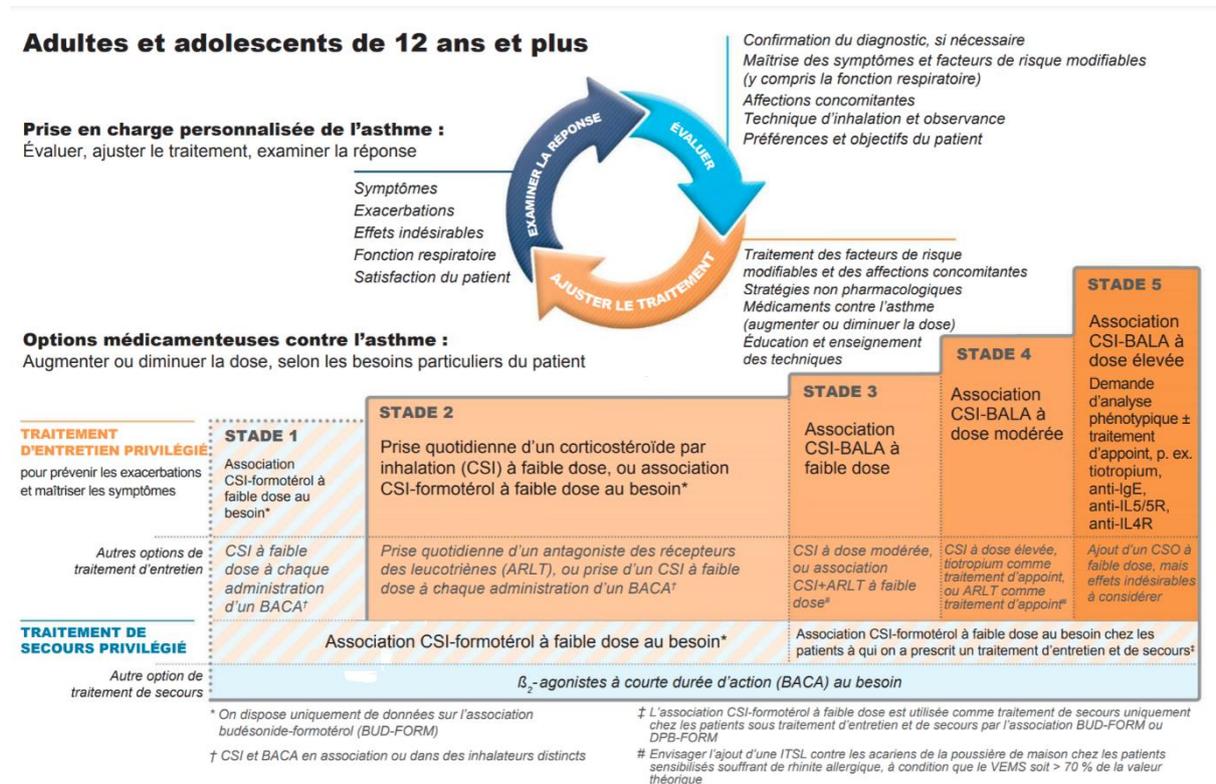


Figure 1 : Global Initiative for Asthma, guide de poche 2020, traduction française

Concernant le traitement de l'asthme, on peut distinguer deux catégories d'agents thérapeutiques : le traitement de fond pris au long cours, et le traitement de secours pris en cas d'exacerbation de l'asthme ou crise. Le traitement de secours est un bronchodilatateur inhalé (bêta-2 mimétiques ou agonistes des récepteurs bêta2-adrénergiques) permettant de soulager immédiatement les symptômes en cas de gêne respiratoire. Le traitement de fond est un anti-inflammatoire, généralement un CorticoStéroïde Inhalé (CSI) en dehors des formes les plus graves. Son rôle est de diminuer et prévenir l'inflammation locale. Les anti-inflammatoires sont donc le traitement pivot de l'asthme et les recommandations récentes vont vers une prise en charge d'emblée par corticostéroïdes inhalés (45), qui réduisent la mortalité à long terme et améliorent la qualité de vie des patients (10,46). D'autre part, le traitement de secours perçu *a priori* comme suffisant car soulageant immédiatement les symptômes par les malades sont les bronchodilatateurs, pour lesquels une étude récente suggère que l'abus, défini comme l'utilisation de plus de deux inhalateurs de bronchodilatateurs par an, soit leur recours au moins trois fois par semaine, est associé avec une surmortalité et un risque plus élevé d'exacerbation ultérieure (47,48). En dehors des corticoïdes inhalés, d'autres options de traitement de fond existent. Les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes sont une alternative pour les asthmes légers à modérés, mais sont considérés comme des traitements de seconde ligne, en raison de certains rares effets secondaires (neuropsychiatriques) et une moins bonne efficacité par rapport aux CSI (14). Pour les asthmes sévères, certains médicaments ciblent directement les mécanismes d'action moléculaire mis en jeu dans l'asthme à l'aide d'anticorps : il s'agit des biothérapies. Ce type de traitement doit être adapté pour chaque patient en fonction des cibles moléculaires les plus pertinentes pour le patient. Par exemple, les traitements anti-interleukine 5 (anti-IL5) ciblent spécifiquement l'interleukine 5, qui est mise en jeu dans la réponse inflammatoire éosinophilique (49). Les anti-IL5 diminuent l'inflammation chronique mise en jeu dans l'asthme, et préviennent aussi les crises. Toutefois, tous les asthmes ne sont pas liés à une réponse immunitaire de type éosinophilique. Ce type d'approche entre dans le cadre de la médecine personnalisée : le traitement est adapté aux mécanismes physiopathologiques moléculaires impliqués dans l'asthme du patient, voire son génome (50,51). L'arsenal thérapeutique actuel permet un bon contrôle de l'asthme lorsque l'observance est bonne (14). Toutefois, aucun traitement curatif de l'asthme n'existe.

2.1.2 Phénotypes de l'asthme

L'asthme n'est plus considéré comme une maladie unique, mais comme un terme regroupant plusieurs entités impliquant différents mécanismes physiopathologiques. Des profils cliniques et/ou pathophysiologiques semblables ont été identifiés et sont appelés « phénotypes d'asthme » (tableau 1). Historiquement, l'asthme a d'abord été décrit à l'aide de caractéristiques cliniques observables ou mesurables (49) : contexte allergique et facteurs d'exacerbations, capacité ventilatoire, âge de début de la maladie et la réponse aux traitements par corticostéroïdes inhalés (CSI). Rapidement, des données biologiques sont venues compléter les observations cliniques : les mesures des immunoglobulines (Ig) sanguines E et G et des immunocytes présents dans le mucus pulmonaire (crachats induits) ont permis de caractériser plus précisément les différents phénotypes d'asthme. Plus récemment, plusieurs études ont identifié des phénotypes d'asthme à partir d'analyses de *clustering* sur des bases de données issues d'études épidémiologiques (52–56).

Tableau 1 : Exemples de phénotypes d'asthme

Phénotypes d'asthme

Âge de début d'asthme	Enfance vs adulte
Expression clinique	Épisodique vs persistant
Comorbidités	Obésité vs IMC ^a normal
Risques environnementaux	Exposition professionnelle à des asthmogènes
Inflammatoire	Éosinophilique vs Non éosinophilique
Réponse au traitement	Résistant vs Sensible aux CSI ^b
Immunologique	IgE ^c -dépendant vs non IgE ^c -dépendant
Biomarqueurs	FeNO ^d élevé vs FeNO ^d bas
Contrôle	Contrôlé vs non contrôlé

^a: *Indice de Masse Corporelle* ; ^b : *CorticoStéroïdes Inhalés* ; ^c : *Immunoglobuline E* ;

^d : *Fraction exhalée en Monoxyde d'Azote* ; *Tableau adapté du tableau 1 de Beasley et al.(13)*

Les phénotypes d'asthme ne sont pas des profils bien définis et fixés à l'heure actuelle : certaines caractéristiques se chevauchent sur plusieurs phénotypes (54). L'un des phénotypes clés de l'asthme repose sur le profil de réponse immuno-inflammatoire associé qui peut être scindé en deux groupes : « Th2 » et « non-Th2 », selon l'implication des lymphocytes T Helper de Type 2(49). Le profil de réponse immunitaire Th2 passerait par la production d'Immunoglobuline E (IgE) et une inflammation éosinophilique (49), avec une atopie. Les mécanismes liés au profil non-Th2 sont moins connus, et correspondraient à une inflammation

neutrophilique, sans atopie. Les profils Th2 et non-Th2 ne représentent toutefois pas des phénotypes bien séparés, mais plus un gradient de profils sur lesquels peuvent se superposer d'autres phénotypes lorsqu'ils sont étudiés ensemble (figure 2). L'arrivée des techniques moléculaires a permis par exemple d'identifier des cascades moléculaires spécifiques à certains phénotypes d'asthme, les nouveaux profils résultants ont été baptisés « endotypes » (54). Ces endotypes pourraient ouvrir la voie à des prises en charge médicales personnalisées plus abouties, ainsi qu'à une meilleure compréhension de la physiopathologie des asthmes. Toutefois, ces voies de recherches sont récentes, et l'étude des facteurs de risques généraux de l'asthme reste une clé pour appréhender le développement et l'évolution de la maladie.

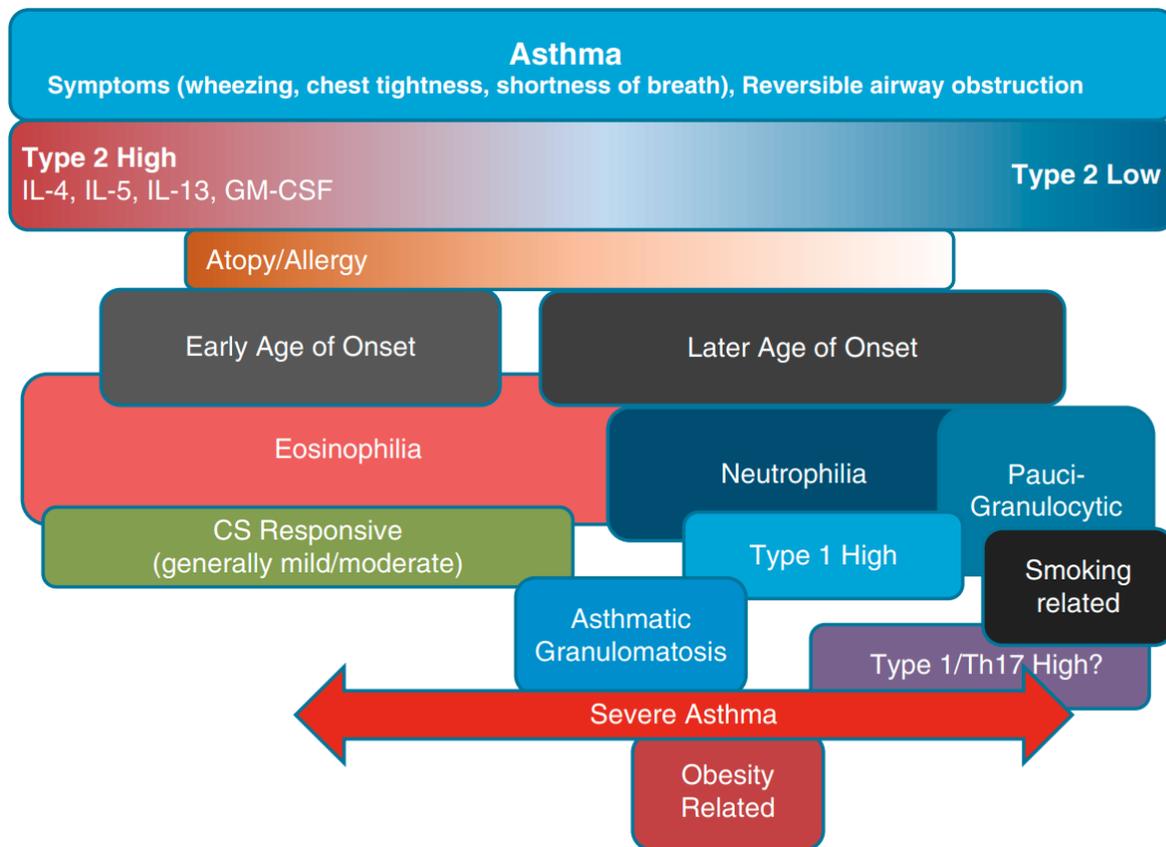


Figure 2 : Illustration du chevauchement des phénotypes de l'asthme

Gauthier *et al.* 2015 (49)

Un des premiers phénotypes d'asthme classiquement considéré est l'asthme allergique, qui débute plus fréquemment dans l'enfance (43), est souvent associé à la rhinite ou à l'eczéma (57–60). Entre 60 et 80% des adultes asthmatiques auraient des symptômes de rhinite et 30% des personnes atteintes de rhinite auraient de l'asthme, avec des symptômes nasaux rapportés

dans 98,9% des asthmes allergiques et dans 78,4% des asthmes non allergiques (60). Par ailleurs, les adultes asthmatiques ayant une rhinite allergique avaient trois fois plus de risque d'être polysensibilisés par rapport aux adultes non asthmatiques sans rhinite (OR = 15,24 ; Intervalle de Confiance à 95% (IC 95%) : [9,95–23,34]), aux adultes asthmatiques ayant une rhinite non allergique (OR = 4,79 ; IC 95% : [2,62–8,75]) ou aux adultes asthmatiques sans rhinite (OR = 6,01 ; IC 95% : [3,20–11,31]) (61). Le statut allergique est défini de plusieurs manières dans la littérature : selon la réponse positive à des tests cutanés (*Skin Prick test (SPT)*) (58,62), le taux d'Immunoglobulines E (IgE) (63,64), le taux d'éosinophiles sanguin ou dans l'expectoration bronchique (63,65) ou par questionnaire en prenant en compte la rhinite (61). Dans une étude récente (66), l'absence de prise de corticostéroïdes par voie nasale était associée à un moins bon contrôle de l'asthme chez des patients avec un asthme associé à une rhinite allergique (OR : 3,83, IC 95% : [1,50-9,81]). Le phénotype d'asthme allergique répond d'ordinaire bien aux CSI (14,60). L'asthme non allergique regroupe un ensemble de phénotypes divers avec des mécanismes sous-jacents peu connus (54). Ce phénotype se déclare tardivement, le plus souvent à l'âge adulte et chez les femmes (54). Il peut être neutrophilique (sans éosinophilie), et serait potentiellement associé au statut de fumeur ou à l'exposition professionnelle, mais le niveau de preuve est modeste (54). Lorsque la neutrophilie et l'éosinophilie co-existent, il s'agirait du phénotype d'asthme le plus sévère (54). Ainsi, le phénotype allergique de l'asthme ne semble pas binaire, mais correspondrait à un gradient plus ou moins défini en fonction de mesures biologiques.

2.1.3 Épidémiologie de l'asthme

En termes de prévalence, plus de 260 millions de personnes seraient atteintes d'asthme dans le monde (1,4,5). Toutefois, la prévalence de l'asthme dans le monde montre une forte variabilité géographique, de 11% aux États-Unis à 1% au Népal (2019 ; outil de visualisation *Global Burden Of Diseases* (GBD 2019 : (4)). Avec ces mêmes outils, la prévalence de l'asthme est estimée à 7,4% en France en 2019. Ainsi l'asthme aurait une prévalence plus élevée dans les pays à hauts revenus que dans ceux à bas revenus. Cette différence est observée chez les populations de migrants (18,67) : la première génération de migrants (de pays à bas revenus vs pays à hauts revenus) a un risque d'asthme proche du pays de départ tandis que la deuxième génération a un risque plus proche de celui des résidents du pays d'arrivée. Par ailleurs, dans les pays à moyens ou bas revenus, le degré d'urbanisation, évalué soit en matière

d'infrastructures, de niveau socioéconomique, de densité de population ou de mode de vie (activité agricole par exemple), a été associé à un risque plus élevé d'asthme et d'hospitalisation pour asthme (67,68). Ces observations suggèrent un rôle de l'environnement et du mode de vie dans l'asthme.

En France, environ 4 millions de personnes avaient un asthme actuel en 2006 (17). En 2003, la prévalence de l'asthme actuel était de près de 9 % chez l'enfant (sifflements dans l'année écoulée chez un enfant ayant déjà eu une crise d'asthme ou un traitement pour asthme dans l'année écoulée), et de 6 % chez l'adulte (crise d'asthme dans l'année écoulée ou traitement actuel pour asthme) (17). Il a été observé une tendance à l'augmentation entre 2005 et 2012 de la prévalence cumulée de l'asthme actuel chez l'enfant (6). Chez l'adulte, la prévalence a baissé jusque dans les années 2000 puis semble maintenant stable (4). La variation de la prévalence en fonction de l'âge se reflète directement sur les taux bruts d'hospitalisation (69) : en 2015, il est de 9,5 pour 10 000 pour l'ensemble de la population, mais deux tiers des hospitalisations concernaient des enfants de moins de 15 ans, avec les garçons ayant un taux brut double de celui des filles (41,8 contre 24,0 pour 10 000). Le taux d'hospitalisation a évolué de manière différente chez les adultes, qui semble avoir atteint un plateau depuis le milieu des années 2000 (3 pour 10 000 pour les hommes, 5 pour 10 000 pour les femmes), comparés aux enfants, dont les taux semblent suivre une évolution semblable à la prévalence : passant, respectivement pour les garçons et les filles, de 30 vs 18 à 43 vs 25 pour 10 000. Concernant la mortalité (69), le taux brut en 2015 était similaire entre les deux sexes chez les moins de 15 ans (0,1 pour 100 000), mais plus important chez les femmes que les hommes âgés (65-84 ans : 3,5 contre 2,2 pour 100 000 respectivement). Entre 2000 et 2015, la mortalité pour cause d'asthme a été divisée par 3, tous âges confondus. L'ensemble de ces données suggère une amélioration de la prise en charge conjointe à une stagnation de la prévalence. De plus, les différences observables de la prévalence et des taux d'hospitalisation en fonction de l'âge suggèrent une variabilité temporelle de l'expression de l'asthme, ou l'existence de périodes critiques dans le développement de l'asthme. La prise en compte de la dimension temporelle de l'asthme est un élément clé dans son évaluation en épidémiologie.

2.1.4 Définitions de l'asthme en épidémiologie

L'un des principaux outils dans les enquêtes épidémiologiques est l'autoquestionnaire qui permet de recueillir des informations sur de larges populations. Cependant, l'hétérogénéité phénotypique de l'asthme, sa variabilité dans le temps ainsi que ses dimensions multiples (contrôle, sévérité...) rendent complexe la définition et la standardisation des méthodes d'évaluation. Ainsi, des scientifiques ont suggéré que la définition à prendre en compte devrait être choisie en fonction de l'objectif de l'étude (70). Dans le cas d'études étiologiques, une définition de la maladie basée sur la spécificité serait plus déterminante dans l'analyse des facteurs de risque (70). Pour des études de prévalence, une définition standardisée est à privilégier aux définitions éventuellement plus sensibles et spécifiques dans la population considérée, afin de favoriser la comparaison entre les études et caractériser ainsi plus précisément la variabilité géographique de la prévalence de l'asthme (70). Des efforts de standardisation des questionnaires sont apparus dès les années 1960 en Europe (71) et de grandes cohortes internationales de suivi de la prévalence utilisant des définitions standardisées dans les années 1990 ont été mises en place chez l'adulte avec l'*European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS (72)) et chez l'enfant et l'adolescent avec l'*International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC (73)). Les études ISAAC et ECRHS ont chacune été répétées dans le temps en trois phases (I, II, III), permettant pour la première fois l'étude de l'évolution de la prévalence de l'asthme à l'international (8,74,75). L'évaluation de l'asthme de l'adulte par le questionnaire ECRHS a été validée grâce à des études de comparaison de la prévalence avec d'autres cohortes nationales ou internationales, pouvant intégrer une dimension temporelle grâce aux différentes phases de l'étude ECRHS.

Le questionnaire ECRHS a fait l'objet d'études de validation contemporaines à l'étude. En 1997, une étude a comparé la prévalence de l'asthme évaluée par le questionnaire ECRHS chez des adultes appariés sur l'âge (20-22 ans ; n=946) entre deux études indépendantes néo-zélandaises, l'une longitudinale et l'autre transversale (76). Un total de 6 questions portant sur l'asthme sur les 12 derniers mois ont été considérées : sifflements dans la poitrine, réveil avec sensation de gêne respiratoire, réveil par crise d'essoufflement, réveil par toux, crise d'asthme et traitement pour asthme (76). De plus, l'asthme actuel a été défini comme au moins une réponse positive aux questions suivantes portant sur les 12 derniers mois : réveil par étouffement, crise d'asthme et traitement pour asthme (76). La prévalence estimée de l'asthme

actuel de l'adulte était similaire entre l'étude longitudinale et l'étude transversale, de l'ordre de 15% et 17% (76). Cette similarité est observée pour chacune des 6 questions prises indépendamment provenant du questionnaire ECRHS et en suggère la validité, au moins dans la comparaison de la prévalence entre deux populations (76). En 1998, une étude italienne a comparé le questionnaire ECRHS à l'évaluation clinique de l'asthme de l'adulte par 3 spécialistes différents (pneumologues ou allergologues), la fonction respiratoire, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (tests cutanés) chez 811 participants de l'étude ECRHS (77). L'asthme vie était la question unique maximisant la somme de la sensibilité et de la spécificité (67,6% et 97,5% respectivement) tandis que l'asthme actuel (évalué par une crise d'asthme et/ou la prise de traitement pour l'asthme sur les 12 derniers mois) était moins sensible, mais très spécifique (37,1% et 99,7% respectivement) (77). D'autre part, cette étude a observé qu'en dessous d'une spécificité de 95% le nombre de faux positifs fait augmenter drastiquement les estimations de la prévalence (77). La grande spécificité de certaines définitions de l'asthme, comme l'asthme actuel, issues du questionnaire ECRHS suggère que son utilisation est aussi adaptée dans les études étiologiques de l'asthme. Les études ISAAC et ECRHS ont des pays et centres d'investigation en commun, permettant de comparer les prévalences de l'asthme évaluées par leurs questionnaires respectifs au sein de chaque pays ou à l'international (74). Ainsi, une étude a observé que 74 % de la variation de la prévalence de l'asthme vie observée dans l'étude ECRHS II (13 032 adultes âgés de 20 à 44 ans) au sein d'un pays était expliquée par la prévalence de l'asthme vie évalué par l'étude ISAAC I (182 032 adolescents âgés de 13 à 14 ans) (74). En plus de l'asthme vie, un bon accord a été observé entre certaines questions communes à ECRHS et ISAAC, comme les sifflements dans les 12 derniers mois ou le rhume des foies, soutenant la validité de ces deux études (74). L'étude du suivi de la prévalence de l'asthme au niveau international à l'aide du questionnaire ECRHS s'est poursuivie avec la mise en place dans le milieu des années 2000 du *Global Allergy and Asthma European Network* (GA2LEN (78)). Des définitions standardisées et validées de l'asthme chez l'adulte sont donc disponibles depuis au moins une vingtaine d'années. La recherche s'oriente vers la caractérisation de l'asthme (par exemple ses phénotypes, son contrôle ou sa sévérité) pour son étude étiologique (79,80), ou chez des populations dans lesquelles l'asthme est moins bien défini comme chez les jeunes enfants.

Aujourd'hui, deux définitions de l'asthme de l'adulte sont fréquentes dans les études

de l'étiologie de l'asthme, issues des études de validation : (1) l'asthme au cours de la vie ou asthme vie : « Avez-vous déjà eu de l'asthme » ou « Avez-vous déjà eu des crises d'asthme ? » ; (2) l'asthme diagnostiqué par un médecin « Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous aviez de l'asthme ? » ou « Ce diagnostic a-t-il été confirmé par un médecin ? ». Des questions supplémentaires faisant référence à des symptômes de l'asthme sans citer directement la maladie comme « Avez-vous déjà eu des crises d'étouffement au repos avec des sifflements dans la poitrine ? » peuvent aussi être utilisées pour évaluer l'asthme, en permettant notamment d'identifier l'asthme non diagnostiqué (81,82).

L'expression de l'asthme ayant une variabilité temporelle importante, ces questions peuvent être complétées à l'aide de questions sur la présence des symptômes respiratoires sur différentes fenêtres de temps (12 derniers mois, 4 dernières semaines, dernière semaine). Dans le cadre des études épidémiologiques, la notion d'asthme actuel fait ainsi référence à la déclaration au cours des 12 derniers mois d'une crise d'asthme, de l'utilisation de médicaments pour l'asthme ou d'un ou plusieurs symptômes respiratoires. La construction d'un score de symptômes d'asthme a été proposée au sein d'ECRHS à partir de 5 questions portant sur les symptômes typiques d'asthme sur les 12 derniers mois (83). La somme des réponses positives à ces questions permet d'obtenir un score allant de 0 à 5 (tableau 2).

Tableau 2 : Questions permettant d'établir le score de symptômes d'asthme (83,84)

Symptômes ressentis	Scoring
Avez-vous eu des sifflements dans la poitrine, à un moment quelconque dans les 12 derniers mois ? ET Étiez-vous essoufflée, même légèrement, quand vous aviez ces sifflements ?	Oui : +1 Non : 0
Vous êtes-vous réveillée avec une sensation de gêne respiratoire, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ?	Oui : +1 Non : 0
Avez-vous eu une crise d'essoufflement au repos, pendant la journée, à un moment quelconque dans les 12 derniers mois ?	Oui : +1 Non : 0
Avez-vous eu une crise d'essoufflement après un effort intense, à un moment quelconque dans les 12 derniers mois ?	Oui : +1 Non : 0
Avez-vous été réveillé par une crise d'essoufflement à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ?	Oui : +1 Non : 0
Intervalle de score possible	[0-5]

Le score de symptômes d'asthme a montré une association positive significative avec : les crises d'asthme, l'utilisation de médicaments pour l'asthme sur les 12 derniers mois évalués par questionnaire ainsi que l'incidence de l'asthme et l'hyperréactivité bronchique. Cependant, le score semble peu associé aux mesures de la fonction ventilatoire (83). Le score de symptômes d'asthme présente plusieurs avantages, il permet : 1) dans les études transversales, d'évaluer plus précisément l'asthme, sur une échelle semi-quantitative et non pas binaire, et ainsi d'augmenter la puissance statistique des études sur les facteurs de risque de l'asthme et 2) dans les études longitudinales, de caractériser la rémission/progression de l'asthme en fonction de l'évolution du score dans le temps (20,83).

Dans le cadre du suivi clinique de l'asthme et de sa prise en charge, des scores existent pour évaluer le contrôle de la maladie, notamment l'*Asthma Control Test* (ACT ; (85)) et l'*Asthma Control Questionnaire* (ACQ ; (86)) qui sont parmi les plus utilisés (87). Ces deux scores évaluent le contrôle de l'asthme à l'aide de l'expression des symptômes sur la dernière semaine pour l'ACQ et les 4 dernières semaines pour l'ACT. L'ACQ inclut dans son score un test de la fonction ventilatoire : le Volume Expiratoire Maximal en une Seconde (VEMS), tandis que l'ACT ne comporte pas de mesure de la fonction ventilatoire, ce qui est en cohérence avec les dernières recommandations GINA (14). L'ACT présente l'avantage d'avoir une version adaptée à l'évaluation de l'asthme chez l'enfant. Ces scores cliniques sont des outils déjà utilisés dans les services de pneumologie et doivent être répétés pour l'étude au long cours de l'asthme. L'ACT a été validé en clinique comme en épidémiologie (85,87,88). En pratique clinique, les mesures objectives de fonction ventilatoire (VEMS, test d'hyperréactivité bronchique) et de sensibilisation allergique (mesure de l'immunoglobuline E (IgE), tests cutanés) sont utilisées dans le diagnostic de l'asthme ou sa caractérisation, mais sont peu disponibles dans les larges études épidémiologiques généralistes.

Au-delà des questionnaires, l'asthme peut être évalué sur la base des données médico-administratives. Le recours aux bases de données médico-administratives se régularise avec l'accès aux historiques de dispensations de médicaments ou d'hospitalisations qui sont récoltés de manière systématique sur de longues périodes (79,89,90). En France, le Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) référence des données hospitalières provenant du Programme de Médicalisation du Système d'Information (PMSI) ainsi que des données de 16 caisses d'assurance maladie (fonction publique, entrepreneurs,

agriculture...). Des équivalents existent à l'international, cependant chaque pays possède ses spécificités (39). L'utilisation des remboursements de médicaments spécifiques à l'asthme est déjà décrite dans la littérature pour définir ou améliorer la caractérisation de l'asthme (65,79,89,91–93).

Les méthodes présentées précédemment permettent l'évaluation de l'asthme, l'activité de la maladie ou de son contrôle et donc son étude au long cours dans les populations. Ces différentes définitions de l'asthme et questions ont chacune une spécificité et sensibilité propre dans l'évaluation de l'asthme, et ces différences sont à prendre en compte lors de l'interprétation des résultats (19). Bien que les questionnaires en eux-mêmes soient standardisés, les définitions de l'asthme (c'est-à-dire les questions utilisées) restent diverses dans la littérature, notamment chez l'enfant (92,94–97). Une étude a comparé les définitions de l'asthme, dans plusieurs tranches d'âges, utilisées dans 117 publications entre 2010 et 2013 et a utilisé ces définitions pour estimer la prévalence de l'asthme dans deux cohortes en population générale : une américaine (n=10 000, 46% <18 ans) et une portugaise (n=6003, 12% <18 ans) (95). Parmi les publications retenues, un quart concernait les adultes, la moitié les enfants et/ou adolescents et le quart restant des personnes âgées ou tous les âges (95). Un total de 59 définitions différentes a été recensé, l'asthme actuel représentant près de 29 définitions, l'asthme diagnostiqué 12 (9 asthmes vie et 3 asthmes actuels) et l'asthme vie 8. Selon la définition de l'asthme actuel utilisée (parmi les 29 identifiées – définitions chez l'enfant et l'adulte incluses), la prévalence de l'asthme était estimée de 5,3% à 39,5% dans la population portugaise (13 définitions applicables) et de 1,1 à 17,2% dans la population américaine (7 définitions applicables) (95). Chez les enfants ou les adolescents, même lorsque les études utilisaient le même questionnaire ISAAC (n=18), 8 définitions différentes de l'asthme actuel étaient proposées, et conduisaient à d'importantes variations de la prévalence de l'asthme (de 9,0% à 20,5%).

Le choix de la méthode d'évaluation utilisée (par exemple le questionnaire ou les bases de données médico-administratives) influencerait l'étude étiologique. Dans une étude danoise (92), l'accord entre trois méthodes de définition de la prévalence de l'asthme chez le jeune enfant au cours des 7 premières années de vie a été estimé : un questionnaire (asthme vie ou actuel), les données de remboursement de médicaments et les codes de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) attribuées lors des hospitalisations. Les prévalences

d'asthme observées variaient selon la méthode utilisée (de 6,6% d'après les données hospitalières à 32,2% d'après les données de remboursement). Les accords observés entre les trois méthodes d'évaluation de l'asthme actuel étaient moyens : l'accord le plus fort était observé entre le questionnaire et la base de données de remboursement (coefficient kappa $\kappa = 0,35$), suivi de l'accord entre le questionnaire et le registre d'hospitalisation ($\kappa = 0,29$) et l'accord le plus faible était entre la base de données de remboursement et le registre hospitalier ($\kappa = 0,21$). Les auteurs suggèrent que le questionnaire, les données de remboursement et les données hospitalières évalueraient différents phénotypes d'asthme.

La définition de l'asthme à prendre en compte dans une étude est donc une décision basée sur un compromis entre la comparabilité à d'autres études (définitions standardisées), l'objectif général (étude étiologique, évaluation de la prévalence) et la caractérisation de phénotypes spécifiques d'asthme (par exemple le contrôle ou la sévérité). L'absence d'une définition universelle de l'asthme reflète l'hétérogénéité phénotypique de la maladie.

2.1.5 Étiologie de l'asthme

La notion de facteurs de risque de l'asthme peut faire référence à différentes dimensions de la maladie. Ces dimensions sont : son statut (prévalence), son apparition (incidence de l'asthme), son activité (crises et symptômes dans les 12 derniers mois ; contrôle de l'asthme) ou sa sévérité (traitement nécessaire pour atteindre un niveau de contrôle optimal). Les facteurs de risque peuvent être différents pour l'incidence et l'expression de la maladie. L'asthme est une maladie multifactorielle complexe, qui résulte d'une interrelation entre des facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux (19,98–100). La grande diversité de ces facteurs de risque (tableau 3), ainsi que l'hétérogénéité de la maladie, rendent difficile la compréhension de l'étiologie de l'asthme.

L'âge et le sexe sont des facteurs de risque connus de l'asthme et interagissent (101) : l'asthme chez l'enfant se déclare plus fréquemment chez le garçon, et l'asthme de l'adulte ou de l'adolescent chez la femme (14). L'âge et le sexe sont en lien avec un troisième facteur de risque : le statut allergique. Chez l'enfant, la sensibilisation allergique est associée au développement (102,103) et à la persistance (104) de l'asthme. Chez l'adulte, bien que la sensibilisation allergique ait été décrite comme facteur de risque de développement de l'asthme chez l'adulte (105–107), l'asthme est le plus souvent non allergique (80,108) : deux

tiers des asthmes déclarés à l'âge adulte n'étaient pas allergiques (défini par IgE sanguins ou tests cutanés) et la fraction attribuable à l'allergie était de 12% pour l'asthme déclaré à l'âge adulte (109). Dans une étude récente sur près de 4000 participants en Europe du Nord (110), l'âge moyen du diagnostic de l'asthme chez les participants (entre 20 et 69 ans à l'inclusion) ayant une rhinite allergique était de 19 ans et ceux sans rhinite allergique de 35 ans. L'asthme allergique et non allergique semblent donc être des phénotypes bien distincts, et présentent des facteurs de risque différents.

Tableau 3 : Principaux facteurs de risque de l'asthme

Dimension de l'asthme	Enfants		Adultes	
	Symptômes ^a	Incidence	Symptômes ^a	Incidence
Facteurs de risques individuels				
Sexe		++		++
Régime alimentaire ^b pro-oxydant		+	++	-
Sensibilisation allergique	++	++	++	+
Obésité		++		++
Tabagisme actif			++	++
Tabagisme passif	++	++	++	+
Infections virales	++	++		+
Air intérieur				
Polluants liés à la combustion	++	+	++	
Aéroallergènes ^c	++	++	++	+
Expositions professionnelles			++	++
Air extérieur				
Pollution atmosphérique	++	++	+	+
Pollens	++		++	
Exposition maternelle				
Antibiothérapie	-			
Obésité		++		
Pollution atmosphérique	+	+		
Tabagisme passif	+	+		
Facteurs protecteurs				
Allaitement maternel		-		
Vitamine D		-		
Régime alimentaire (fruits/fibres)		+		
Éviction des allergènes	+		-	
Exposition précoce diversité microbienne ^d	+	++		+

^a : Symptômes : symptômes respiratoires, contrôle de l'asthme, crises, ^b : Régime alimentaire : « occidental » riche en sucres, pauvre en fibre, ^c : Aéroallergènes : acariens, animaux domestiques, moisissures, pollens, ^d : vie à la ferme, grande fratrie, animaux domestiques, garderie en crèche, Niveaux de preuves : ++ : établi ; + : présomption ; - : faible
Revue de la littérature utilisées : (13,14,18–21,99) et thèses de M.Sanchez et O.Dumas

Le rôle de la génétique dans le développement de la sensibilisation allergique et des maladies atopiques, dont l'asthme, a été démontré chez l'enfant (111,112). L'étude des déterminants génétiques de l'asthme participe à la compréhension de ses phénotypes. Par exemple : une étude (113) portant sur 9433 participants dont l'asthme s'est déclaré avant 12 ans, 21 564 participants dont l'asthme s'est déclaré entre 26 et 65 ans et 318 237 témoins, un nombre significatif de *loci* étaient associés avec l'apparition de l'asthme chez l'enfant et l'adulte. Cependant, alors que 23 *loci* étaient spécifiquement associés à un risque plus élevé d'asthme chez l'enfant, seulement 1 *locus* était spécifiquement associé à l'asthme de l'adulte et 37 étaient partagés, pour un total de 61 *loci*. Certains gènes mis en jeu dans l'asthme débutant dans l'enfance ou à l'âge adulte sont donc communs, mais d'autres sont plus spécifiques : les gènes intervenant dans le développement des allergies et de la dysfonction des barrières épithéliales pour l'asthme de l'enfant et des gènes plus spécifiques au tissu pulmonaire pour l'asthme de l'adulte. Par ailleurs, l'héritabilité (la part attribuée à la génétique) de l'asthme était trois fois supérieure pour les asthmes débutant durant l'enfance (0%-33%) par rapport aux asthmes débutant à l'âge adulte (0%-10%) (113), suggérant donc que la composante génétique est plus importante quand l'asthme débute dans l'enfance (113,114). D'autres études montrent l'existence d'interactions entre des gènes et l'environnement, avec notamment l'exposition environnementale au tabac et les infections virales dans l'enfance pour l'asthme de l'enfant ou l'exposition professionnelle aux irritants pour l'asthme déclaré à l'âge adulte (115,116). Au-delà de la génétique, l'épigénétique est suspectée de jouer un rôle dans le développement de l'asthme. Des modifications épigénétiques c'est-à-dire des modifications de l'expression de gènes ne passant pas par la modification la séquence d'ADN (méthylation de l'ADN par exemple) ont été associées à l'asthme (114,117). Ces modifications peuvent avoir lieu à des périodes clés de développement (*in utero*, enfance ou adolescence), possiblement en lien avec des expositions environnementales (118) et, si présentes dans les cellules germinales devenir potentiellement héréditaires pour la descendance (114,118,119). Les études génétiques et épigénétiques présentent l'opportunité d'une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'asthme dans son ensemble, et possiblement en améliorer le traitement ou le pronostic (120,121).

Les facteurs de risques environnementaux et comportementaux ont un rôle important dans l'asthme, chez l'enfant et l'adulte (122–124). La consommation de tabac, la sédentarité ou

encore le régime alimentaire, par exemple, seraient des facteurs de risques de développement de l'asthme (125) ou de son exacerbation (126,127). Le tabagisme actif n'a pas encore un rôle clair dans le développement de l'asthme de l'adulte (19), bien que ce lien soit avéré pour le tabagisme passif chez l'enfant (99). L'obésité est un facteur de risque documenté dans l'asthme de l'enfant et de l'adulte. L'obésité serait un facteur de risque d'incidence de l'asthme et de mauvais contrôle de la maladie chez l'enfant et chez l'adulte (54,128). Lorsque l'asthme survient à l'âge adulte, l'obésité serait associée à un phénotype d'asthme plus sévère (20,54,98,99,129). Cette observation a conduit à l'étude des habitudes alimentaires, de l'activité physique et de leurs associations avec l'asthme (20). Une typologie alimentaire saine, riche en aliments comme les fruits, les légumes ou le poisson, a été observée comme diminuant le risque d'asthme (99). Chez l'adulte, des études récentes ont rapporté que la consommation de charcuterie pourrait avoir un effet délétère sur l'asthme (99). L'activité physique étant un facteur déclenchant des crises d'asthme, les personnes atteintes d'asthme peuvent mettre en place des stratégies d'évitement, ce qui complexifie sa prise en compte dans les études transversales (99). Néanmoins, l'effet de l'obésité sur l'asthme serait indépendant de l'activité physique (129).

Certains facteurs de risques environnementaux de l'asthme ne sont pas modifiables à l'échelle individuelle. La pollution de l'air, les orages, les tempêtes de sable et la présence de pollens sont par exemple associés à un risque plus élevé d'asthme ou de symptômes d'asthme (18,21,130). Ces derniers ont la particularité d'être modifiés par le réchauffement climatique (18). D'autres facteurs de risques environnementaux, plus ou moins modifiables, existent en air intérieur (21). L'exposition aux moisissures et à l'humidité dans l'air intérieur est associée au développement de l'asthme chez l'enfant, bien que les causes exactes ne soient pas identifiées (12,21). L'utilisation de bois pour le chauffage et la cuisine est associée avec une augmentation du risque d'asthme chez l'enfant et l'adulte (21). Pour mieux comprendre les mécanismes mis en jeu dans les effets des expositions environnementales sur l'asthme, l'étude des interactions entre des facteurs environnementaux et génétiques de l'asthme représente une approche possible (115,123). Par exemple, le rôle de la dysfonction de la barrière épithéliale pulmonaire dans le développement de l'asthme dépendrait à la fois de facteurs génétiques et environnementaux, qui agiraient en interaction sur la perméabilité de l'épithélium (131). Le concept d'exposome a été proposé en 2005 par Wild (132) et comprend « la totalité des expositions environnementales humaines depuis la conception, en complément du génome ».

Derrière le concept de l'exposome, l'idée est d'intégrer un maximum d'expositions environnementales dans l'étude de leurs effets sur la santé, à l'image des études pangénomiques qui incluent l'ensemble du génome. Cependant, à l'heure actuelle, ce que constitue l'ensemble des expositions environnementales (ou le moyen de l'évaluer) n'est pas défini. De plus, les approches statistiques pour évaluer les associations exposome-santé doivent tenir compte de problématiques qui sont pour certaines communes avec les études génomiques (multiplication des tests,) ou plus spécifiques comme la corrélation importante entre les variables d'exposition au sein de différentes familles d'expositions (pollution de l'air, environnement urbain, biomarqueurs d'exposition aux perturbateurs endocriniens...) et les effets mélanges (les effets synergiques, additionnels ou antagonistes sur la santé humaine liés à la présence de plusieurs substances en mélange dans l'environnement)(132). Malgré des études de simulation qui ont permis de comparer les performances de différentes approches statistiques dans le contexte des études exposome-santé (133,134), il n'existe à ce jour aucun consensus sur la méthode statistique la plus appropriée et les études d'associations exposome-santé respiratoires restent à ce jour limitées à quelques études (132), dont une en France (135). L'exposome représente ainsi une piste de recherche dans l'étude de multiples facteurs sur la santé respiratoire, et plus particulièrement dans la prise en compte des effets mélange.

Les preuves d'efficacité de la réduction des facteurs de risques en tant que cibles de mesures de prévention primaire individuelles restent à ce jour limitées (13). Toutefois, ces études interventionnelles partagent certaines limites : elles concernent de faibles effectifs et sont souvent limitées aux effets à court terme sur la santé respiratoire (13). De plus, ces études ont souvent ciblé un seul facteur d'exposition, une approche a priori restrictive dans le cadre de pathologies aussi complexes et multifactorielles comme l'asthme (13). Les mesures de prévention les plus efficaces consisteraient ainsi en des interventions de santé publique afin de prévenir les facteurs de risques d'asthme au niveau de la population (13). L'identification des facteurs de risque de développement de l'asthme semble donc une voie importante de recherche afin de pouvoir assurer la prévention primaire de la maladie. La prévention secondaire, dont des exemples figurent dans les recommandations GINA (14), semble avoir une efficacité dans la prise en charge de l'asthme chez l'enfant pour les allergènes de l'air intérieur et l'exposition au tabac passif (136,137), mais la littérature existante ne permet pas de conclure chez l'adulte (137). L'étude des facteurs de risque connus et l'identification de

nouveaux facteurs restent donc essentielles pour une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'asthme. Une source d'exposition à de multiples agents en air intérieur sont les produits d'entretien. Divers dans leurs formes et leurs compositions, leur association avec l'asthme est bien connue dans le cadre professionnel (138,139), mais moins en population générale (98,99). Toutefois, si les études épidémiologiques ont permis de mettre en évidence ce facteur de risque, les composés spécifiques en cause et les mécanismes sous-jacents ne sont pas élucidés.

2.2 Les produits d'entretien et l'asthme : de la maladie professionnelle au facteur de risque domestique

2.2.1 Définition et utilisation

L'utilisation de produits de nettoyage a connu une croissance considérable sur le dernier siècle, et ces produits sont de consommation courante (140) et accessibles à tous sous diverses formes. D'après une enquête du Centre de Recherche pour l'Étude et l'Observation des Conditions de Vie (CREDOC) sur 1015 participants représentatifs de la population française de plus de 18 ans, près de 80% utilisent un nettoyeur pour le sol « presque toutes les semaines » et 50% « presque tous les jours » ou « tous les jours » (141). Une autre enquête au niveau européen (142) a réalisé plus de 4000 questionnaires en ligne auprès de participants représentatifs en matière d'âge et de sexe pour chacun des 10 pays inclus. Les participants devaient être âgés de 18 ans ou plus, être en général la personne en charge ou en partage des tâches ménagères du foyer et avoir utilisé un produit ménager dans les 6 derniers mois. Entre 70 et 80% des 487 participants français avaient déclaré avoir utilisé au moins une fois dans les 6 derniers mois les catégories de produits nettoyants suivants : « universel », « sol », « cuisine », « vitre » et « parfum ». Ces résultats sont similaires à ceux de l'ensemble des pays européens et les seules différences notables entre la population française et l'ensemble de la population d'enquête sont respectivement une moindre utilisation de produits pour la salle de bain (66% vs 77%) et la cuisine (68% vs 77%), mais une plus grande utilisation de produits pour l'entretien des sols (74% vs 65%) et de rafraîchisseurs d'air (35% vs 26%). Les produits d'entretien semblent peu perçus par la population française comme représentant un risque pour la santé : les trois quarts de la population (141) considèrent que les produits d'entretien n'ont aucune incidence ou une incidence minimale sur la santé. De plus, près de 80% des personnes interrogées (141) n'ont jamais recherché d'information sur les risques en matière de santé liés à l'usage des produits nettoyants ménagers. Cette non-perception du risque se reflète par l'ordre des critères de choix les plus importants lors de l'achat (142) : le prix (80%) et l'efficacité (69%) sont bien plus pris en compte que la sécurité (9%). De même, lors de l'emploi des produits ménagers, seulement 18% des Français déclarent porter des gants systématiquement même si 62% des participants déclarent aérer systématiquement (142). Les produits d'entretien, bien qu'ils soient constitués de mélanges chimiques complexes, sont devenus des biens de consommation courante, avec une image positive. En effet, d'après une

enquête européenne de l'association des industriels de la détergence (143), 70% des participants sont « d'accord » ou « complètement d'accord » avec le fait que les industriels du nettoyage et de l'hygiène protègent leur santé. Cependant, seulement 53% des personnes interrogées considèrent les détergents comme sûrs pour leur utilisateur. La population générale semble avoir à cœur l'hygiène de leur intérieur et la considère comme importante pour leur santé. Toutefois, cela semble tempéré par un questionnement sur les effets des produits d'entretien en eux-mêmes sur leur santé : peut-être dû à un traitement médiatique récent (144).

Ces produits peuvent être utilisés à la fois dans le cadre professionnel et dans le cadre domestique, et concernent donc de nombreuses personnes dans le monde, en particulier les femmes qui en sont encore actuellement les principales utilisatrices (62,145). Si la différence de temps consacré au ménage en France entre les femmes et les hommes tend à baisser, ce temps reste significativement plus élevé chez les femmes : 51 minutes par jour en moyenne sont consacrées au ménage pour les femmes contre 15 minutes pour les hommes en 2010, soit un écart de 36 minutes (cet écart était de 48 minutes en 1999)(146).

2.2.2 Les produits d'entretien en tant que cause d'asthme professionnel

L'impact de l'exposition aux agents chimiques d'entretien de surface sur la santé respiratoire est aujourd'hui bien documenté dans le cas des expositions professionnelles, chroniques ou aiguës (147–149). La majorité des études s'intéressant au lien entre expositions aux produits de nettoyage et de désinfection et l'asthme professionnel concernent deux populations : les infirmières ou agents hospitaliers, réalisant des tâches de nettoyage ou de désinfection d'instruments médicaux ou de surface, et le personnel d'entretien des sols et des surfaces, tant pour les particuliers que les entreprises (98,138,149,150). À l'hôpital, les tâches de désinfection sont quotidiennes et nécessitent l'emploi de biocides. Leur utilisation a été associée à une augmentation du risque d'asthme actuel, d'asthme incident ou de score de symptômes élevé. Les preuves ont été jugées suffisantes pour certains biocides pour justifier leur inscription dans le tableau 66 du régime général français des substances reconnues comme pouvant être à l'origine d'asthme professionnel (Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), points 26 à 30 (151)). Ces substances incluent le glutaraldéhyde, l'oxyde d'éthylène, la chlorhexidine, l'hexachlorophène, le benzisothiazoline-3-one et ses dérivés, les ammoniums quaternaires (dont benzalkonium et dérivés), la chloramine T, les sulfonates et les

composés organomercuriels. Concernant les professionnels de l'entretien de manière plus générale, seul le point 29 du tableau 66 du régime général semble y faire référence « Fabrication et utilisation de détergents notamment l'isononanoyle oxybenzène sulfonate de sodium ». Les détergents représentent donc une catégorie très large de substances. Le point 34 du tableau 66 reconnaît une association entre une exposition aux chloramines, des dérivés chlorés issus de l'utilisation du chlore dans les eaux de piscine pour en assurer la désinfection, et l'asthme professionnel chez le personnel exposé. Or, des dérivés chlorés similaires peuvent être mesurés dans l'air suite à la réalisation de tâches de nettoyage à l'aide d'eau de javel(152). Dans le tableau 45 du régime agricole (153), tous les produits utilisés de manière habituelle sont reconnus comme de potentiels asthmogènes professionnels. Ainsi, les produits spécifiques en cause dans la santé respiratoire sont peu connus. Certaines études ont déjà mis en évidence un lien entre l'utilisation de sprays au travail (23,138,154,155) ou à domicile (28,145,156–159) ou de manière plus générale, les produits d'entretien (156), en particulier l'eau de javel (62,160,161) et le statut asthmatique.

Deux types de mécanismes physiopathologiques sont classiquement décrits dans l'asthme professionnel: immunodépendant - induit par des sensibilisants, avec la présence d'un temps de latence - et non immunodépendant - induit par une exposition forte à des irritants, sans temps de latence et de mécanisme mal connu (25). Des études épidémiologiques récentes ont suggéré aussi le rôle délétère d'une exposition chronique faible à modérée à des irritants dans l'asthme (25,161). Les mécanismes d'action des produits d'entretien pourraient être à la fois liés à un effet des allergènes (effet sensibilisant de parfums par exemple) et à des irritants, mais ne sont pas bien connus (24,98,147,162,163). Cependant, certains auteurs suggèrent que le mécanisme le plus important repose sur le rôle irritant de ces produits (24,147,156,164). Si le rôle des irritants lors d'expositions aiguës ou des sensibilisants de haut poids moléculaire et de bas poids moléculaire lors d'expositions chroniques ont été très bien documentés dans le cadre des expositions professionnelles (25,147), l'asthme pourrait être induit aussi par des agents chimiques de bas poids moléculaire aux propriétés irritantes et qui agiraient lors d'une exposition chronique à des niveaux modérés ou bas. La plupart des agents chimiques présents dans les produits d'entretien seraient des molécules de bas poids moléculaire et des irritants dont l'action passerait par la formation d'agents pro-oxydants au niveau de l'épithélium de la muqueuse respiratoire (116). D'autres mécanismes sont possibles (25) et la durée et l'intensité

des expositions devraient être prises en compte.

Les excès de risque d'asthme au travail retrouvés dans les populations utilisant des produits de nettoyage et de désinfection ont permis de s'interroger sur l'existence d'un risque au sein de la population générale pour un usage domestique(98).

2.2.3 Les PMD : un facteur de risque en population générale

Seulement six études sont disponibles sur les effets des produits d'entretien utilisés à domicile sur la santé respiratoire de l'adulte, dont deux portent sur l'incidence de l'asthme et deux portent sur le contrôle de l'asthme (tableau 4). La majorité des études sur l'exposition domestique des adultes aux produits d'entretien ont rapporté des associations significatives principalement entre l'utilisation habituelle de sprays et l'asthme. Il a ainsi été mis en évidence une association entre l'utilisation hebdomadaire de sprays à domicile et l'asthme incident (OR = 1,5 ; IC 95% : [1,1-2,0]) (28) au sein de la cohorte européenne ECRHS. L'utilisation hebdomadaire de sprays était associée à un risque plus élevé d'asthme actuel chez les femmes sans aide-ménagère (OR = 1,9 ; IC 95% : [1,0-3,3]) et celles sans aide-ménagère et non traitées par CSI dans la cohorte E3N (OR = 3,1 ; IC 95% : [1,6-6,2]) lors d'une étude pilote dans la cohorte E3N (157). Dans la cohorte EGEA, l'utilisation d'un seul type de spray de manière hebdomadaire n'était pas associée de manière statistiquement significative à un risque plus important d'asthme actuel (OR = 0,9 ; IC 95% : [0,4-1,0]), contrairement à l'utilisation d'au moins deux types de sprays (OR = 1,7 ; IC 95% : [1,1-2,6]). L'utilisation hebdomadaire d'au moins deux types de sprays était aussi associée avec un risque plus important de symptômes de l'asthme dans la cohorte EGEA (OR = 2,7 ; IC 95% : [1,5-4,0]) et au mauvais contrôle de l'asthme (145). Dans l'étude ISAAC, il a été observé une association non significative entre un haut score d'utilisation de sprays et l'asthme incident (OR = 2,8 ; IC 95% : [0,8-9,2])(165). Dans cette même étude, il a aussi été observé qu'un haut score d'utilisation de désinfectant était associé avec un asthme incident (OR = 2,8 ; IC 95% : [1,1-6,8]). Une étude dans ECRHS n'a pas trouvé d'association significative entre l'utilisation d'eau de javel et l'asthme incident, mais a observé une diminution du risque de sensibilisation atopique chez les utilisateurs d'eau de javel avec une fréquence de 1 à 3 jours par semaine (OR = 0,8 IC 95% [0,6-1,0]) ou de 4 à 7 jours par semaine (OR = 0,6 IC 95% [0,4-0,9]) (166). Une explication évoquée est que l'eau de javel pourrait être conseillée par les allergologues afin de diminuer la quantité d'allergènes, par exemple de chats ou d'acariens (166,167). Cette hypothèse n'a pas été confirmée dans l'étude

française EGEA, où une association significative entre l'utilisation fréquente d'eau de javel (4 à 7 jours par semaine) et un risque plus important d'asthme actuel non allergique a été mise en évidence chez les femmes (OR = 3,3 ; IC 95% : [1,5-7,1]), mais pas si l'utilisation était d'un à trois jours par semaine (OR = 0,7 ; IC 95% : [0,3-1,6]) (62). En plus de l'eau de javel, d'autres agents chimiques présents dans les produits d'entretien comme l'ammoniac ou le glutaraldéhyde ont été suggérés à risque pour l'asthme, dans des études sur les expositions professionnelles (98). Le risque associé au mélange de ces différents produits n'est pas documenté, en dehors du mélange de l'eau de javel et d'acides en exposition aiguë (168). Des conséquences sur la capacité respiratoire à long terme suite à l'exposition à des dérivés du chlore, produits lors de l'utilisation de l'eau de javel pour nettoyer les surfaces, sont suggérées (166,169). En population générale, l'effet de l'exposition chronique aux irritants lors du ménage à domicile sur l'asthme a été peu étudié (tableau 4).

Tableau 4 : Principaux articles disponibles étudiant la relation entre utilisation de PMD et l'asthme

Référence	Population	Définition de l'asthme (standardisée)	Évaluation de l'exposition domestique	Résultats
Zock, J.-P. <i>et al.</i> (2007) (28)	Cohorte ECRHS II, 20-44 ans, européen sur 29 centres, n=3503, 69% de femmes, âge moyen de 43 ans	Asthme incident sur 12 mois : asthme actuel ^b avec réveil par un essoufflement, avec ou sans prise en compte d'un diagnostic médical sur les 12 derniers mois	Questionnaire ECRHS^c en entretien face-à-face Référence : Utilisation non hebdomadaire^d sprays : en classes soit de fréquence) soit en nombre (1,2 et 3+) hebdomadaires	Usage hebdomadaire de sprays et asthme incident : 1,5 [1,1-2,0] Fraction attribuable à l'usage hebdomadaire de sprays dans l'asthme de l'adulte : 15%
Le Moual, N. <i>et al.</i> (2012) (145)	EGEA : étude française cas-témoin sur l'asthme, 683 femmes, âge moyen de 44 ans	Asthme actuel^b Score de symptômes de l'asthme : basé sur la présence de 5 symptômes	Questionnaire ECRHS^c Référence : Utilisation non hebdomadaire^d Utilisation de sprays : en nombre (1, 2+) hebdomadaire	≥ 1 spray/semaine et asthme actuel : 0,9 [0,4-1,0] ; deux types de sprays : 1,7 [1,1-2,6] ; >2 types de sprays/semaine et score de symptômes d'asthme ≥ 2 (2,5 [1,5-4,0]). Stratification <i>Skin Prick Test</i> (SPT): SPT+ (1,71,0-2,7), SPT- (1,610,8-3,4).
Bédard, A. <i>et al.</i> (2014) (157)	Étude pilote cas-témoins E3N-asthma, nichée dans la cohorte française E3N, 570 femmes, âge moyen de 68 ans	Asthme vie^a ou Asthme actuel^b Rhinite allergique : oui/non : "Avez-vous déjà eu des allergies nasales, incluant le rhume des foins ?" Prise de CSI : base de remboursement, 12 derniers mois	Questionnaire ECRHS^c Utilisation non hebdomadaire^d : référence ; Utilisation de sprays : en binaire ou en nombre (1,2+) hebdomadaire	Femmes sans aide-ménagère , ≥ 1 spray/semaine et asthme actuel (1,9[1,0-3,3] ; avec aide : 1,0[0,5-2,5]) ≥ 1 spray/semaine ;(et asthme actuel chez femmes sans aide-ménagère : sans rhinite allergique 7,7[2,6-23]) ou sans prise de CSI : (3,1 [1,6-6,2])
Le Moual, N. <i>et al.</i> (2014) (171)	EGEA : étude française cas-témoin sur l'asthme, 313 femmes, âge moyen de 42 ans	Asthme actuel^b FENO : moyenne géométrique de la Fraction exhalée de Monoxyde d'Azote, marqueur de l'inflammation bronchique	Questionnaire ECRHS^c Référence : Utilisation non hebdomadaire^d Construction d'un score d'exposition^e	Association significative entre un usage fréquent d'acides (détartants inclus) (1,1 [1,0-1,2]), de sprays (1,1[1,0-1,2]) et la FeNo chez les non-asthmatiques
Matulonga, B. <i>et al.</i> (2016) (62)	EGEA : étude française cas-témoin sur l'asthme, 607 femmes, âge moyen de 44 ans	Asthme vie^a ; Asthme actuel^b Atopie : SPT+, au moins 1 parmi 12 allergènes à une papule >3 mm	Questionnaire ECRHS^c Référence : Utilisation non hebdomadaire^d Utilisation d' eau de javel : fréquence hebdomadaire (1-3)/semaine et/ou 4-7)/semaine)	Eau de javel et asthme actuel non allergique : 1-3)/semaine : 0,7[0,3-1,6] ; 4-7)/sem : (3,3[1,5-7,1], Association plus forte chez les femmes dont l'asthme s'est déclaré à l'âge adulte (3,2[1,4-7,0])
Weinmann, T. <i>et al.</i> (2017) (165)	Cohorte SOLAR (ISAAC allemand), n= 1965, 56% de femmes, âge moyen de 22 ans	Asthme incident : asthme diagnostiqué par un médecin et, dans les 12 derniers mois : sifflement sans rhume ou prise de traitement pour asthme	Questionnaire ECRHS^c Référence : Utilisation non hebdomadaire Construction d' un score d' exposition^e pour les désinfectants et les sprays	Utilisation fréquente de désinfectant et asthme incident : 2,8 [1,1-6,8] Utilisation fréquente de sprays et asthme incident : 2,8 [0,8-9,2]

Asthme vie^a : a déclaré avoir déjà eu une crise d'asthme ou essoufflement au repos avec sifflement ; **Asthme actuel^b** : défini chez les participants ayant un asthme vie, et ayant, sur les 12 derniers mois, déclaré avoir eu une crise d'asthme, un traitement pour asthme ou au moins un symptôme parmi les 5 suivants : sifflements, réveil induit par un sentiment d'oppression thoracique ou un essoufflement, essoufflement au repos ou après un effort ; **Questionnaire ECRHS^c** : fréquence d'utilisation de 15 catégories de produits et de réalisation de 9 tâches ménagères : « jamais », « moins d' un jour par semaine », « 1 à 3 jours par semaine » ou « 4 à 7 jours par semaine » ; en autoquestionnaire saur si précisée ; **Utilisation non hebdomadaire^d** : regroupe les fréquences d'utilisation déclarées par questionnaire : « moins d'un jour par semaine » et « jamais » ; **Score composite d'exposition^e** : Dabord proposé chez l'enfant (170), il consiste à réaliser la somme des fréquences d'utilisation sur l'ensemble des catégories de produits considérées; le maximum du score change ainsi en fonction du nombre total de catégories de produit pris en compte pour son calcul.

2.3 Les PMD : un mélange complexe

2.3.1 Voies d'exposition

La voie d'exposition aux composés inclus dans les produits d'entretien est généralement considérée comme respiratoire. Les composés peuvent passer dans la phase aérienne de manière passive, après le lavage d'un sol par exemple, ou être nébulisés directement dans l'air, notamment avec l'utilisation de sprays (172,173). La pénétration des agents irritants ou sensibilisants dans l'arbre bronchique est directement reliée à la taille des particules en suspension (174). Dans une même étude, il a été mesuré la répartition en taille des particules dégagées à la suite de la réalisation de tâche ménagère (dont l'utilisation d'un PMD sous forme de spray) en milieu intérieur et modélisé leur dépôt dans l'arbre pulmonaire selon leurs caractéristiques physico-chimiques mesurées (174). L'utilisation d'un spray a entraîné l'émission de particules ultrafines dont la modélisation a montré une pénétration de l'arbre bronchique jusqu'au niveau alvéolaire (174). Les sprays à gaz, formant des particules plus petites que les sprays simples, seraient ainsi directement plus à même d'entraîner une exposition plus importante qu'une application liquide classique. L'émission de composés gazeux perdurerait ainsi plusieurs heures dans l'air. Par ailleurs, les molécules présentes dans les sprays, par exemple désodorisantes, peuvent induire la formation de polluants secondaires comme le formaldéhyde (175). Cependant, les sprays ne seraient pas les seuls produits d'entretien capables de générer la formation de particules fines ou ultrafines. Une étude récente a montré qu'au cours d'une utilisation en situation normale, des produits pour laver le sol émettaient une quantité non négligeable de particules ultrafines (176). Dans une étude simulant les tâches réalisées par le personnel d'entretien, les conditions physiques de réalisation de la tâche (proximité au sol, surface de la pièce, quantité de produit utilisé) sont des facteurs importants de l'exposition (177), alors que l'aération serait efficace pour réduire la concentration résiduelle de polluants, mais pas pour diminuer l'exposition de la personne réalisant la tâche. Enfin, la voie aérienne n'est pas la seule voie d'exposition possible aux agents chimiques contenus dans les PMD : en cas d'utilisation non protégée, la voie dermique peut être une voie d'exposition non négligeable (178). Dans une étude suisse modélisant l'exposition aux isothiazolinones par voie dermique pour des PMD et des cosmétiques (179), la quasi-totalité (98%) de l'exposition dermique aux isothiazolinones venait des PMD et environ 1% de la population serait à risque d'être sensibilisé aux benzoisothiazolinone du fait de

l'exposition dermique aux PMD. Dans une autre étude modélisant la part des différentes voies d'exposition dans l'exposition totale aux PMD, la majorité de l'exposition due à l'utilisation de produit pour le lavage du linge en machine était par voie dermique liée aux résidus sur les vêtements (180).

2.3.2 Les PMD en tant que mélange complexe de composants chimiques

Les produits d'entretien sont des mélanges complexes de substances chimiques potentiellement sensibilisantes ou irritantes (23) provenant de familles très diverses : éthers, alcools, amines, acides... Toutes ces substances jouent un rôle spécifique dans la composition de ces produits : surfactant, dégraissant ou agent chélateur du calcium par exemple. Aussi, toutes ces molécules ont un comportement physico-chimique différent et peuvent interagir entre elles. Peu d'études se sont intéressées au comportement de ces mélanges, et seuls quelques « cas » sont bien décrits, comme le mélange d'eau de javel et d'acide (168,181). Toutefois, quelques études en France se sont intéressées, de manière descriptive (182) ou dans le cadre de mesures d'émission (183–185), à la composition des produits d'entretien. Aucune de ces études n'a toutefois étudié l'effet de ces émissions sur la santé.

2.3.3 Composants des produits d'entretien : rôles et toxicité respiratoire

Il peut être difficile de classer les composants des produits d'entretien dans des catégories bien définies. Le chlorure de benzalkonium, par exemple, est à la fois un désinfectant et un tensio-actif. Les alcools peuvent être utilisés comme agent désinfectant ou solvant. Les catégories suivantes ont ainsi été simplifiées et les molécules classées selon leur catégorie d'utilisation principale.

Solvants

Le terme « solvant » peut faire référence en réalité à deux sous-catégories de substances incluses dans les produits d'entretien. La définition classique d'un solvant est une substance permettant, sans se modifier elle-même, de dissoudre, diluer ou extraire une autre substance sans elle aussi la modifier (183). Le premier groupe est constitué des solvants dits inorganiques, c'est-à-dire n'incluant pas d'atomes de carbones dans leur composition. Dans les produits d'entretien, il s'agit d'eau, souvent tamponnée à l'aide d'acides ou de bases faibles afin d'avoir le pH du produit au point voulu par le fabricant. Le rôle de l'eau dans les PMD est multiple : c'est un diluant pour les autres ingrédients, mais permet aussi une dissolution des

substances à nettoyer. L'eau a été rapportée comme premier ingrédient (25 à 99,7%) de 101 PMD sous forme de sprays (186). D'autres solvants inorganiques, plus toxiques pour l'humain existent, mais ne semblent pas inclus dans la composition des PMD. Les solvants dits organiques sont le deuxième groupe (187). Il s'agit d'une famille très diverse de molécules souvent issues de la pétrochimie et dont les sous-divisions sont constituées en fonction des groupes fonctionnels portés par la chaîne carbonée : oxygénés, hydrocarbonés, halogénés, *etc.* Un exemple de solvant organique est l'éthanol, qui peut constituer jusqu'à près de 70% des PMD (154). Il est utilisé pour ne pas laisser de marques de séchage après évaporation du produit. D'autres solvants organiques tels que les glycols et les éthers de glycols sont utilisés dans de moindres proportions dans les PMD (186), plutôt en tant que tensio-actifs. Dans les tableaux 84 (188) et 48 (189) des maladies professionnelles dues à l'exposition aux solvants, l'asthme n'est pas répertorié. Cependant, leur toxicité respiratoire pourrait être liée à leur comportement en tant que Composé Organique Volatil (COV) dans l'air intérieur (190).

Tensio-Actifs

Les tensio-actifs sont les principaux agents de la plupart des produits d'entretien domestiques: ils assurent le rôle nettoyant (191). La proportion de tensio-actifs dans les PMD peut varier de manière importante d'un produit à l'autre, entre 0,01% et 30% du PMD selon une étude sur 105 produits d'entretien professionnels (192). Ce sont des molécules amphiphiles permettant de disperser les molécules à éliminer sous forme de micelles dans le solvant, généralement de l'eau (193). Il n'y a pas d'étude publiée concernant leur effet sur la santé respiratoire humaine. Ces tensio-actifs sont de plus catégorisés en fonction de leur charge ionique en anionique, cationique, amphotère ou anionique. Les tensio-actifs anioniques sont généralement caractérisés par la présence d'ions sulfates, sulfonates ou carboxylates. Les tensio-actifs à ions carboxylates sont le résultat de réactions de saponification : c'est le « savon » historique (194). Il est cependant peu efficace en eau froide et sensible au calcaire, ce qui a poussé les fabricants à le remplacer (195). Un des tensio-actifs anioniques le plus utilisé est le lauryl sulfate d'ammonium. Ils sont largement documentés pour leurs propriétés irritantes (194,196) au niveau de la peau, sans sensibilisation. Une étude récente a cependant rapporté une induction de l'apoptose sur des cellules pulmonaires de souris (197) par le lauryl sulfate d'ammonium. Les tensio-actifs cationiques, comme les ammoniums quaternaires, sont plus utilisés pour leurs propriétés désinfectantes (194) ou en tant qu'assouplissants textiles ou

agents antistatiques (193,195). Ils sont aussi peu utilisés en tant que détergents dans les produits domestiques, car rapidement adsorbés par les salissures organiques (193), ce qui réduit leur efficacité. Les tensio-actifs amphotères, comme la bétaine de cocoamidopropyle ou le cocoamphodiacétate, ont une activité désinfectante ou détergente selon le pH du produit, et seraient non-irritants (194). La bétaine de cocoamidopropyle est aussi utilisée en cosmétique et avait été soupçonnée d'être un sensibilisant cutané, mais son action sensibilisante venait en réalité d'impuretés de synthèse (198). Enfin les tensio-actifs non ioniques ont l'avantage de pouvoir être formulés avec des tensio-actifs ioniques, leur pouvoir détergent étant peu influencé par le pH de la formulation (194). Les substances suivantes sont incluses dans cette catégorie : les alcools avec une longue chaîne carbonée comme le lauryl alcool, les esters de glycérides et les très utilisés dans les formulations de PMD propylène glycol, polyéthylène glycol et sorbitan (194). Les éthers de glycols sont des COV et sont suggérés d'être associés avec l'asthme et la rhinite chez l'enfant (190), mais peu d'études sont disponibles. Dans une étude suisse en milieu professionnel avec des mesures personnelles de travailleurs pendant les tâches de nettoyages (n=79), plusieurs éthers de glycols étaient émis (154). Aucune émission par polluant ne dépassait les limites recommandées par les autorités sanitaires suisses, néanmoins les auteurs ont observé de nombreuses co-expositions (monoéthanolamine, alcool benzylique, formaldéhyde), dont des substances ne figurant pas sur la liste de composition des produits.

Parfums

Les parfums sont présents dans de nombreux PMD même s'il ne représentent qu'une faible proportion (<1%) de leur composition (199). Dans une étude allemande auprès de 131 ménages, 46% des 1447 produits listaient en moyenne 1,4 parfum parmi la liste européenne de 26 parfums allergisants et 60% présentaient la mention « parfums »(200). Dans une étude s'intéressant aux émissions des produits d'entretien dans les écoles, maternelles et garderies françaises, le limonène a été identifié comme étant le parfum le plus présent parmi 218 produits commerciaux (182). De même, dans une autre étude française auprès des structures accueillant les personnes âgées, 19% des 300 produits utilisés pour l'entretien contenaient du limonène, et 5 autres parfums étaient dans le top 10% des composants les plus représentés (201). Dans cette même étude, les auteurs ont dressé une liste de 11 substances retrouvées dans les produits utilisés qui portent des chaînes carbonées insaturées comme le limonène. Ces

substances, 7 d'entre elles sont des terpènes et donc des parfums, peuvent former des polluants secondaires par ozonolyse pour former des aldéhydes. Ainsi, lorsqu'il est émis dans l'air, le limonène réagit rapidement par ozonolyse pour produire des polluants secondaires (202,203) tels que le formaldéhyde. Le formaldéhyde est un COV déjà bien documenté en air intérieur, notamment pour ses effets cancérigènes (204), irritant respiratoire (205) et asthmogène (à risque pour l'asthme ; (206); tableau 43 des maladies professionnelles, INRS (207)). Il est présent dans les habitations humaines de manière ubiquitaire (204,205). D'autres dérivés du limonène ont révélé un effet pro-inflammatoire *in vitro* sur des cellules pulmonaires humaines (208). D'autres études évoquent un effet anti-inflammatoire des terpènes sur des modèles animaux (209) et les niveaux d'exposition dans l'air intérieur ne seraient pas suffisants pour provoquer des effets aigus sur la santé (209). Toutefois, les effets à long terme de l'exposition aux polluants secondaires issus des terpènes sont peu connus et restent à étudier, notamment dans des schémas d'exposition particuliers (209).

Conservateurs

Les produits d'entretien étant majoritairement à base d'eau, des conservateurs sont nécessaires afin de prévenir la croissance bactérienne dans ces produits. Leur proportion dans la formulation des PMD est généralement faible (<1%) (199). Des exemples très répandus dans les produits d'entretien sont les isothiazolinones et l'alcool benzylique (210). Les isothiazolinones sont une famille de composés dont la concentration n'est pas réglementée dans les produits d'entretiens, au contraire des cosmétiques. Les PMD seraient une importante source d'exposition aux isothiazolinones au domicile (179). La toxicité des isothiazolinones sur l'homme est bien documentée (211) : il s'agit d'un sensibilisant cutané et d'un irritant lors d'un usage à forte concentration. Des asthmes professionnels ont été rapportés par le relargage d'isothiazolinones après des travaux de peinture(Fiche INRS ; (211)). Toutefois, les isothiazolinones sont plus connues en tant que sensibilisant cutané, et en 2015, une étude a rapporté que 17% des sensibilisations cutanées suite à une exposition aux isothiazolinones seraient dues aux produits d'entretien (212).

Désinfectants

Tous les PMD ne sont pas biocides, mais certains produits mettent en avant leurs propriétés désinfectantes, notamment pour les produits destinés à être utilisés sur des sanitaires. La plupart des études d'association entre la santé respiratoire et l'utilisation de

produits désinfectants proviennent d'études d'exposition professionnelles sur le personnel hospitalier (tâches de désinfection ou de stérilisation) (213). Cependant, les ammoniums quaternaires (notamment le chlorure de benzalkonium), le glutaraldéhyde ou les amines aliphatiques sont présents dans les PMD commercialisés pour le grand public et pourraient avoir un effet sur la santé respiratoire en population générale (165). Un autre désinfectant, historique, est l'eau de javel, déjà décrit pour ses propriétés irritantes (62,166). Outre sa toxicité directe, la formation secondaire (152) de dichlore en cas de mélange avec un acide a une toxicité aiguë importante avec des séquelles à long terme de décrite (168). D'autres produits générateurs de chlore existent, comme le dichlorisocyanate de potassium, qui peuvent aussi aboutir à la libération de gaz chlorés toxiques (183).

Enzymes

Les enzymes présentes dans les PMD assurent généralement la dégradation de substrats spécifiques : protéase, lyase, mannanase, subtilisine et lipase en sont des exemples. Ils sont des ingrédients clés dans les produits pour lessives (214). Elles sont suggérées comme cause d'asthme professionnel, lors de la production industrielle des produits d'entretien contenant des enzymes (215–217). De par leur taille et leur nature, protéines issues généralement de génie biologique depuis des bactéries ou des champignons, leur principal mécanisme de toxicité chez l'homme serait sensibilisant (218). L'exposition en population générale serait très faible, mais les rares cas d'interdiction de PMD à cause d'une persistance des enzymes dans les poussières des habitations poussent néanmoins les auteurs à encourager une certaine vigilance (218).

Les acides

Les acides sont utilisés notamment pour dissoudre le calcaire et peuvent être organiques comme l'acide acétique, l'acide citrique ou l'acide méthanesulfonique. Ils peuvent aussi être inorganiques comme l'acide chlorhydrique ou phosphorique (191). L'acide citrique, un acide faible, peut représenter jusqu'à 14% de la composition de sprays, sans que sa toxicité respiratoire soit connue (186). Cependant, l'acide sulfurique, un acide fort pourrait avoir une certaine toxicité respiratoire (irritant) et constituerait jusqu'à 10% de produits de nettoyage sous forme de sprays (186).

Les bases

Les bases sont utilisées comme agent dégraissant ou comme solvant pour les tensio-

actifs, selon leur force. L'ammoniaque est une base pouvant être utilisée comme désinfectant ou solvant. De l'ammoniac a été mesuré dans l'air suite à l'utilisation de produits d'entretien composé à 3 à 5 % d'ammoniaque en masse et dès des compositions inférieures à 1,5% pour les ammoniums quaternaires (173). L'ammoniac et les composés d'ammoniums quaternaires ont été décrits dans la littérature comme facteur de risque pour la santé respiratoire (178,219). D'autres bases, plus fortes, peuvent être utilisées dans la formulation des produits d'entretien comme l'hydroxyde de sodium ou de potassium et sont potentiellement irritantes pour les voies respiratoires(186). Les hydroxydes de sodium et de potassium représenteraient jusqu'à 10% de la composition des produits étudiés parmi un panel de 101 sprays (186).

Les adjuvants

Les adjuvants sont une catégorie générale d'ingrédients des PMD dont leur rôle est d'assister les autres ingrédients à remplir leur fonction de nettoyage. On y retrouve les séquestrants, dont le rôle est de neutraliser le calcaire de l'eau pour maintenir l'efficacité des composants des PMD, notamment les tensio-actifs anioniques et cationiques. Des exemples de séquestrants sont les phosphates, l'Éthylène Diamine Tétra-Acétique (EDTA) ou la zéolite (220). D'autres catégories d'adjuvants sont les inhibiteurs de corrosion, comme l'acide phosphorique, qui protègent les surfaces métalliques des effets des acides le temps des tâches d'entretien (220). L'acide phosphorique n'a pas d'effet connu sur la santé respiratoire et constituerait 1,7 à 6% de la formulation de 2 sprays parmi 101 étudiés(186). Les colorants, les agents précipitants ou anti-redéposition, les fluidifiants représentent autant d'adjuvants enrichissant la composition des produits d'entretien (221). Il y a peu d'informations sur leur toxicité respiratoire et ne semblent pas considérés à risque.

2.3.4 COV et réactivité secondaire des composants des PMD

De manière plus générale, les PMD contiennent des composés organiques volatils (COV). Les COV occupent une place importante dans la composition des produits d'entretien et sont très divers (183,201,222). Toutefois, ces substances sont ubiquitaires et présentes dans l'air intérieur, car émises par les composants de nombreux matériaux et produits à usage domestique (222). Elles peuvent passer en phase gazeuse à température ambiante avec des vitesses variables, pouvant ainsi être émises à long terme. Une concentration significative de COV a été mesurée dans l'air après des tâches de nettoyage avec un produit d'entretien liquide multi-usage dans des conditions proches de la réalité (173). Dans une étude des émissions en

COV sur 54 PMD accessibles au grand public, il a été relevé une concentration aérienne 30 fois supérieure au niveau de fond après réalisation de tâches ménagères (184). En plus de la phase gazeuse, les COV persisteraient dans la phase particulaire (184). Le format de produit, liquide, lignette ou encore vaporisateur, ne permettrait pas de présupposer de la quantité totale de COV émis lors de l'utilisation. Sur un panel de 24 PMD commercialisés en France, les liquides semblent être parmi les plus émetteurs (185). Dans une analyse sur près de 150 habitations en France, l'ensemble des 14 COV étudiés ont été mesurés dans l'air, dont le limonène et le formaldéhyde, à des niveaux potentiellement à risque pour la santé des enfants dans près de 40% des habitations (223). Les COV réagissent rapidement, avec l'ozone ou des radicaux libres, pour former d'autres COV, selon les conditions environnementales (taux d'ozone, aération, humidité...) (202). Bien que contribuant peu à la masse totale, les polluants secondaires peuvent former de nombreuses particules de petite taille (<100nm), d'intérêt particulier d'un point de vue sanitaire (184). Ces réactions ont lieu en chaîne, et ainsi, 210 COV ont pu être identifiés à partir de l'émission de 54 produits commercialisés en France (184). Toutefois, les PMD ne sont pas les seuls contributeurs de COV dans l'air intérieur : peintures, meubles, moisissures, air extérieur et de multiples autres sources sont aussi émetteurs (224). Les PMD pourraient ainsi participer à la pollution totale : dans une étude le pic total mesuré dans une pièce de formaldéhyde avec un rafraichisseur d'air sur secteur est de 50 ug/m^3 , dont 29 sont directement issus du produit (225). Cet accroissement est à comparer au seuil de 100 ug/m^3 retenu dans cette étude pour des effets sur la santé : une part importante du formaldéhyde intérieur pourrait être dû à l'utilisation de PMD. D'après une récente revue de la littérature, seulement certaines familles spécifiques de COV seraient associées à l'asthme, comme les hydrocarbures aliphatiques et aromatiques (224). L'évaluation de la quantité de COV dans l'air intérieur et de leur devenir sont donc multiparamétriques, complexifiant d'autant leur étude. L'effet des COV sur la santé respiratoire reste une question ouverte. Dans une étude cas-témoin auprès de 252 enfants asthmatiques et 69 enfants non asthmatiques, il a été observé que les enfants asthmatiques étaient plus exposés aux COV, via leurs métabolites urinaires, et ont suggéré que leur toxicité passerait par des dommages sur l'ADN lié à un stress oxydant (226).

2.3.5 Méthodes d'évaluation de l'usage de produits de nettoyage et biais potentiels

Dans les études épidémiologiques, l'utilisation de PMD est classiquement évaluée à l'aide d'un questionnaire standardisé développé à l'origine dans le contexte de l'étude ECRHS

(28). Cependant, l'évaluation de l'exposition déclarée par les participants peut être sujette à des biais de classements, potentiellement différentiels (26,27).

Les PMD représentent une vaste gamme de produit évoluant avec le temps et dont les caractéristiques d'intérêt peuvent être complexes à sélectionner. Pour l'investigateur, cela nécessite de créer dans le questionnaire des catégories de PMD jugées compréhensibles pour le participant. Cependant, cette catégorisation *a priori* est arbitraire, que ce soit en fonction des usages (« pour la cuisine », « pour les sanitaires » ...), des catégories chimiques (« eau de javel », « ammoniacale », « parfumé » ...) ou des formats (« sprays », « liquide » ...). La catégorisation dépend donc de la perception du PMD (tel produit correspond à telle catégorie) et des connaissances (tel produit contient tel ingrédient) du participant et de l'investigateur. Le questionnaire ECRHSIII (2008 ; www.ecrhs.org) ne prévoit par exemple pas l'évaluation de l'utilisation de PMD dits « toutes surfaces », qui sont pourtant parmi les plus utilisés en Europe (80% d'utilisation hebdomadaire, 47% sous format de sprays en 2012 (140)). Ce biais de constitution de catégories de produits ne devrait pas entraîner de biais de classement différentiel entre asthmatiques et non asthmatiques, mais pourrait entraîner une sous-estimation de l'exposition (PMD non pris en compte dans les catégories du questionnaire). Les ingrédients spécifiques des PMD sont pour la plupart inconnus des participants, ce biais d'information pourrait entraîner une sous-déclaration ou une déclaration biaisée des expositions (27) contrairement à des catégories de produits faisant référence à des ingrédients plus connus comme l'eau de javel. D'autre part, il a été observé dans des études au sein du personnel hospitalier, que les participants asthmatiques seraient plus attentifs à leur exposition (26,27) que les participants non asthmatiques et pourraient éviter les produits déclenchant les crises (26). Une différence de déclaration entre participants asthmatiques et non asthmatiques représenterait un biais de classement différentiel pouvant aboutir à une modification des associations entre les PMD et l'asthme, dans un sens non prévisible. Le taux de complétion d'un questionnaire dépend du temps nécessaire à le remplir par le participant (227) : un compromis est donc nécessaire entre exhaustivité et participation dans la construction des catégories, notamment dans les études généralistes avec des questionnaires longs.

Les questionnaires utilisés suivent une démarche rétrospective de l'évaluation de l'exposition, généralement sur la dernière année. Or, les habitudes d'usage de PMD peuvent évoluer sur ces périodes et les participants pourraient se souvenir que des produits les plus

utilisés, ou ceux utilisés récemment. Les questionnaires utilisés demandent aussi la fréquence d'utilisation d'un produit en nombre de jours par semaine, ce qui représente une information supplémentaire à mémoriser. La stigmatisation sociale potentiellement perçue si le participant n'entretient pas son domicile, pourrait entraîner une surestimation des expositions (161).

Récemment, l'évaluation de l'exposition par une application smartphone basée sur les codes-barres (App-CB) a été développée (228). Ce type d'approche a été développée pour améliorer la mesure de l'exposition en limitant *a priori* les biais de classement différentiel tout en limitant les coûts et le temps de recueil de données comparativement à l'utilisation de questionnaires papier. Les codes-barres, en plus du nom et de la marque du produit, offrent l'avantage de recueillir *a posteriori* la liste précise des ingrédients de chaque produit (229,230). Une App-CB a été utilisée dans un cadre professionnel pour évaluer l'exposition aux produits d'entretien (229) chez 14 travailleurs d'un hôpital français. Les participants ont scanné le code-barres des produits de nettoyage et de désinfection utilisés chaque semaine au travail et ont répondu à un court questionnaire d'exposition pour chaque produit enregistré. Les informations sur les produits d'entretien provenaient principalement d'une base de données existante (<http://www.prodhybase.fr/> ; consulté le 25/02/2021), qui inclut les produits commercialisés utilisés dans les hôpitaux, tels qu'enregistrés par le fabricant. La base de données d'informations sur les produits a été complétée lorsque nécessaire par les ingrédients des produits spécifiquement utilisés dans l'hôpital étudié. Près de 50 produits d'entretien différents ont été déclarés par les 14 participants, et la moitié des produits étaient utilisés avec une fréquence de 4 à 7 jours par semaine. Tous les participants utilisaient, au moins une fois par semaine, au moins un liquide et un spray et 86% des produits utilisés au moins une fois par semaine servaient à nettoyer les surfaces. Les alcools, les parfums et les ammoniums quaternaires étaient présents dans la quasi-totalité des produits utilisés au moins une fois par semaine (93-100%). L'application était simple d'utilisation pour 85% des participants et requérait moins de deux minutes par produit pour 77% des participants. Récemment, une App-CB similaire a été utilisée par des volontaires de la cohorte couple-enfant Sepages (82).

Partie 3 Objectifs de thèse

L'objectif général de la thèse est d'approfondir les connaissances actuelles sur les relations entre expositions domestiques aux PMD et l'asthme, via l'utilisation de méthodes récentes pour améliorer la caractérisation de l'asthme et l'estimation de l'exposition.

Pour cela, mes travaux de thèse s'appuieront sur les données provenant de deux cohortes françaises : la cohorte nationale E3N, l'étude épidémiologique auprès de femmes affiliées à la mutuelle générale de l'éducation nationale, et la cohorte couple-enfant grenobloise Sepages. Ces deux cohortes se complètent au niveau des caractéristiques de population (femmes âgées et jeunes femmes enceintes) et de l'évaluation de la maladie (accès aux données de remboursement des médicaments pour E3N) ou des expositions (deux méthodes d'évaluation des expositions pour Sepages). De plus, ces deux cohortes représentent deux populations ayant des profils d'exposition aux PMD différents, en termes d'habitudes générationnelles d'entretien domestique, de présence au domicile et de recours à une aide à domicile pour le ménage. À partir de l'état des connaissances, les objectifs de cette thèse ont été construits sur les hypothèses suivantes :

- (1) L'utilisation de PMD est associée à un risque plus élevé d'asthme actuel et un score supérieur de symptômes d'asthme, avec une relation dose réponse.
- (2) Le développement de l'asthme ou l'apparition de symptômes respiratoires reposent sur un mécanisme inflammatoire. Par conséquent, les traitements anti-inflammatoires de l'asthme pourraient modifier les associations entre l'utilisation de PMD et l'asthme ou le score de symptômes.
- (3) L'effet des PMD sur l'asthme et les symptômes respiratoires dépend de la composition et de la forme des produits d'entretien. Par conséquent, l'utilisation de PMD irritants pourrait être plus spécifiquement associée à l'asthme non allergique dans le cadre d'une exposition chronique à des concentrations faibles ou modérées d'irritants et de manière complémentaire, les sprays seraient associés à l'asthme allergique en raison de la présence de sensibilisants (parfums) dans leurs composants.
- (4) L'évaluation de l'utilisation de PMD par questionnaire pourrait être biaisée et

l'utilisation d'une application smartphone permettant de scanner les codes-barres afin d'accéder directement aux ingrédients des PMD est une méthode plus objective.

- (5) L'usage de PMD classés dans les catégories D ou E (risque élevé) par le Ménag'score® (score d'évaluation du risque pour la santé et l'environnement des PMD) serait associé à un niveau plus élevé de score de symptômes d'asthme, comparé aux PMD classés A (aucun risque connu), B ou C (risque faible à modéré).

L'objectif traité dans la première partie de cette thèse est l'étude des relations entre l'utilisation domestique de PMD irritants et l'asthme actuel non allergique chez les femmes âgées de la cohorte E3N, avec pour objectifs spécifiques : (a) Étudier s'il y a une relation dose-effet pour les irritants (eau de javel, acides, détachants et ammoniac) dans leur association avec l'asthme actuel ; (b) Évaluer, à partir d'un questionnaire et des traitements remboursés d'après les bases médico-administratives de la MGEN, le statut de la comorbidité allergique de l'asthme actuel afin d'étudier les associations entre l'utilisation domestique de produits d'entretien irritants et l'asthme actuel non allergique.

Les deux objectifs traités en seconde partie comportent d'une part un aspect méthodologique d'évaluation de deux méthodes novatrices d'estimation de l'exposition aux PMD et d'autre part un aspect étiologique sur l'étude des relations entre l'utilisation domestique de PMD et l'asthme, après la prise en compte des données ingrédients dans la cohorte Sepages :

- (1) réaliser une analyse comparative entre l'évaluation de l'usage de PMD par le questionnaire standardisé ECRHS et à partir des données issues d'une application smartphone, en termes d'évaluation de l'utilisation de PMD et de leur association avec un score de symptômes d'asthme
- (2) prendre en compte la composition exacte des PMD déclarés à l'aide de l'application smartphone avec un score de risque : le Ménag'score® et étudier son association avec le score de symptômes d'asthme

Partie 4 Matériels et méthodes

4.1 Asthma-E3N

4.1.1 Description de la cohorte

La cohorte française E3N (<http://www.e3n.fr>) est une étude épidémiologique s'intéressant au rôle de la nutrition et des hormones dans le développement de cancers et d'autres maladies chroniques. 98,995 femmes nées entre 1925 et 1950 et assurées à la MGEN (Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale) ont été incluses dans l'étude en 1990 (81). Différentes données de santé ont été récupérées par questionnaires bisannuels, pour un total actuel de 12 questionnaires. Le taux de réponse pour chacun des questionnaires se situe entre 77 et 92%.

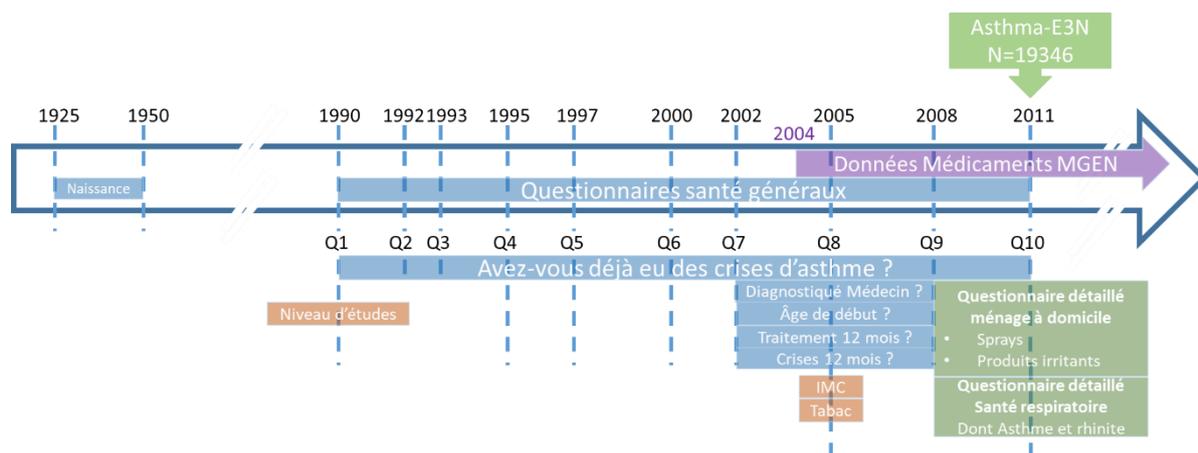


Figure 3 : Chronologie de l'étude E3N et des variables d'analyse

Asthma-E3N est une étude cas-témoin sur l'asthme nichée dans la cohorte E3N et mise en place en 2011. Son objectif est de recueillir des données plus précises sur la santé respiratoire auprès d'un sous échantillon d 21 300 femmes sur les 98 995 femmes de la cohorte E3N. Le sous échantillon de l'étude Asthma-E3N a inclus toutes les participantes ayant déclaré un asthme vie (c'est-à-dire les participantes ayant déclaré « avoir eu de l'asthme » au moins une fois dans les questionnaires principaux E3N entre 1992 et 2005, n =7100) et 14 200 « participantes sans asthme » appariées sur l'âge (c'est-à-dire les participantes n'ayant jamais déclaré « avoir eu de l'asthme » dans les questionnaires E3N principaux). L'appariement sur l'âge a été réalisé en classes de 5 ans. Des questionnaires standardisés postaux (figure 3) ont permis de recueillir des données sur l'asthme, les symptômes respiratoires et les traitements,

ainsi que la fréquence d'utilisation domestique de produits d'entretien, en particulier 4 types d'irritants répandus (l'eau de javel, l'ammoniac, les détachants et autres acides). Un total de 19404 participantes a répondu au questionnaire (taux de participation : 91%). De plus, depuis 2004, la cohorte E3N bénéficie d'un accès aux données de remboursement des médicaments des assurés de la MGEN.

4.1.2 Définitions par questionnaire

Les participantes ont été considérées comme ayant un « asthme vie » si elles avaient : (a) déclaré un asthme vie à au moins un des questionnaires E3N ET (b) répondu positivement à au moins une des questions suivantes au questionnaire Asthma-E3N : « Avez-vous déjà eu des crises d'asthme ? » ou « Avez-vous déjà eu des crises d'étouffements au repos avec des sifflements dans la poitrine ? ». Les participantes ayant déclaré un asthme vie lors des questionnaires E3N, mais ayant répondu négativement aux questions correspondantes à asthma-E3N ont été exclues car les réponses étaient incohérentes.

Chez les participantes ayant un asthme vie, l'asthme actuel a été défini par une réponse positive à au moins une des questions suivantes : « Avez-vous pris un traitement pour votre asthme sur ces 12 derniers mois ? », « Avez-vous eu une crise d'asthme au cours de ces 12 derniers mois ? », ainsi qu'au moins un des cinq symptômes suivants sur les 12 derniers mois : sifflements dans la poitrine, réveil par gêne respiratoire ou crise d'essoufflement, crise d'essoufflement au repos ou à l'effort. Cette définition est similaire à celle utilisée notamment dans le cadre de la cohorte européenne ECRHS (100,231,232) et dans la cohorte française EGEA (145,157).

La rhinite allergique vie a été définie par une réponse positive à « Avez-vous déjà eu des problèmes d'éternuement, nez qui coule ou nez bouché quand vous n'étiez pas enrhumé(e) et n'aviez pas de grippe ? », ainsi qu'au moins une réponse positive parmi les deux questions suivantes « Avez-vous déjà eu une rhinite allergique ? » et « Avez-vous déjà eu le rhume des foins ? ». Cette définition de la rhinite allergique a déjà été décrite dans la littérature (61) et a permis d'identifier des profils de sensibilisation différents dans la comorbidité asthme et rhinite allergique. Par ailleurs, ces mêmes questions ont permis de définir des *clusters* différenciant rhinite allergique et rhinite non allergique dans la cohorte française EGEA (58). La rhinite allergique actuelle a été définie par une rhinite allergique vie complétée d'une réponse positive à la question « Avez-vous déjà eu des problèmes d'éternuement, nez qui coule ou nez

bouché quand vous n'étiez pas enrhumé(e) et n'aviez pas de grippe dans les 12 derniers mois ? ».

De manière semblable à ce qui a été décrit dans la littérature (61), il a été défini une variable incluant l'asthme actuel avec la rhinite allergique actuelle en comorbidité en utilisant les deux définitions précédentes en trois classes. La première classe regroupe les témoins n'ayant jamais déclaré avoir eu un asthme (tel que le statut asthmatique a été défini), la deuxième les asthmatiques actuels avec une rhinite allergique actuelle et la troisième classe les asthmatiques actuels sans rhinite allergique actuelle. Dans la suite du document, « l'asthme allergique (ou non allergique) défini par questionnaire » fera référence à cette variable. Il a été créé une variante de la définition de l'asthme allergique défini par questionnaire en considérant la rhinite allergique vie au lieu de la rhinite allergique actuelle. Ainsi, la première classe regroupe les témoins n'ayant jamais déclarés avoir eu d'asthme, la deuxième les asthmatiques actuels ayant déclarés une rhinite allergique vie et la troisième classe les asthmatiques actuels sans rhinite allergique vie.

La fréquence d'utilisation domestique de produits d'entretien a été renseignée en 4 classes dans un questionnaire spécifique (jamais, moins d'une fois par semaine, 1-3 jours par semaine, et 4 à 7 jours par semaine (utilisation quotidienne); annexe 1), comme décrit précédemment, pour les 4 irritants suivants : l'eau de javel, l'ammoniac, les détachants et les acides. Une participante était considérée exposée à un irritant si elle en déclarait l'utilisation au moins une fois par semaine. La fréquence et le nombre de produits irritants utilisés de manière hebdomadaire ont été classés de manière suivante : (a) fréquence d'utilisation en 3 classes (0 : jamais ou moins d'une fois par semaine pour les 4 catégories d'irritants, 1 : 1 à 3 jours par semaine, 2 : 4 à 7 jours par semaine pour au moins un irritant ; (b) nombre de produits utilisés au moins une fois par semaine défini en 4 classes (0 : jamais ou moins d'une fois par semaine pour les 4 catégories d'irritants, 1 : 1 irritant ; 2 : 2 irritants ; 3 : 3 irritants) ou 3 classes en combinant les deux dernières classes (au moins 2 catégories d'irritants utilisés de manière hebdomadaire) pour éviter les faibles effectifs. De plus, une participante a été considérée comme utilisant des sprays si elle avait déclaré une utilisation au moins hebdomadaire d'au moins un des produits sous formats sprays suivants : mobiliers, vitres, sols, fours, désodorisants, insecticides et autres.

4.1.3 Définition des comorbidités allergiques par les données de remboursement

L'accès à la base de données de remboursements de médicaments de la MGEN a permis d'extraire les traitements remboursés aux participantes, sur les 12 derniers mois avant le questionnaire, asthma-E3N, ayant les indications suivantes : rhinite allergique, dermatite atopique et conjonctivite allergique. Les indications des traitements ont été déterminées à l'aide des codes ATC de cinquième niveau qui leur sont attribués dans la base de données du 'Thériaque' (<http://www.theriaque.org>). Les codes ATC spécifiques et non spécifiques sont exposés dans le tableau 5. Une variable phénotype d'asthme en trois classes a été définie : non-asthmatique vie (classe de référence), asthme actuel allergique (au moins un traitement anti-allergie dans les 12 derniers mois) et asthme actuel non allergique (pas de traitements pour l'allergie de remboursés). Dans la suite du document, « l'asthme allergique (ou non allergique) défini par le remboursement de médicaments » fera référence à cette variable.

Tableau 5 : Codes ATC spécifiques aux pathologies allergiques d'intérêt : rhinite, dermatite et conjonctivite

Classe ATC	Code ATC - niveau 2	Codes ATC - niveau 5
Catégories spécifiques		
Médicaments utilisés dans la dermatite, exclus corticostéroïdes	D11	D11AH01, D11AH04, D11AH05
Préparations nasales – antiallergiques et corticoïdes	R01	R01AC01, R01AC03, R01AC05, R01AD01, R01AD04, R01AD05, R01AD07-11, R01AD12, R01AD52,
Antihistaminiques à usage systémique	R06	R06AB01, R06AB02, R06AB52, R06AB54, R06AD07, R06AE07, R06AE09, R06AX13, R06AX17, R06AX22, R06AX25-29
Médicaments ophtalmologiques – corticostéroïdes non associés	S01	S01BA01, S01BA07, S01BA13
Médicaments ophtalmologiques – décongestionnants et antiallergiques	S01	S01GX01, S01GX02, S01GX03, S01GX04, S01GX05, S01GX07, S01GX08, S01GX09, S01GX10
Catégories non spécifiques		
Médicaments contre le psoriasis a usage topique	D05	D05AD02
Corticostéroïdes, préparations dermatologiques	D07	D07AA01, D07AA02, D07AB02, D07AB08, D07AC01, D07AC05, D07AC06, D07AC11, D07AC14, D07AC16, D07AC17, D07AC19, D07AD01, D07BC01
Préparations nasales - décongestionnants et autres préparations à usage topique	R01	R01AA05, R01AB05, R01AB08, R01AX03, R01BA52
Antihistaminiques à usage systémique – Prométhazine et Oxatomide	R06	R06AD02, R06AE06

4.1.4 Autres covariables et facteurs de confusion potentiels

L'âge en tant que variable continue et le statut tabagique en 3 classes (non-fumeurs, ex-fumeurs et fumeurs actuels), sont inclus dans le modèle ajusté principal. L'Indice de Masse Corporelle (IMC ; <20 , $[20-25[$, $[25-30[$, ≥ 30 kg.m⁻²) et le niveau d'études ($<$ baccalauréat, baccalauréat à licence, masters, $>$ master) ont été définis en variables en 4 classes. Les remboursements de CSI ont été évalués avec les codes ATC suivants (R03BA, R03AK06-13, R03AL08-9), ce qui correspond aux médicaments sélectionnés par Sanchez et al, dans un autre article (1). Par la suite, nous avons défini l'asthme avec remboursement de CSI (3 niveaux) : asthme jamais traité (groupe de référence), asthme actuel traité par CSI (au moins un CSI enregistré au cours des 12 derniers mois dans la base de données) et asthme non traité par CSI (aucun traitement par CSI enregistré dans la base de données). L'aide au ménage à domicile a été définie comme une variable binaire, suivant la réponse à « Vous faites-vous aider pour faire le ménage à votre domicile (par exemple : par des membres de la famille, des amis, une aide à domicile) ? ».

4.1.5 Stratégie d'analyse

Les associations entre l'utilisation de PMD irritants et l'asthme actuel, ainsi que l'asthme actuel tenant compte du traitement antiallergique (3 classes : non-asthmatique, asthmatique actuel allergique, asthmatique actuel non allergique), ont été évaluées par des modèles de régression logistique et multinomiale, respectivement. De plus, comme l'asthme allergique et l'asthme non allergique ne sont peut-être pas des entités pathologiques bien distinctes, une analyse stratifiée sur l'allergie a été réalisée comme suggéré précédemment (233). Toutes les analyses ont été ajustées en fonction de l'âge, du tabagisme et de l'IMC (62,145,157).

D'autres analyses ont été menées pour étudier le rôle potentiel des modulateurs d'effet dans l'association entre l'utilisation d'irritants et l'asthme actuel, notamment l'aide-ménagère, l'utilisation de sprays et l'utilisation de CSI. Nous avons émis l'hypothèse d'une association plus forte parmi les participants sans aide-ménagère (moins d'erreurs de classification) (157) et parmi ceux utilisant des sprays (connus pour être associés à un risque accru d'asthme (156)), et d'une association plus faible parmi ceux utilisant des CSI (un traitement anti-inflammatoire) (157).

Plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées pour tester la robustesse des résultats en fonction de la définition du statut allergique, en utilisant d'abord une définition plus

spécifique basée sur au moins 2 remboursements au cours de la dernière année (au lieu de 1), puis une définition plus sensible en ajoutant les codes ATC ayant des indications thérapeutiques moins spécifiques que les codes ATC sélectionnés dans l'analyse principale et enfin, en utilisant une définition basée sur les maladies allergiques telles que rapportées par questionnaire au lieu d'être évaluées par les données de remboursement de médicaments.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de SAS version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

4.2 Sepages

4.2.1 Description de la cohorte

La cohorte couple-enfant Sepages (<https://sepages.inserm.fr/>) vise à étudier les effets des expositions environnementales précoces sur l'issue de la grossesse et la santé de l'enfant (82). Brièvement, la cohorte a recruté, entre 2014 et 2017, 484 femmes enceintes au cours du premier trimestre de leur grossesse. Les femmes enceintes ont été recrutées au sein de huit cabinets médicaux d'ultrasonographie obstétricale situés dans la région de Grenoble (France). Les critères de recrutement ont été les suivants : être enceinte de moins de 19 semaines, être âgée de plus de 18 ans, être enceinte d'un unique enfant, et que l'accouchement soit prévu au sein d'une des 4 maternités dans la région de Grenoble et enfin vivre dans la région d'étude. Les participantes ont été approchées à l'occasion de l'examen obligatoire de la 13e semaine de grossesse soit de manière active par du personnel de terrain soit de manière passive (brochures, posters ou autres supports papier) dans les centres médicaux. À l'aide des certificats de naissance, il a pu être réalisé une comparaison avec la population totale de femmes ayant accouché dans la région de recrutement : 14% des femmes enceintes éligibles ont été approchées (3 297 par recrutement actif, 63 de manière passive), 69% d'entre elles satisfaisaient les critères de recrutement soit 2 321 femmes, et le taux de participation de ces dernières était de 21%. Par rapport aux femmes non incluses, les 484 participantes incluses étaient plus âgées, avaient un diplôme plus élevé, une parité moins élevée. Par rapport à l'ensemble des femmes enceintes françaises, les participantes incluses avaient plus souvent un IMC entre 18,5 et 24,9 kg.m⁻² (71% contre 61% en France), fumaient moins avant (11% contre 30%) et pendant la grossesse (7% contre 17%) et ont plus souvent eu recours à une assistance médicale à la procréation (10% contre 7%). Le suivi des femmes comprend des questionnaires

remplis en ligne ou dans le cadre d'un entretien, des examens cliniques et des prélèvements environnementaux. Des visites à domicile afin de réaliser les prélèvements environnementaux et les entretiens avec les questionnaires sur la santé respiratoire ont été programmées à 4 temps de collecte : fin du premier trimestre (T1 ; 18 semaines de grossesse), fin du troisième trimestre (T3 ; 34 semaines de grossesse), deux mois après l'accouchement (prélèvements environnementaux uniquement, M2) et un an après l'accouchement (santé respiratoire uniquement, Y1, figure 3).

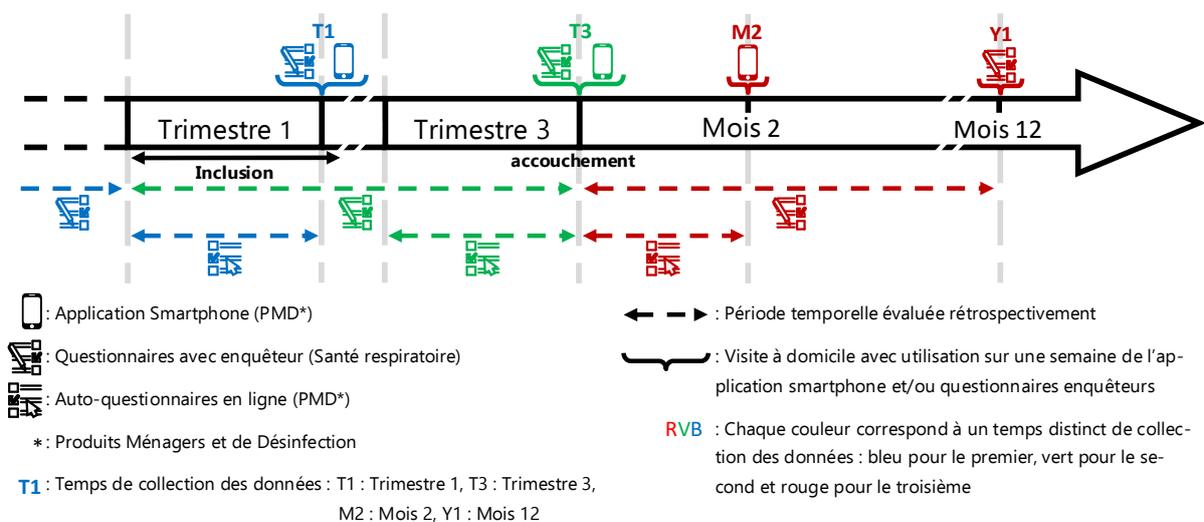


Figure 4 : Temps de collecte des données d'exposition et de santé utilisées dans Sepages

L'utilisation de PMD a été évaluée par deux méthodes :

- Un questionnaire en ligne ou postal, 15% des participantes préféraient cette dernière option
- Une App-CB. À partir de janvier 2017, en plus des questionnaires d'exposition en ligne, les participantes ont été invitées à utiliser pendant une semaine une App-CB pour évaluer l'utilisation de PMD.

Chaque méthode a été utilisée au maximum trois fois pour chaque femme aux trois moments de collecte de données suivants (figure 4) : T1, T3 et M2. Les données enregistrées par l'App-CB ont été secondairement reliées à une base de données PMD, référençant les ingrédients pour chacun des codes-barres scannés par les participantes.

4.2.2 Définition de la santé respiratoire des femmes par questionnaire

Le score des symptômes d'asthme consiste en la somme des réponses positives aux questions portant sur cinq symptômes de type asthmatique déclarés au cours des 12 derniers mois : (i) essoufflement et respiration sifflante, (ii) sensation d'oppression thoracique au réveil, (iii) crise d'essoufflement au repos, (iv) crise d'essoufflement après un exercice physique, (v) réveil par une crise d'essoufflement. Le score des symptômes de l'asthme a été décrit ailleurs (83), et est couramment utilisé dans la littérature (234–236). Dans l'analyse, le score de symptômes d'asthme (allant de 0 à 5) est considéré en deux classes (0 vs ≥ 1), car le nombre de participants ayant un score de symptômes d'asthme > 1 était faible (T1 : n=6, T3 : n=4, Y1 : n=1). Un enquêteur a fait passer le questionnaire de score de symptômes d'asthme lors des visites à domicile.

4.2.3 Définitions de l'usage de PMD par questionnaire

Les participantes ont déclaré leur consommation de PMD au cours des trois derniers mois précédant les périodes de collecte de données (T1, T3, M2 ; figure 4), en utilisant des questionnaires standardisés en ligne (annexe 2). La fréquence de l'utilisation hebdomadaire de PMD a été rapportée en 4 classes (jamais, moins d'une fois par semaine, 1-3 jours par semaine, 4 à 7 jours par semaine (utilisation quotidienne)), comme cela a été fait dans des enquêtes précédentes (28,237). Dans les questionnaires en ligne, la fréquence a été enregistrée pour un nombre limité de catégories de PMD (sprays, irritants, eau de Javel, produits parfumés). L'utilisation de PMD pour les sprays, les irritants et les produits parfumés a été définie comme la fréquence maximale d'utilisation pour les catégories suivantes : (a) sprays : meubles, sols, fours, vitres, désodorisants et autres (b) irritants : eau de Javel, ammoniac, détachants et acides (c) PMD parfumés : produits parfumés, désodorisants liquides ou solides, désodorisants électriques et désodorisants en spray. La fréquence d'utilisation de l'eau de Javel, des sprays, des irritants et des PMD parfumés a été définie avec une variable à 2 classes : non-utilisateurs ("jamais" ou "moins d'une fois par semaine") et utilisateurs ("1-3 jours par semaine" ou "4-7 jours par semaine"). De plus, pour les sprays, les irritants et les PMD parfumés, il a été défini : (a) une variable à 3 classes : non-utilisateurs ("jamais" ou "moins d'une fois par semaine"), 1 produit utilisé par semaine (une catégorie avec une fréquence d'utilisation de "1-3 jours par semaine" ou "4-7 jours par semaine"), 2 produits ou plus utilisés par semaine (2 catégories ou plus avec une fréquence d'utilisation de "1-3 jours par semaine" ou "4-7 jours par semaine") ;

(b) une variable continue : la somme des catégories de PMD utilisées au moins une fois par semaine.

4.2.4 Évaluation de l'utilisation des PMD par l'application

L'application a été développée par Épiconcept (<http://www.epiconcept.fr>), une société spécialisée dans le développement de systèmes d'information pour la santé publique et l'environnement de développement Voozadoo. L'application utilisée est une version adaptée au contexte du nettoyage domestique d'une application précédemment utilisée dans un contexte professionnel (229).

Les participantes volontaires ont utilisé pendant une semaine l'App-CB, préinstallée sur un téléphone fourni, pour scanner le code-barres et remplir un questionnaire dans l'application pour chaque PMD couramment utilisé. Quatre données différentes provenant de l'application ont été analysées, pour chaque produit utilisé : (a) codes-barres (scannés) ; (b) fréquence d'utilisation hebdomadaire (en 4 classes : "moins d'une fois", "une fois", "2-3 fois" et "4-7 fois") ; (c) forme ("spray", "gel", "liquide", "tablette", "crème", "mousse", "cristaux", "lingettes", "cire", "diffuseur", autre (champ libre)) ; (d) nom (champ libre).

Les codes-barres et les noms de marque ont servi de références pour accéder à la liste d'ingrédients la plus précise et à jour de chaque produit, disponible gratuitement sur le site web de la marque. Par conséquent, une base de données prospective code-barres-ingrédients d'environ 2 000 PMD a été constituée (238). La base de données a été mise à jour avec les PMD scannés par les bénévoles de Sepages. Tous les produits (n=617) scannés par les volontaires ont été vérifiés/mis à jour en ce qui concerne les ingrédients et la forme du produit (Sophie Remacle ; Samy Dehissi). Pour chaque participante, le nombre de produits scannés utilisés au moins une fois par semaine a été compté et 2 variables ont été définies : (a) une variable binaire définie par l'utilisation hebdomadaire d'au moins un produit : "utilisateurs" vs "non-utilisateurs" ; (b) une variable à 3 classes définissant le nombre de produits utilisés par semaine : aucun produit, un produit, et au moins deux produits.

Afin de comparer l'évaluation des expositions aux PMD entre le questionnaire et l'App-CB, j'ai retenu 3 catégories d'ingrédients : eau de Javel, ammoniacque et PMD parfumé. Chaque catégorie peut avoir plusieurs dénominations dans les listes d'ingrédients des produits et n'a pas nécessairement un numéro de registre du Chemical Abstracts Service (CAS). Une liste des dénominations utilisées pour chaque ingrédient d'intérêt est présentée en tableau 6.

Tableau 6 : Dénominations utilisées pour classer les ingrédients dans les catégories d'intérêt

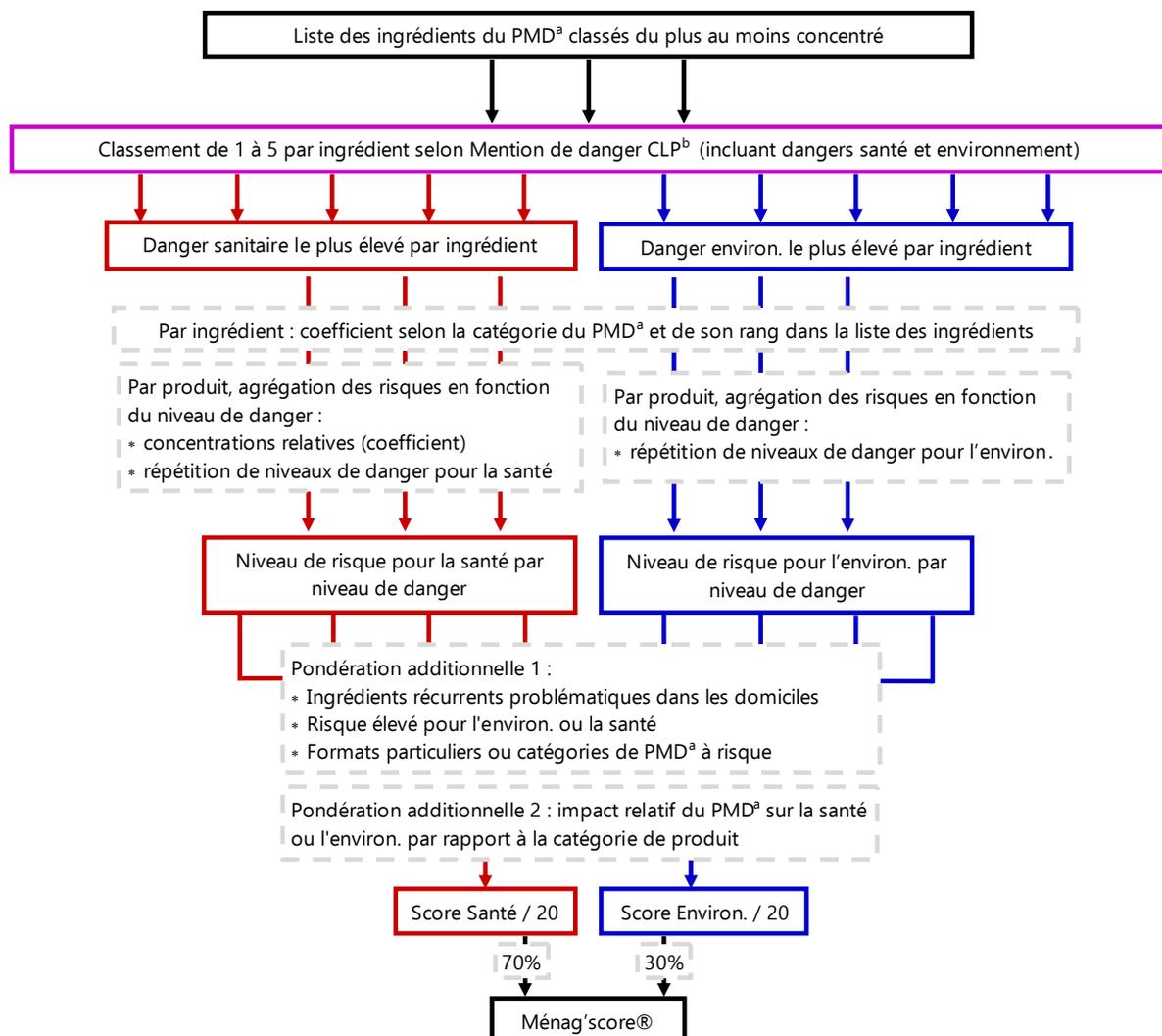
Eau de Javel	Hypochlorite de sodium	Clorox
	Hypochlorous acid	Antiformin
	Sodium hypochlorite	Javel
Ammoniac	Ammoniaque	Ammonium sulfate
	Ammoniac	Nitrogen trihydride
	Ammonia	Hydroxyde d'ammonium
	Hydrogen nitride	Chlorure d'ammonium
	Trihydrogen nitride	Ammonium chloride
	Sulfate d'ammonium	
Produits parfumés	Parfum	Lemonal
	Parfums	3,7-diméthyl-2,6-octadiènal
	Perfume	Geranial
	Perfumes	Géranial
	1-benzopyrane-2-one	Neral
	2h-chromenone	Néral
	Cumarine	Nerol
	Géraniol	Nerodol
	Geraniol	Neraniol
	(2e)-3,7-diméthyl-2,6-diène-1-	Nérol
	oltrans-3,7-diméthyl-2,6-octadién-1-ol	Nérodol
	Isoeugenol	Cis-3,7-diméthyl-2,6-octadién-8-ol
	Salicylate de benzyle	(z)3,7-diméthyl-2,6-octadién-1-ol
	2-hydroxybenzoate de benzyle	Essential oil
	O-hydroxybenzoate de benzyle	Huile essentielle
	Citral	Citronellol
	Pinus palustris oil	3,7-diméthyl-2,6-octadién-1-ol
	Limonene	Linalol
	D-limonene	Coumarine
	Pinene	Coumarines
	A-pinene	

J'ai recherché les noms de produits à l'aide de mots clés spécifiques afin de faciliter la classification des produits : pour l'eau de javel, le terme « javel » sans mention du mot « sans », pour l'ammoniac, le terme « ammoniac » et pour les produits parfumés les termes « parfum », « senteur » et « odeur ». J'ai créé des variables d'exposition à 2 et 3 classes pour le nombre de sprays scannés, l'eau de Javel et les PMD parfumés, en plus des variables continues définies précédemment. De plus, le nombre moyen d'ingrédients de tous les HDPC utilisés chaque semaine a été considéré.

4.2.5 Évaluation des risques des PMD à l'aide du Ménag'Score®

L'institut National de la Consommation (INC) a construit un système de notation du risque environnemental et sanitaire à destination des Produits Ménagers et de Désinfection (PMD) : le Ménag'Score® (239–242). Il se présente sous la forme d'un score lettré de A à E, A

représentant un produit avec peu de risque (sous réserve d'utilisation en suivant les préconisations du fabricant) et E représentant un produit à fort risque (produit fortement déconseillé) pour l'environnement et la santé. L'algorithme de calcul exact est actuellement confidentiel, mais repose sur les principes généraux exposés dans la figure 5.



^a PMD : Produit Ménager et de désinfection

^b CLP : Réglementation *Classification, Labelling Packaging*

Environ. : Abbréviation d'environnement

Figure 5 : Principes du calcul du Ménag'score®

Pour résumer, le principe du Ménag'score® est de classer de manière systématique et automatique les produits ménagers sur leur impact sanitaire et environnemental sur la base de la liste exhaustive des ingrédients des PMD disponibles en théorie librement sur les sites web des fabricants (obligation réglementaire (243)). Pour chaque ingrédient, il est apposé un niveau de danger (de 1 : plus faible à 5 : plus élevé) santé et environnement et ceci pour chaque notification de mention de danger selon la classification à l'étiquetage et à l'emballage des

substances chimiques et des mélanges (*Classification, Labelling and Packaging (CLP)* – Agence Européenne des produits CHimiques (ECHA) (244)). Il est retenu, toujours par ingrédient, le niveau de danger maximal pour la santé et l'environnement, qui sont considérés de manière séparée par la suite. Pour chaque substance, le niveau de danger retenu est alors associé à un coefficient dépendant de la catégorie de produit concernée, incluant tâche et format du produit avec par exemple : « cuisine et salle de bain – spray anticalcaire », et lié à sa position dans la liste des ingrédients (la 1^{re} position dans la liste correspond à l'ingrédient dont la concentration est la plus élevée et la dernière position à l'ingrédient dont la concentration est la plus faible). Dans le cas particulier de l'environnement et en partant de l'hypothèse qu'une substance aura d'autant plus un impact sur l'environnement qu'il s'y accumule, l'INC considère que la quantité de produits rejetée dans l'environnement prédomine sur la concentration spécifique de l'ingrédient dans le produit. Pour l'environnement, l'INC ne retient pas de notion de position (le niveau de concentration de l'ingrédient n'est pas pris en compte). Chaque substance de la liste des ingrédients se voit alors attribuer une première note spécifique à la catégorie de produit concernée.

L'ensemble des notes de chaque substance d'un produit donné sont agrégées en fonction du niveau de danger d'où elles sont issues (de 1 à 5) : le nombre obtenu pour chaque niveau de danger est inséré dans une formule simulant un abaque d'évaluation des risques liés à l'exposition chimique ou la hiérarchisation du risque chimique (relation entre la récurrence d'un même niveau de danger (corrigée de la concentration pour la santé), de l'utilisation du produit et d'un facteur d'équivalence toxique très simplifié pour la santé ou l'environnement, respectivement). Les résultats pour la santé et l'environnement sont à leur tour agrégés pour obtenir une note générale liée à l'utilisation du produit. Afin de prendre en compte la présence éventuelle de substances spécifiques dont la récurrence d'exposition pour le consommateur est trop importante dans son environnement et/ou trop problématique pour la santé et/ou pour l'environnement selon des références bibliographiques, mais non prises en compte par l'ECHA, une pénalisation factorielle est attribuée à la note générale (c'est par exemple le cas des perturbateurs endocriniens, CMR, polluants ...). Par exemple, les thiazolinones qui ont des effets irritants et sensibilisants (211) sont utilisés à des niveaux minimes dans les produits afin d'en assurer la conservation. Cependant, de nombreux produits en contiennent (peintures, cosmétiques, autres produits ménagers), et participent à un niveau général d'exposition plus

élevé que si l'on considère chaque produit individuellement. Ainsi, il est pris en compte la récurrence de l'exposition à certaines molécules sur l'ensemble des produits de consommation. Deux scores numériques (allant de 0 : risque le plus élevé à 20 : absence de risque connu) sont ainsi obtenus, un pour la santé et un pour l'environnement. Les deux scores santé et environnement sont ensuite additionnés, suivant une pondération de 70% pour la note santé et de 30% pour la note environnement, pour obtenir un score global, en 5 rangs de A à E. Nous avons ainsi 3 scores par PMD (Ménag'score® - santé, Ménag'score® - environnement et Ménag'score® - global).

J'ai défini deux variables pour chaque score (Ménag'score® - santé, Ménag'score® - environnement et Ménag'score® - global): (a) Le score représentant le plus grand risque sur l'ensemble des PMD utilisés de manière hebdomadaire par la participante en binaire pour des raisons d'effectifs (Les Ménag'score® A, B ou C sont rarement les scores maximums) 0 : aucun PMD hebdomadaire ou score maximum de A, B ou C et 2 : PMD hebdomadaire ayant un score maximum de D ou E) (b) le nombre de PMD utilisés de façon hebdomadaire ayant un score de D ou E.

4.2.6 Autres co-variables et facteurs de confusion

L'âge au début de l'étude (déclaré au premier trimestre de la grossesse) a été considéré comme une variable continue. Le statut tabagique a été défini comme une variable à 2 classes, avec " fumeuses actuelles " (au moins 1 cigarette par jour entre la conception et la détection de la grossesse). Dans le cas contraire, les participantes étaient considérées comme des " non-fumeuses vie ou actuellement ". L'Indice de Masse Corporelle (déclaré au premier trimestre de la grossesse) a été défini en une variable binaire ($IMC ; \geq 25 \text{ kg.m}^{-2}$).

4.2.7 Stratégies d'analyse

Comparaison de l'application smartphone et du questionnaire

L'utilisation de PMD évaluée par le biais de l'App-CB et du questionnaire en ligne a été comparée par des κ , en tenant compte de la dépendance des κ (due aux données répétées) à l'aide du package R « multiagree » fourni par l'auteur de la méthode (245). Le test T de Hotelling a été utilisé pour tester les différences entre les 3 sous- κ calculés à chaque temps de collecte des données et ses paramètres estimés à l'aide d'une méthode bootstrap comme décrit par l'auteur du package R (245). La force de l'accord pour les κ a été interprétée selon

les recommandations (246): faible : <0 ; léger : 0-0,2 ; moyen : 0,2-0,4 ; modéré : 0,4-0,6 ; substantiel : 0,6-0,8 ; et presque parfait : 0,8-1.

Emploi du Ménag'score®

Les associations entre les trois Ménag'score® des PMD, et le score de symptômes d'asthme ont été évaluées par un modèle d'équations d'estimation généralisées (PROC GENMOD ; SAS), pour tenir compte des données répétées, et ajustées sur l'âge, le statut tabagique et l'IMC.

Les analyses ont été réalisées à l'aide de la version 9.3 de SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) et de la version 4.0.2 de R et de l'interface Rstudio version 1.3.1073.

Partie 5 Résultats et discussion

5.1 Exposition aux PMD irritants et asthme actuel allergique ou non allergique chez la femme âgée

Ce travail a fait l'objet d'une publication scientifique :

Lemire P, Dumas O, Chanoine S, Temam S, Severi, G, Boutron-Ruault MC, Zock JP, Siroux V, Varraso R, Le Moual N. **Domestic Exposure to Irritant Cleaning Agents and Asthma in Women.** *Environment International* **2020**; 144 :106017. doi:10.1016/j.envint.2020.106017

5.1.1 Caractéristiques de la population incluse

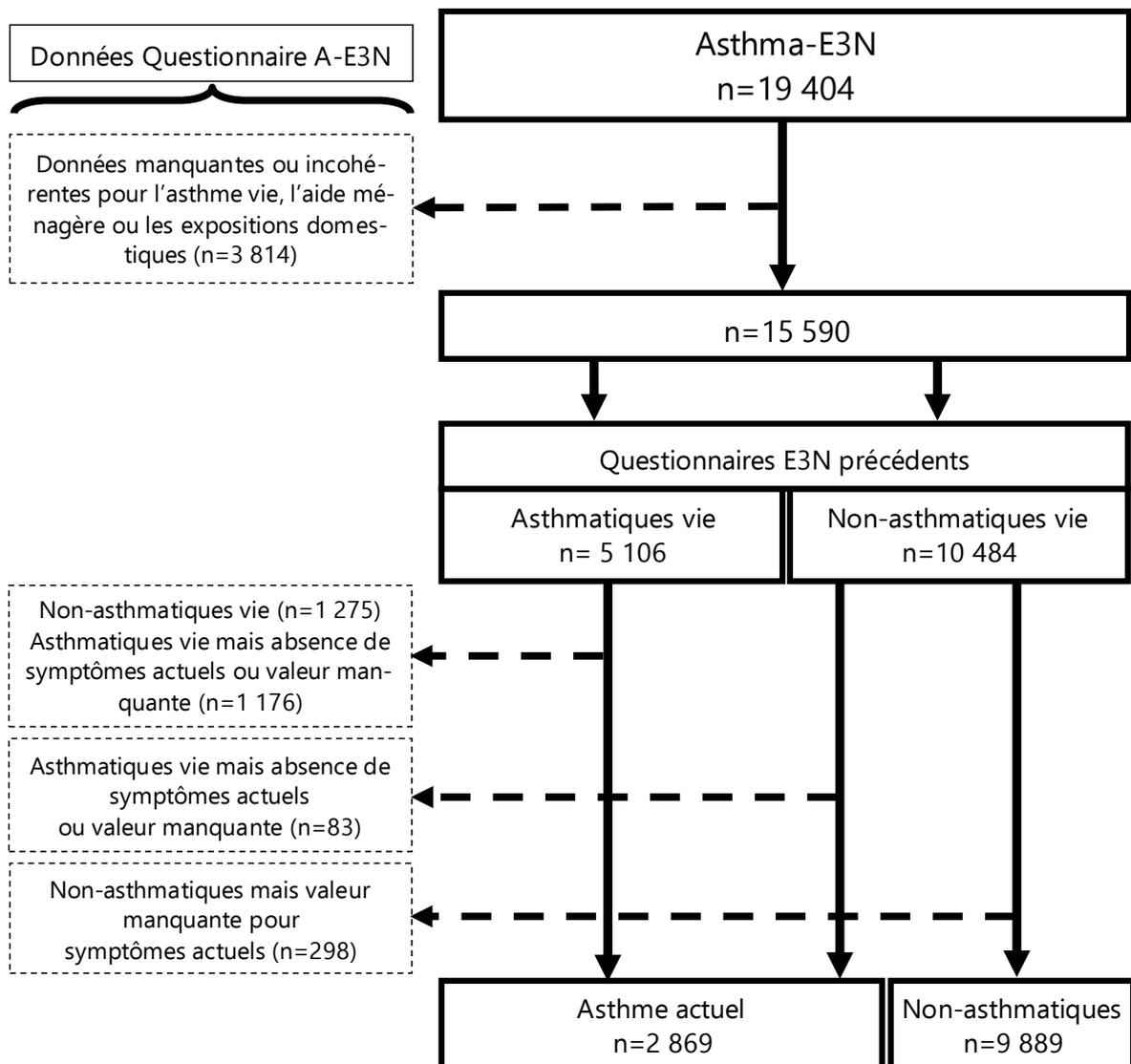


Figure 6 : Organigramme de sélection de population : Asthma-E3N

Un total de 12 758 femmes, 2 869 ayant un asthme actuel et 9 889 n'ayant jamais eu d'asthme, ont été incluses dans l'analyse (figure 6), après exclusion des femmes dont les données sur l'asthme vie (n=2 054), l'aide-ménagère (n=1 213) ou l'exposition domestique (n=547) étaient manquantes ou incohérentes. De plus, 2 832 femmes sans asthme actuel ou avec des valeurs manquantes pour les symptômes actuels ont été exclues de l'analyse. Les femmes exclues en raison de données manquantes étaient plus âgées, plus souvent en surpoids et fumeuses actuelles, avaient un niveau d'études plus faible et utilisaient davantage de sprays et de PMD irritants, par rapport aux femmes incluses (tableau 7). Les femmes exclues en raison de données incohérentes sur l'asthme étaient plus souvent fumeuses, avaient un niveau d'éducation plus élevé, présentaient plus de comorbidités allergiques et avaient plus souvent obtenu un remboursement de CSI au cours des 12 derniers mois, par rapport aux femmes incluses.

Tableau 7 : Caractéristiques démographiques de la population exclue comparées à la population incluse

	Population d'étude	Exclues – données manquantes	Exclues – pas de données sur l'asthme
n	12758	3814	2832
Âge (années), moyenne ± e.t	69,7 ± 6,1	72,0 ± 6,7^a	69,4 ± 6,0
IMC (Indice de masse corporelle), n (%)	12758	3814^a	2832
<20	12,5	11,3	11,6
[20-25[55,4	54,1	54,3
[25-30[24,8	26,1	26,0
≥30	7,3	8,5	8,1
Statut tabagique, n (%)	12704	3744^a	2816^a
Non-fumeur	53,8	56,5	50,3
Ancien fumeur	41,9	38,5	45,4
Fumeur actuel	4,3	5,0	4,4
Niveau d'études, n (%)	12267	3623^a	2719^a
< Baccalauréat	10,7	18,2	10,5
Entre le baccalauréat et la Licence	52,0	48,6	48,0
Licence ou Master 1	19,2	15,8	20,3
Master 2 ou supérieur	18,1	17,3	21,3
Utilisation hebdomadaire d'irritants^b, n (%)	5757 (46,7)	1597 (53,2)^a	1311 (47,9)
Utilisation hebdomadaire de sprays^b, n (%)	2866 (23,1)	804 (27,1)^a	648 (23,6)
Rhinite allergique actuelle (questionnaire), n (%)	2701 (25,5)	683 (26,3)	851 (39,3)^a
Traitement pour maladie allergique (données de remboursement), 12 mois, n (%)	4615 (36,2)	1344 (35,2)	1221 (43,1)^a
Utilisation de CSI^c (données de remboursement), 12 mois, n (%)	1825 (14,3)	593 (15,6)	486 (17,2)^a

^a p-value du test du χ^2 pour la différence entre les asthmatiques et les non-asthmatiques

^b Les PMD irritants regroupent 4 catégories: ammoniac, javel, acides et détachants

^c Au moins un CSI de remboursés sur les 12 derniers mois (codes ATC: R03BA, R03AK06-13, R03AL08-9)

gras : caractéristiques statistiquement différentes de la population incluse (test du χ^2 ; $p < 0,05$)

Les femmes étaient âgées en moyenne de 70 ans, un tiers d'entre elles étaient en surpoids (IMC > 25 kg/m²), la moitié d'entre elles ne fumaient jamais et la moitié d'entre elles ont déclaré utiliser au moins un PMD irritant par semaine (tableau 8). Les femmes souffrant d'asthme actuel avaient un IMC plus élevé, étaient plus souvent fumeuses, se faisaient plus souvent aider pour leurs tâches de nettoyage, utilisaient plus de PMD irritants et de sprays, avaient plus souvent une rhinite allergique ou des comorbidités allergiques et des remboursements de CSI que les femmes n'ayant jamais eu d'asthme ($p < 0,0001$).

Tableau 8 : Caractéristiques des femmes incluses dans Asthma-E3N selon le statut d'asthme

	Non-asthmatique	Asthme actuel	<i>p</i> -value ^a
n	9889	2869	
Âge (années), moyenne ± e.t	69,7 ± 6,1	69,5 ± 5,9	0,69
IMC (Indice de masse corporelle), n (%)	9889	2869	<0,0001
<20	1299 (13,1)	289 (10,1)	
[20-25[5653 (57,2)	1421 (48,5)	
[25-30[2348 (23,7)	816 (28,4)	
≥30	589 (6,0)	343 (12,0)	
Statut tabagique, n (%)	9853	2851	<0,0001
Non-fumeur	5406 (54,9)	1423 (50,0)	
Ancien fumeur	4021 (40,8)	1307 (45,8)	
Fumeur actuel	426 (4,3)	121 (4,2)	
Niveau d'études, n (%)	9513	2754	0,1224
< Baccalauréat	1025 (10,8)	286 (10,4)	
Entre le baccalauréat et la Licence	4989 (52,4)	1396 (50,7)	
Licence ou Master 1	1826 (19,2)	529 (19,2)	
Master 2 ou supérieur	1673 (17,6)	543 (19,7)	
Aide-ménagère, n (%)	9889	2869	
Oui	3794 (38,4)	1328 (46,3)	<0,0001
Utilisation hebdomadaire d'irritants^b, n (%)	9550	2776	
Oui	4364 (45,7)	1393 (50,2)	<0,0001
Utilisation hebdomadaire de sprays^b, n (%)	9644	2791	
Oui	2140 (22,2)	726 (26,0)	<0,0001
Rhinite allergique actuelle (questionnaire), n (%)	8330	2260	
Oui	1384 (16,6)	1317 (58,3)	<0,0001
Traitement pour maladie allergique (données de remboursement), 12 mois, n (%)	9889	2869	
Oui	2967 (30,0)	1648 (57,4)	<0,0001
Utilisation de CSI^c (données de remboursement), 12 mois, n (%)	9889	2869	
Oui	459 (4,6)	1366 (47,6)	<0,0001

^a *p*-value du test du χ^2 pour la différence entre les asthmatiques et les non-asthmatiques

^b Les PMD irritants regroupent 4 catégories: ammoniac, javel, acides et détachants

^c Au moins un CSI de remboursé sur les 12 derniers mois (codes ATC: R03BA, R03AK06-13, R03AL08-9)

5.1.2 Utilisation de PMD irritants et risque d'asthme actuel

L'utilisation hebdomadaire d'au moins un PMD irritant à domicile était associée à un risque plus élevé d'asthme actuel (Odds-Ratio (ORa) ajusté [95%CI] : 1,17 [1,07-1,27], tableau 9). Une relation dose-réponse a été observée (p de tendance < 0,0001) : le risque d'asthme actuel augmente avec le nombre de produits irritants utilisés, et avec la fréquence d'utilisation.

Tableau 9 : Associations entre l'utilisation de PMD, en fréquence ou nombre hebdomadaire, et l'asthme actuel

Utilisation hebdomadaire de PMD irritants ^b	n	Non-asthmatique, %	Asthme Actuel, %	OR brut (IC à 95%)	n	OR ajusté ^{a,*} (IC à 95%)
		n=9550	n=2776			
Au moins 1						
<i>Non (référence)</i>	6569	54,3	49,8	1	6551	1
<i>Oui</i>	5757	45,7	50,2	1,20 [1,10-1,30]	5723	1,17 [1,07-1,27]
Nombre						
1	4244	34,1	35,6	1,14 [1,04-1,25]	4223	1,12 [1,02-1,23]
2	1283	10,1	11,5	1,25 [1,08-1,43]	1274	1,21 [1,05-1,39]
≥3	230	1,5	3,1	2,20 [1,67-2,89]	226	2,08 [1,57-2,75]
p de tendance				<0,0001		<0,0001
Fréquence						
1-3j/semaine	4705	37,8	39,6	1,14 [1,04-1,25]	4679	1,12 [1,02-1,23]
4-7j/semaine	1052	7,9	10,6	1,46 [1,26-1,69]	1044	1,41 [1,22-1,64]
p de tendance				<0,0001		<0,0001

^a Ajusté sur l'âge, le statut tabagique et l'IMC (Indice de Masse Corporelle)

^b Les PMD (Produits Ménagers et de Désinfection) irritants regroupent 4 catégories: ammoniac, javel, acides et détachants

* n=12,274 ; 52 exclus en raison de l'absence de données sur le statut tabagique

Les analyses stratifiées sur l'aide-ménagère (tableau 10), sur l'utilisation de sprays (tableau 11) ou sur la prise en compte des remboursements de CSI (tableau 12) ont conduit à des associations statistiquement significatives au sein de chaque groupe et aucune interaction statistiquement significative n'a été observée. Néanmoins, les associations étaient légèrement plus fortes chez les femmes sans aide-ménagère (tableau 10), les femmes utilisant régulièrement des sprays (tableau 11) et les asthmatiques n'ayant pas bénéficié d'un remboursement de CSI (tableau 12) au cours des 12 derniers mois.

Tableau 10 : Associations entre l'utilisation de PMD irritants, en fréquence ou nombre hebdomadaire, et l'asthme actuel stratifiées sur l'aide-ménagère

	Aide-ménagère			
	Non n=7366		Oui n=4908	
Utilisation hebdomadaire de PMD irritants^b	n	OR ajusté ^a [IC à 95%]	n	OR ajusté ^a [IC à 95%]
Au moins 1				
<i>Non (référence)</i>	3818	1	2733	1
<i>Oui</i>	3548	1,20 [1,07-1,35]	2175	1,18 [1,03-1,34]
Nombre				
1	2629	1,15 [1,01-1,30]	1594	1,13 [0,98-1,34]
2	786	1,22 [1,01-1,47]	346	1,24 [1,00-1,54]
≥3	133	2,41 [1,67-3,48]	93	1,72 [1,11-2,66]
p de tendance		<0,0001		0,0025
Fréquence				
1-3j/semaine	2898	1,14 [1,01-1,29]	1781	1,13 [0,98-1,29]
4-7j/semaine	650	1,47 [1,21-1,80]	394	1,41 [1,12-1,78]
p de tendance		<0,0001		0,0027

^a Ajusté sur l'âge, le statut tabagique et l'IMC (Indice de Masse Corporelle)

^b Les PMD (Produits Ménagers et de Désinfection) irritants regroupent 4 catégories : ammoniac, javel, acides et détachants

Tableau 11 : Associations entre l'utilisation de PMD irritants, en fréquence ou nombre hebdomadaire, et l'asthme actuel stratifiées sur l'utilisation hebdomadaire de sprays

	Utilisation hebdomadaire de sprays			
	Non n=9267		Oui n=2785	
Utilisation hebdomadaire de PMD irritants^b	n	OR ajusté ^a [IC à 95%]	n	OR ajusté ^a [IC à 95%]
Au moins 1				
<i>Non (référence)</i>	5491	1	971	1
<i>Oui</i>	3776	1,12 [1,01-1,24]	1814	1,19 [0,99-1,44]
Nombre				
1	2965	1,10 [0,98-1,22]	1156	1,09 [0,89-1,34]
2	730	1,20 [0,99-1,44]	519	1,18 [0,92-1,52]
≥3	81	1,43 [0,87-2,35]	139	2,34 [1,61-3,39]
p de tendance		0,0101		0,0004
Fréquence				
1-3j/semaine	3207	1,09 [0,98-1,21]	1362	1,12 [0,92-1,36]
4-7j/semaine	569	1,31 [1,07-1,60]	452	1,44 [1,12-1,85]
p de tendance		0,0065		0,0071

^a Ajusté sur l'âge, le statut tabagique et l'IMC (Indice de Masse Corporelle)

^b Les PMD (Produits Ménagers et de Désinfection) irritants regroupent 4 catégories : ammoniac, javel, acides et détachants

Tableau 12 : Associations entre l'utilisation de PMD irritants, en fréquence ou nombre hebdomadaire, et l'asthme actuel stratifiées sur l'utilisation de CSI

Utilisation hebdomadaire de PMD irritants ^b	n, total	Asthme actuel, sans CSI ^a		Asthme actuel, avec CSI ^a	
		n	OR ajusté ^b [IC à 95%]	n	OR ajusté ^b [IC à 95%]
Au moins 1					
<i>Non (référence)</i>	6551	705	1	673	1
<i>Oui</i>	5723	736	1,22 [1,09-1,37]	644	1,12 [0,99-1,25]
Nombre					
1	4223	520	1,16 [1,03-1,31]	461	1,07 [0,94-1,22]
2	1274	165	1,22 [1,02-1,47]	152	1,19 [0,99-1,44]
≥3	226	51	2,52 [1,81-3,52]	31	1,61 [1,08-2,40]
p de tendance			<0,0001		0,0092
Fréquence					
1-3j/semaine	4679	582	1,17 [1,04-1,32]	506	1,07 [0,94-1,21]
4-7j/semaine	1044	154	1,47 [1,21-1,78]	138	1,35 [1,11-1,65]
p de tendance			<0,0001		0,0084

^a au moins un CSI remboursé sur les 12 derniers mois

^b Ajusté sur l'âge, le statut tabagique et l'IMC (Indice de Masse Corporelle)

^c Les PMD (Produits Ménagers et de Désinfection) irritants regroupent 4 catégories: ammoniac, javel, acides et détachants

5.1.3 Utilisation de PMD irritants et risque d'asthme actuel en fonction du statut allergique ou non allergique

Les associations entre l'utilisation hebdomadaire de PMD irritants et l'asthme actuel étaient statistiquement significatives et similaires pour l'asthme allergique (1,19 [1,07-1,32]) et non allergique (1,15 [1,02-1,30]) défini par le remboursement de médicaments (figure 7). Pour l'asthme non allergique, aucune tendance significative n'a été observée en fonction du nombre de PMD utilisés par semaine (1 irritant : 1,15 [1,01-1,32]) ; > 2 irritants : 1,13 [0,93-1,37], p de tendance = 0,0580), alors que la force de l'association augmentait avec la fréquence d'utilisation (1-3 jours/semaine : 1,12 [0,99-1,28] ; 4-7 jours/semaine : 1,27 [1,02-1,57] ; p de tendance < 0,02). En revanche, la force des associations avec l'asthme allergique défini par le remboursement de médicament augmentait significativement avec l'utilisation du produit, en nombre (1 irritant : 1,09 [0,97-1,23] ; au moins 2 irritants : 1,46 [1,25-1,71]) comme en fréquence (1-3 jours/semaine : 1,12 [1,00-1,25] ; 4-7 jours/semaine : 1,52 [1,27-1,82]) ; p de tendance < 0,001 pour les deux).

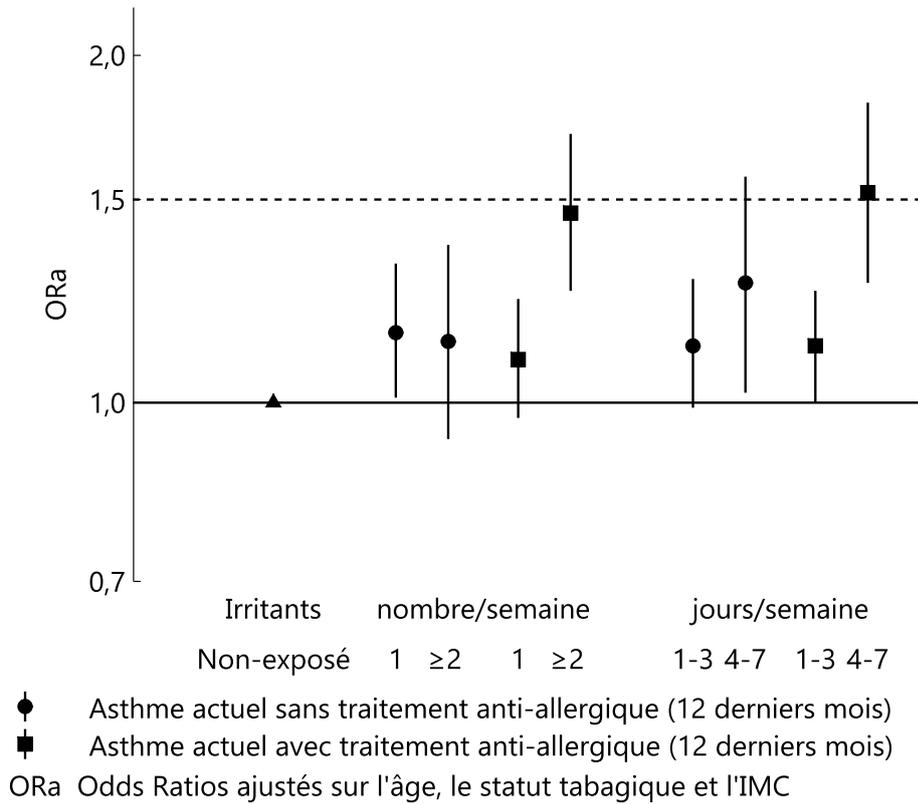


Figure 7 : Associations entre l'utilisation hebdomadaire de PMD irritants, en fréquence et nombre, et l'asthme actuel en fonction du statut allergique

Les analyses de sensibilité faisant varier la sensibilité ou la spécificité de l'évaluation de du statut allergique par les traitements remboursés (tableau 13) ont donné des résultats similaires.

Tableau 13 : Associations entre l'utilisation de PMD irritants et l'asthme actuel allergique ou non allergique, en fonction de définitions différentes basées sur le remboursement de médicament

Utilisation hebdomadaire de PMD irritants ^b	n, total	Asthme actuel non allergique		Asthme actuel allergique	
		n	OR ajusté ^a [IC à 95%]	n	OR ajusté ^a [IC à 95%]
Au moins 1					
Analyses principales					
<i>Non (référence)</i>	6551	590	1	788	1
<i>Oui</i>	5723	581	1,15 [1,02-1,30]	799	1,19 [1,07-1,32]
2 remboursements sur les 12 derniers mois					
<i>Non (référence)</i>	6551	789	1	589	1
<i>Oui</i>	5723	764	1,13 [1,01-1,26]	616	1,23 [1,09-1,38]
Codes ATC non spécifiques					
<i>Non (référence)</i>	6551	530	1	848	1
<i>Oui</i>	5723	494	1,09 [0,96-1,24]	886	1,22 [1,10-1,35]
Groupe de référence sans comorbidités allergiques					
<i>Non (référence)</i>	5060	590	1	788	1
<i>Oui</i>	4356	581	1,19 [1,05-1,35]	799	1,23 [1,10-1,38]

^a Ajusté sur l'âge, le statut tabagique et l'IMC (Indice de Masse Corporelle)

^b Les PMD (Produits Ménagers et de Désinfection) irritants regroupent 4 catégories : ammoniac, javel, acides et détachants

^c Au moins un CSI de remboursé sur les 12 derniers mois (codes ATC: R03BA, R03AK06-13, R03AL08-9) ; ATC: Anatomique Thérapeutique Chimique

En utilisant la définition de l'allergie basée sur le questionnaire, aucune association n'a été observée entre l'utilisation hebdomadaire d'irritants et l'asthme non allergique défini par questionnaire, que ce soit en considérant le nombre de produits ou la fréquence d'utilisation (figure 8). En revanche, un risque accru d'asthme allergique défini par questionnaire a été observé avec l'utilisation hebdomadaire de PMD irritants, que ce soit en nombre (1 irritant =1,27 [1,11-1,44] ; au moins 2 produits=1,62 [1,37-1,93]) ou en fréquence (1-3 jours/semaine=1,30 [1,15-1,47] ; 4-7 jours/semaine=1,64 [1,35-2,01]), avec des tendances significatives (p<0,0001).

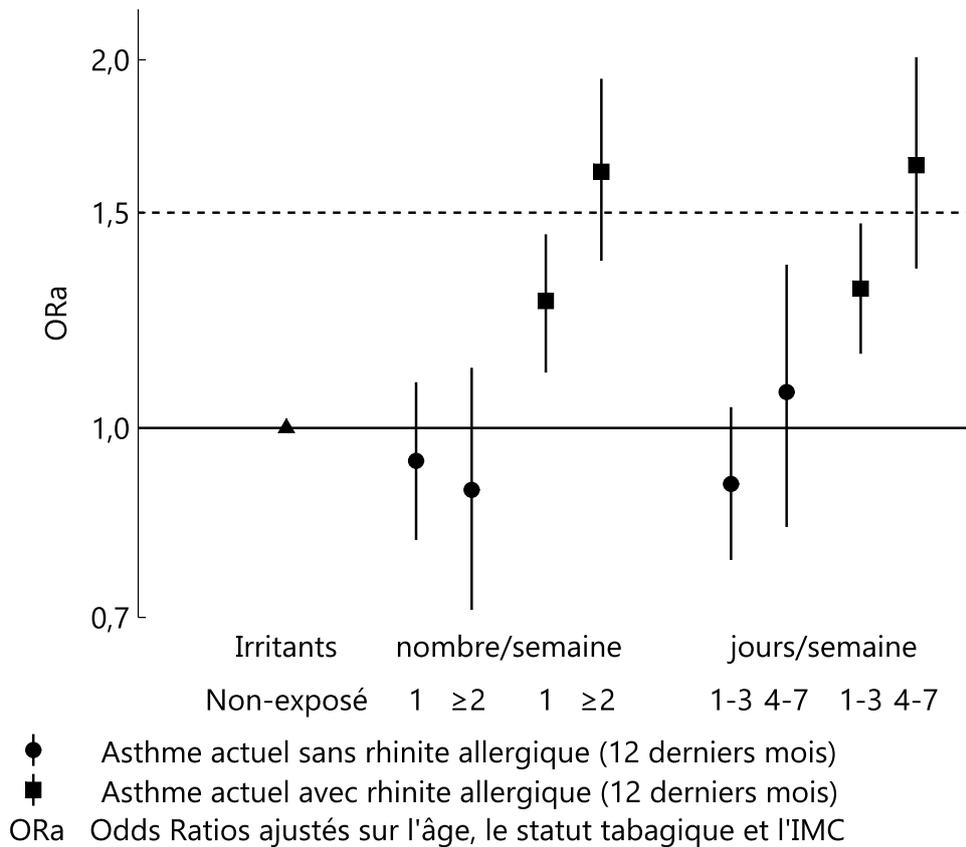


Figure 8 : Associations entre l'utilisation hebdomadaire de PMD, en fréquence ou nombre, et l'asthme avec ou sans rhinite allergique évaluée par questionnaire

De plus, des analyses stratifiées sur le statut allergique (défini par le remboursement de médicaments) ont été effectuées sur 7829 participantes non allergiques (dont 1171 asthmatiques actuels) et 4445 allergiques (dont 1587 asthmatiques actuels). Les associations entre l'utilisation hebdomadaire d'irritants et l'asthme actuel étaient similaires pour les participantes non allergiques et allergiques, mais non significatives pour les participantes allergiques ($p=0,15$; tableau 14). Chez les participantes non allergiques et allergiques, la force de l'association augmentait avec le nombre et la fréquence d'utilisation (tendance $p < 0,02$ pour les deux).

Tableau 14 : Associations ajustées entre l'utilisation hebdomadaire de PMD et l'asthme actuel, stratifiées sur le statut allergique

Utilisation hebdomadaire de PMD irritants ^b	Individus non allergiques ^a (n=7829)		Individus allergiques ^a (n=4445)	
	n	OR ^b [95%CI]	n	OR ^b [95%CI]
Au moins 1				
<i>Non (référence)</i>	4272	1	2279	1
<i>Oui</i>	3557	1,19 [1,05-1,35]	2166	1,10 [0,97-1,24]
Nombre				
1	2655	1,20 [1,05-1,37]	1568	1,00 [0,87-1,15]
2	776	1,08 [0,87-1,34]	498	1,24 [1,01-1,52]
≥3	126	1,67 [1,08-2,57]	100	2,27 [1,51-3,40]
p de tendance		0,0127		0,0011
Fréquence				
1-3j/semaine	2937	1,16 [1,02-1,32]	1742	1,04 [0,91-1,18]
4-7j/semaine	620	1,32 [1,06-1,65]	424	1,37 [1,11-1,70]
p de tendance		0,0034		0,0172

^a au moins un traitement pour rhinite, dermatite ou conjonctivite allergique sur les 12 derniers mois

^b pour l'asthme actuel, ajusté sur l'âge, le statut tabagique et l'IMC (Indice de Masse Corporelle)

^c Les PMD irritants regroupent 4 catégories: ammoniac, javel, acides et détachants

5.1.4 Principaux résultats

Ce premier travail de thèse rapporte un risque accru d'asthme actuel chez les utilisateurs hebdomadaires de PMD irritants à domicile, et une relation dose-réponse en fonction de la fréquence et du nombre de produits utilisés. Des associations similaires ont été observées, quel que soit le statut allergique. Des associations cohérentes ont été observées dans plusieurs analyses de sensibilité, ce qui souligne la robustesse des résultats.

5.1.5 Comparaison des résultats à la littérature

Ces résultats sont cohérents avec les études précédentes sur l'utilisation professionnelle et domestique de l'eau de Javel. Les données de la littérature montrent un risque accru d'asthme en cas d'exposition professionnelle à l'eau de Javel (23), mais les recherches sur l'utilisation de PMD sont beaucoup plus limitées, en particulier pour les irritants. Il convient de noter que nous observons dans la population E3N un risque accru d'asthme actuel chez les utilisateurs de PMD irritants, même pour un faible nombre de produits utilisés chaque semaine, alors que des études antérieures n'ont fait état d'une association que pour une utilisation quotidienne (4-7 jours/semaine) de PMD irritants à domicile (28,165,166). Dans la cohorte respiratoire européenne ECRHSII, une association significative entre l'utilisation quotidienne d'eau de Javel et un score de symptômes d'asthme élevé (dans les 12 derniers mois) a été observée (166) alors qu'aucune association significative avec l'asthme incident n'a été observée

pour l'utilisation hebdomadaire d'eau de Javel (28). Parmi les jeunes adultes en Allemagne, une association a été observée entre l'utilisation quotidienne de désinfectants, qui sont probablement principalement des irritants (165), et l'asthme incident dans une population jeune (19-24 ans ; 55,6% de femmes). Dans l'ensemble, nos résultats sont cohérents avec les précédentes publications dans le cadre professionnel, suggérant une association entre une exposition chronique faible à modérée aux irritants et l'asthme (25).

5.1.6 Forces et limites de l'étude

L'un des points forts de cette analyse est que l'étude a bénéficié pour la première fois dans la littérature des données d'une très large population ($n > 12\ 000$) enrichie en asthmatiques, dont un quart de femmes souffrant d'asthme actuel, ce qui a permis d'approfondir les analyses sur des sous-populations spécifiques. Bien que notre hypothèse *a priori* était que l'association serait plus forte chez les personnes sans aide-ménagère, nous avons observé des associations similaires, quel que soit le statut d'aide-ménagère. Une explication possible est que les aides ménagères utiliseraient les PMD principalement en présence des participantes, ce qui est probable dans une population de femmes âgées (âge moyen d'environ 70 ans, en 2011). Une telle exposition passive peut ne pas être négligeable (173) et peut varier en fonction de la population et du temps que les personnes passent à la maison. Le faible temps passé à domicile pourrait expliquer l'absence d'association observée entre l'utilisation de PMD (score composite ou irritant : eau de javel, ammoniac ou acides) et l'asthme actuel dans une étude récente chez les adolescents (247) alors que nos résultats suggèrent une association dans la population âgée E3N. Il est également possible que, même avec une aide-ménagère, il y ait toujours une utilisation active de PMD irritants. L'association entre l'utilisation de sprays et l'asthme a été suggérée par plusieurs études (28,145,157), et pourrait expliquer en partie les associations observées de l'asthme actuel avec les irritants. Cependant, dans la présente étude, l'association rapportée entre l'utilisation hebdomadaire d'irritants et l'asthme actuel était indépendante de l'utilisation de sprays. De plus, comme attendu, il a été observé une association légèrement moins prononcée entre les irritants et l'asthme actuel chez les asthmatiques avec des CSI remboursés (anti-inflammatoires). Enfin, les associations significatives persistent dans diverses analyses de sensibilité, ce qui suggère la robustesse de nos résultats.

L'accès aux données exhaustives de remboursement des médicaments et aux

questionnaires épidémiologiques standardisés pour tous les participants à E3N est un autre point fort de l'étude. Pour la première fois dans la littérature, une telle base de données a été utilisée pour évaluer le statut allergique, en identifiant le remboursement des traitements délivrés spécifiquement pour la rhinite, la conjonctivite ou la dermatite allergique. L'étude de l'asthme allergique en tant que phénotype spécifique ou non (analyse stratifiée) a conduit à la même conclusion. Pour évaluer l'impact potentiel des erreurs de classification dans l'évaluation du statut allergique, des analyses de sensibilité ont été réalisées en faisant varier la spécificité de la définition allergique. L'ampleur des associations augmentait avec le nombre de remboursements (spécificité plus élevée) et diminuait lors de l'inclusion de codes ATC non spécifiques (spécificité plus faible), ce qui est cohérent avec les recommandations précédentes sur l'importance de privilégier la spécificité à la sensibilité dans la recherche étiologique (248). Lorsque le statut allergique est évalué par questionnaire, à l'aide de la rhinite allergique (61), c'est-à-dire sans tenir compte de la conjonctivite ou de la dermatite dans la définition, des associations significatives ont été observées uniquement pour l'asthme allergique. Une méthode de référence, telle que les niveaux d'IgE ou les tests cutanés, tous deux non disponibles dans E3N, aurait été plus appropriée pour distinguer l'asthme allergique de l'asthme non allergique.

Cette étude présente également des limites. La population Asthma-E3N est constituée principalement de femmes âgées avec un haut niveau d'études, ce qui limite la généralisation des résultats. Les femmes incluses dans la cohorte E3N sont des membres du régime d'assurance maladie MGEN, qui couvre principalement les travailleurs, ou leurs conjoints, du secteur de l'éducation publique. Environ 90% des participantes avaient au moins le baccalauréat, alors que seulement 18% des femmes âgées de plus de 65 ans avaient ce niveau de diplôme en 2010 en France (249). Des études portant sur d'autres catégories d'âge ou socioéconomiques pourraient être nécessaires pour approfondir l'association entre l'utilisation domestique d'irritants et l'asthme. Par ailleurs, les remboursements de médicaments ne reflètent pas systématiquement leur prise ni les fenêtres d'exposition (79,89). Bien que les médicaments en vente libre (OTC) n'aient pas pu être enregistrés, cela devrait avoir peu d'impact sur les résultats, car ces médicaments ne sont commercialisés que depuis 2008 en France (250). De plus, une étude a estimé que seulement 14% des Français souffrant de rhinite allergique n'utilisent que des antihistaminiques en vente libre (251). D'autre part, l'évaluation

de l'exposition aux produits de nettoyage irritants dans un contexte épidémiologique n'est pas triviale. Dans ces travaux, les produits de nettoyage ont été réduits à certains composants suspectés d'être des irritants. Mais certains des ingrédients des produits de nettoyage peuvent réagir avec d'autres produits chimiques comme les chloramines (167,252), et le mélange de l'eau de Javel avec des acides produit du chlore, un puissant irritant des voies respiratoires (167,253). Des méthodes plus objectives pour évaluer l'exposition aux PMD pourraient être utiles dans les études épidémiologiques afin de gérer la diversité des produits utilisés et potentiellement étudier non seulement des groupes de produits, mais leurs ingrédients précis (229).

5.2 Utilisation de produit d'entretien évaluée par une application smartphone et l'asthme chez la femme

Ce travail a fait l'objet d'une publication scientifique :

Lemire P, Temam S, Lyon-Caen S, Quinot C, Sévin E, Remacle S, Supernant K, Slama R, Dumas O, Siroux V, Le Moual N and the Sepages study group. **Comparison of a Barcode-Based Smartphone Application to a Questionnaire to Assess the Use of Cleaning Products at Home and Their Association with Asthma Symptoms.** *International Journal of Environmental Research and Public Health* **2021**; *18*: 3366 doi:10.3390/ijerph18073366.

5.2.1 Caractéristiques de la population incluse

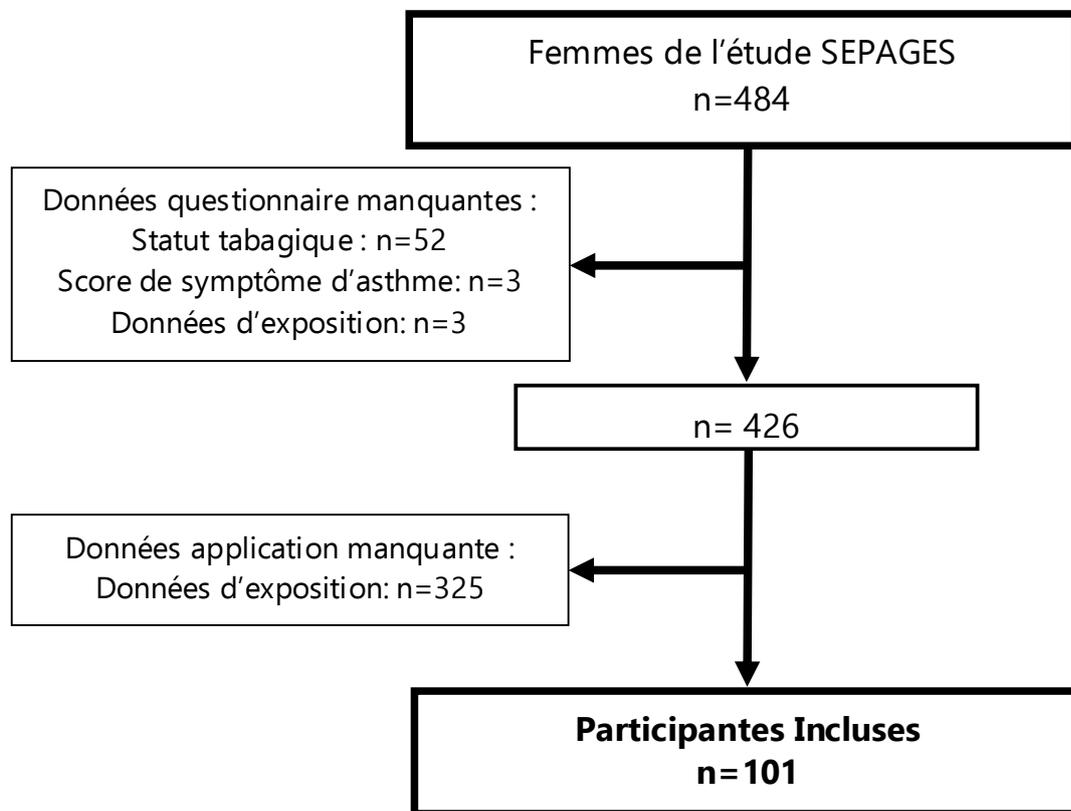


Figure 9 : Organigramme de sélection de population : Sepages

Les participantés dont les données d'exposition ont été évaluées au moins une fois par les deux méthodes et ayant des données complètes du questionnaire de santé ont été incluses dans l'analyse comparative (figure 9). Les taux de participation à l'App-CB étaient similaires à ceux du questionnaire en ligne pour les deux premiers temps de collecte des données (T1 : $46/48 = 96\%$ vs $436/484 = 90\%$, T3 : $89/98 = 89\%$ vs $383/484 = 79\%$, respectivement), et

inférieurs pour le dernier temps de collecte des données (M2 : 83/146 = 57% vs 370/484 = 76%, respectivement). Au total, 101 femmes disposaient de données de questionnaire pour la santé respiratoire (n = 286 observations) et pour au moins un des produits étudiés (produits à base d'eau de Javel, sprays ou PMD parfumés ; 291 observations), et avaient utilisé l'App-CB au moins une fois sur les trois temps de collecte (197 observations) (figure 9).

Tableau 15 : Caractéristiques des populations incluses et exclues au recrutement dans l'étude Sepages

	Inclus	Exclus	p ^c
Données Questionnaire	101	324	
Âge (années)^a, moyenne ± e.t	32,5 ± 3,6	32,5 ± 4,0	0,88
Statut tabagique^b	101	324	
Fumeur actuel	11 (10,9)	25 (7,7)	0,32
Niveau de qualification^a, n (%)	88	295	0,52
Ouvrier à ouvrier qualifié ou équivalent	41 (46,6)	149 (50,5)	
Cadre ou équivalent	47 (53,4)	146 (49,5)	
Aide-ménagère	100	320	0,37
Participante seule	15 (15,0)	65 (20,3)	
Participante aidée	76 (76,0)	220 (68,8)	
Aide seulement	9 (9,0)	35 (10,9)	
Score de symptômes d'asthme^c	96	316	
≥1	18 (18,8)	60 (19,0)	0,96
Utilisation hebdomadaire de sprays	91	305	
Oui	34 (37,4)	119 (39,0)	0,78
Nombre de sprays, utilisateurs hebdomadaires			
1	22 (24,2)	78 (25,6)	0,96
≥2	12 (13,2)	41 (13,4)	
Utilisation hebdomadaire d'irritants	98	302	
Oui	45 (45,9)	142 (47,0)	0,85
Nombre d'irritants, utilisateurs hebdomadaires	45	50	
1	39 (39,8)	110 (36,4)	0,41
≥2	6 (6,1)	32 (10,6)	
Utilisation hebdomadaire d'eau de javel	100	319	
Oui	10 (10,0)	37 (11,6)	0,66
Utilisation hebdomadaire de produits parfumés	98	307	
Oui	42 (42,9)	152 (49,5)	0,25
Nombre de produits parfumés, utilisateurs hebdomadaires			
1	33 (33,7)	99 (32,2)	0,15
≥2	9 (9,2)	53 (17,3)	

Toutes les données sont en n (%), sauf précisé^a avant la grossesse, données non répétées,^b entre la conception et la détection de la grossesse ;^c p-value du test du χ^2 pour la différence entre les inclus et les exclus

Parmi les participantes exclues, 58 l'ont été en raison de l'absence de questionnaire de santé ou de données d'exposition aux différents suivis et 325 n'avaient jamais utilisé l'App-CB (pour la plupart d'entre elles, l'App-CB n'a jamais été proposée en M2, notamment pour les mères incluses en 2015 dans l'étude). Les participantes exclues pour n'avoir jamais utilisé l'App-CB n'étaient pas statistiquement différentes des incluses (tableau 15).

Les participantes étaient âgées de 32,5 ans et 11% étaient des fumeuses actuelles entre la conception et la détection de la grossesse (tableau 16). À l'inclusion, 16 % des participantes ont déclaré avoir déjà eu de l'asthme. La proportion de participantes présentant au moins un symptôme d'asthme était de 19%, 17% et 6% à T1, T3 et M2, respectivement. Parmi celles-ci, les proportions d'utilisatrices hebdomadaires d'irritants étaient respectivement de 61%, 63% et 50%, dont 73%, 74% et 80% étaient des acides (annexe 3). Plus de 80% des femmes participaient aux tâches ménagères, et ces tâches étaient partagées avec le conjoint pour environ 50% des ménages.

Tableau 16 : Caractéristiques de la population incluse en fonction du temps de collecte de données de l'étude Sepages

	T1 ^d	T3 ^d	M2 ^d
Données Questionnaire	101		
Âge (années)^a, moyenne ± e.t	32,5 ± 3,6		
Statut tabagique^b	101		
Fumeur actuel	11 (10,9)		
Score de symptômes d'asthme^c	96	95	95
≥1	18 (18,8)	16 (16,8)	6 (6,3)
Aide-ménagère	100	97	94
Participante seule	15 (15,0)	12 (12,4)	13 (13,8)
Participante aidée	76 (76,0)	68 (70,1)	71 (75,5)
Aide seulement	9 (9,0)	17 (17,5)	10 (10,7)
Utilisation hebdomadaire de sprays	91	92	92
Oui	34 (37,4)	35 (38,0)	33 (35,9)
Nombre de sprays, utilisateurs hebdomadaires	34	35	33
1	22 (24,2)	24 (26,0)	19 (20,7)
≥2	12 (13,2)	11 (12,0)	14 (15,2)
Utilisation hebdomadaire d'irritants	98	92	93
Oui	45 (45,9)	50 (54,3)	44 (47,3)
Nombre d'irritants, utilisateurs hebdomadaires	45	50	44
1	39 (39,8)	38 (41,3)	38 (40,9)
≥2	6 (6,1)	12 (13,0)	6 (6,4)
Utilisation hebdomadaire d'eau de javel	100	97	94
Oui	10 (10,0)	14 (14,4)	7 (7,5)
Utilisation hebdomadaire de produits parfumés	98	94	92
Oui	42 (42,9)	39 (41,5)	33 (35,9)
Nombre de produits parfumés, utilisateurs hebdomadaires	42	39	33
1	33 (33,7)	30 (31,9)	25 (27,2)
≥2	9 (9,2)	9 (9,6)	8 (8,7)
Données de l'Application	42^e	79^e	76^e
Utilisation hebdomadaire de sprays	42	79	76
Oui	21 (50,0)	34 (43,0)	33 (43,4)
Nombre de sprays, utilisateurs hebdomadaires	21	34	33
1	10 (23,8)	19 (24,0)	19 (25,0)
≥2	11 (26,2)	15 (19,0)	14 (18,4)
Données de l'Application et des ingrédients	42^e	79^e	76^e
Nombre de PMD hebdomadaire	42	79	76
≥3	28 (66,7)	49 (62,0)	41 (54,0)
Médiane [Q1; Q3]	3 [2;5]	4 [2;6]	3 [1;5]
Moyenne du nombre d'ingrédients, PMD hebdomadaires	42	79	76
Médiane [Q1; Q3]	11 [8;14]	11[8;13]	11 [8;14]
Utilisation hebdomadaire d'eau de javel	42	79	76
Oui	9 (21,4)	11 (13,9)	13 (17,1)
Utilisation hebdomadaire de produits parfumés	42	79	76
Oui	40 (95,2)	67 (84,8)	66 (86,8)
Nombre de produits parfumés, utilisateurs hebdomadaires	40	67	66
1	12 (28,5)	18 (22,8)	21 (27,6)
≥2	28 (66,7)	49 (62,0)	45 (59,2)

Toutes les données sont en *n* (%), sauf précisé ^a avant la grossesse, données non répétées, ^b entre la conception et la détection de la grossesse, ^c seule donnée collectée un an après l'accouchement (Y1) au lieu de deux mois après (M2), ^d temps de collecte : premier trimestre de grossesse (T1), troisième trimestre de grossesse (T3), deux mois après l'accouchement (M2), ^e après exclusion, nombre total d'utilisateurs de l'application smartphone avant exclusion : T1: 46, T3: 89, M2: 83.

5.2.2 Caractéristiques des produits utilisés

Au total, 617 produits uniques (tableau 17) sur 197 utilisations de l'application pendant une semaine ont été signalés par les 101 participantes. Les PMD étaient de formes diverses, les liquides étant majoritaires (42 %), suivis des sprays (23 %). Un code-barre et une liste d'ingrédients étaient disponibles pour 94 % des 617 produits (n = 580) et une liste d'ingrédients a été récupérée pour 554 produits sur 580 (96 %).

Tableau 17 : Caractéristiques des PMD utilisés par les 101 participantes Sepages, pour l'ensemble des utilisations de l'App-CB

Nombre d'utilisation de l'application (participantes uniques) 197(101)	
Nombre de produits uniques déclarés avec l'application ^a	617
Données ingrédients	
Pas d'ingrédients, n(%)	37 (6,0)
Format du produit ^b , n(%)	580
Liquides	242 (41,7)
Sprays	134 (23,1)
Gel	80 (13,8)
Tablettes ^c	34 (5,9)
Poudre	32 (5,5)
Lingettes	28 (4,8)
Autre	30 (5,2)

^a Chaque participante peut avoir utilisé l'application un maximum de trois fois ; ^b depuis la base de données ingrédients, corrigé avec les données de la participante, lorsque pertinent pour les sprays ; ^c inclus "tablette", "pastille" et "bloc".

5.2.3 Comparaison du questionnaire et de l'App-CB

Pour chacun des temps de collecte des données (T1, T3, M2), les participantes ont déclaré leur utilisation de la PMD par les deux méthodes, rétrospectivement sur les 2 à 3 derniers mois pour le questionnaire en ligne et au cours d'une semaine pour l'App-CB, sur les mêmes périodes de déclaration (figure 4). À partir de l'application, 44 %, 16 % et 87 % des femmes ont déclaré utiliser chaque semaine des sprays, de l'eau de Javel et des produits parfumés. Dans le questionnaire en ligne, la prévalence de l'utilisation hebdomadaire de sprays et d'eau de Javel était similaire (37 % et 11 %), mais elle était inférieure à la moitié (41 %) pour les produits parfumés. Les coefficients de κ (tableau 18) ont montré une légère concordance entre les enregistrements de l'App-CB et les rapports des questionnaires pour le HDPC parfumé (0,11 [0,03-0,19]) et une concordance passable pour l'eau de Javel (0,25 [0,09-0,41]) et les sprays (0,35 [0,18-0,51]). Le κ pour l'ammoniac n'a pas pu être calculé, car il n'y a pas d'utilisatrices selon les questionnaires en ligne.

Tableau 18 : Comparaison de l'évaluation des PMD par questionnaire et l'App-CB, pour l'ensemble des temps de collecte (n=188)

Données Questionnaire Utilisation hebdomadaire de PMD, n	Données Application smartphone	
	Non	Oui
Sprays^a		
Non	78	35
Oui	21	44
κ^b [95% CI]		0,35 [0,18–0,51]
Test T d'Hotelling ^c		0,56
Eau de javel^a, n		
Non	146	21
Oui	12	9
κ^b [95% CI]		0,25 [0,09–0,41]
Test T d'Hotelling ^c		0,91
Produits parfumés^a		
Non	19	87
Oui	4	71
κ^b [95% CI]		0,11 [0,03–0,19]
Test T d'Hotelling ^c		0,45

^a Les données questionnaires sont comparées avec les données de l'application smartphone comprenant les informations sur les ingrédients ^b coefficient kappa : mesure de l'accord entre les données questionnaire et celles de l'application (246) : faible: <0; légère : 0–0.2; passable : 0.2–0.4; modéré : 0.4–0.6; substantielle : 0.6–0.8; et presque parfaite : 0.8–1, ^c teste la différence entre les 3 sous- κ (un pour chaque temps de collecte)

La concordance entre les deux méthodes était d'environ 70% pour les sprays, 80% pour l'eau de Javel et 50% pour les produits parfumés, et ne variait pas entre les trois moments de collecte des données (tableau 19). Pour chaque produit, les κ estimés à chaque temps de collecte des données (T1, T3, M2) ne différaient pas.

Tableau 19 : Comparaison des deux méthodes d'évaluation de PMD aux trois différents temps de collecte

Données Questionnaire	Données Application smartphone					
	T1 ^a		T3 ^a		M2 ^a	
Utilisation hebdomadaire de PMD, n	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui
Sprays^a						
Non	15	7	29	13	34	15
Oui	3	13	12	17	6	14
Concordance (%)/Discordance (%)	74/26		65/35		75/25	
κ^b [95% CI]	0,47 [0,20-0,75]		0,27 [0,05-0,50]		0,35 [0,13-0,56]	
Φ^c	0,49		0,28		0,36	
p^d	<0,01		0,03		<0,01	
Eau de javel^a						
Non	30	6	58	7	58	8
Oui	3	3	7	3	2	3
Concordance (%)/Discordance (%)	79/21		81/19		75/25	
κ^b [95% CI]	0,26 [-0,11-0,63]		0,19 [-0,11-0,49]		0,29 [-0,02-0,6]	
Φ^c	0,28		0,19		0,34	
p^d	0,10		0,12		0,02	
Produits parfumés^a, n						
Non	1	18	9	30	9	39
Oui	1	20	2	31	1	20
Concordance (%)/Discordance (%)	53/47		56/44		42/58	
κ^b [95% CI]	0,0 [-0,15-0,16]		0,16 [0,01-0,31]		0,10 [-0,01-0,2]	
Φ^c	0,01		0,24		0,18	
p^d	0,51		0,05		0,26	

^a temps de collectes: premier trimestre de grossesse (T1), troisième trimestre de grossesse (T3), deux mois après l'accouchement (M2), ^b coefficient kappa : mesure de l'accord entre les données questionnaire et celles de l'application (246): faible: <0; légère : 0–0.2; passable : 0.2–0.4; modéré : 0.4–0.6; substantielle : 0.6–0.8; et presque parfaite : 0.8–1, ^c coefficient phi de Pearson ^d p du test exact de Fischer (bilatéral)

Une association positive statistiquement significative a été observée entre le nombre total de produits utilisés chaque semaine (disponible uniquement par l'application) et le score des symptômes de l'asthme, alors qu'aucune association n'a été observée pour le nombre d'ingrédients par produit (tableau 20). Aucune association statistiquement significative entre l'utilisation de spray, d'irritants, d'eau de Javel et le score de symptômes d'asthme n'a été observée, quelle que soit la méthode utilisée pour évaluer les données d'exposition. Cependant, les estimations ajustées des OR pour les deux méthodes sont presque toutes >1 et, pour le questionnaire en ligne, des associations proches du seuil de signification (en gras) pour les PMD parfumés ($p = 0,0572$), les irritants ($p = 0,0679$) et les sprays ($p = 0,0924$) ont été observées. Pour les PMD parfumés évalués par l'App-CB, seuls 24 participants ont déclaré ne pas en utiliser et une association significative entre le nombre (continu) de PMD parfumés utilisés chaque semaine et un score positif de symptômes d'asthme a été observée. En définissant le nombre hebdomadaire de PMD parfumés en trois classes (2 ($n = 31$), >3 ($n = 85$))

versus ≤ 1 ($n = 72$)), le risque d'un score de symptômes d'asthme ≥ 1 augmentait progressivement (OR = 2,05 [0,70-5,85] pour 2 PMD parfumés, OR = 2,71 [1,04-7,05] pour au moins trois PMD parfumés, p de tendance ($p = 0,04$)).

Tableau 20 : Associations entre l'utilisation de PMD et un score de symptômes d'asthme ≥ 1 , en fonction de la méthode d'évaluation des PMD

		Score de symptômes d'asthme ≥ 1					
		Données Questionnaire ^a			Données Application et Ingrédients ^a		
		<i>n</i>	OR [IC à 95%]	OR ^b [IC à 95%]	<i>n</i>	OR [IC à 95%]	OR ^b [IC à 95%]
Utilisation hebdomadaire de PMD ^c, <i>n</i>		188					
Continu		188 1,15 [1,00-1,31] 1,15 [1,00-1,32]					
Nombre : 0-2 (référence)		Non applicable			75 1 1		
≥ 3		113 2,57 [0,99-6,71] 2,58 [0,98-6,78]					
Nombre d'ingrédients hebdomadaires, moyenne		188					
Continu		188 1,02 [0,95-1,09] 1,02 [0,95-1,09]					
Nombre de sprays hebdomadaires ^d, <i>n</i>		260 188					
Continu		260	1,38 [0,87-2,17]	1,44 [0,90-2,32]	188	1,22 [0,84-1,77]	1,22 [0,84-1,77]
Aucun (réf)		165	1		103	1	
Oui		95	1,60 [0,83-3,09]	1,63 [0,85-3,15]	85	1,17 [0,53-2,59]	1,16 [0,47-2,57]
Nombre : 1 (vs aucun)		61	1,18 [0,55-2,54]	1,15 [0,53-2,50]	50	1,07 [0,43-2,64]	1,06 [0,42-2,64]
≥ 2 (vs aucun)		34	2,48 [0,81-7,61]	2,84 [0,90-8,99]	37	1,30 [0,48-3,57]	1,29 [0,47-3,54]
p de tendance		260	0,1204	0,0924	188	0,5955	0,6100
Nombre de PMD irritants hebdomadaires ^d, <i>n</i>		268					
Continu		268	1,51 [0,96-2,39]	1,50 [0,94-2,40]			
Aucun (réf)		136	1		Non applicable		
Oui		132	1,86 [0,92-3,75]	1,83 [0,90-3,71]			
Nombre : 1 (vs aucun)		109	1,70 [0,85-3,44]	1,68 [0,84-3,38]			
≥ 2 (vs aucun)		23	2,61 [0,88-7,72]	2,58 [0,86-7,74]			
p de tendance		268	0,0583	0,0679			
Utilisation hebdomadaire d'eau de javel ^d, <i>n</i>		276 188					
Non (réf)		245	1		157	1	
Oui		31	1,18 [0,48-2,91]	1,13 [0,45-2,90]	31	1,06 [0,38-32,94]	1,04 [0,37-2,91]
Utilisation hebdomadaire de produits parfumés ^d, <i>n</i>		269 188					
Continu		269	1,46 [0,99-2,14]	1,47 [1,00-2,17]	188	1,16 [1,02-1,32]	1,16 [1,02-1,32]
Aucun (réf)		162	1		24	1	
Oui		107	1,69 [0,88-3,24]	1,74 [0,89-3,40]	164	6,20 [0,81-47,15]	6,21 [0,81-47,52]
Nombre : 1 (vs aucun)		84	1,53 [0,75-3,13]	1,58 [0,77-3,24]	48	3,51 [0,34-36,53]	3,50 [0,34-36,15]
≥ 2 (vs aucun)		23	2,38 [0,91-6,28]	2,51 [0,93-6,74]	116	7,87 [0,92-67,73]	7,95 [0,91-69,28]
p de tendance		269	0,0642	0,0572	188	0,0055	0,0063

^a Source des données utilisées pour les analyses; l'ensemble des données collectées sont utilisées pour chaque participante (Analyses de données répétées: modèle d'équations d'estimation généralisées), ^b ajusté sur l'âge et le statut tabagique (entre la conception et la détection de la grossesse), ^c Nombre total de PMD utilisés au moins une fois par semaine, ^d déclaré utilisé au moins une fois par semaine

5.2.4 Principaux résultats

Il s'agit de la première étude visant à comparer deux méthodes d'évaluation de l'utilisation des PMD : une App-CB récemment développée et un questionnaire standardisé. Les résultats montrent une concordance légère à passable entre l'utilisation hebdomadaire des PMD évalués par un questionnaire App-CB et un questionnaire en ligne. Lorsque l'on compare les résultats des associations de santé entre les deux méthodes, la force des associations diffère selon la méthode utilisée, bien que la plupart des associations présentent un OR statistiquement non significatif supérieur à 1.

5.2.5 Comparaison des résultats à la littérature

La comparaison de l'accord pour l'utilisation de PMD entre le questionnaire et l'App-CB est originale, ce qui empêche toute comparaison directe avec les données de la littérature. Les différences de niveaux d'accord peuvent être en partie dues aux particularités de chaque catégorie. La catégorie "spray" est la seule qui soit directement observable par la participante. Elle serait donc plus facile à mémoriser et à classer pour les participantes et pourrait expliquer le niveau d'accord le plus élevé par rapport aux PMD parfumés et à l'eau de Javel. Cependant, des erreurs de classement des formes des produits enregistrées dans la base de données des ingrédients sont possibles. En effet, les participantes peuvent reconditionner certains produits liquides (ex. : vinaigre) sous forme de sprays ou créer leur propre produit maison à partir de produits bruts (ex. : huiles essentielles et bicarbonate de soude). Les recharges de sprays ont été classées dans la catégorie des liquides, et les produits sans code-barres ont été considérés comme données manquantes. De plus, les participantes peuvent ne pas avoir scanné les sprays rafraichisseurs d'air ou les diffuseurs à brancher s'ils n'étaient pas considérés comme des PMD. Par conséquent, l'évaluation fondée sur l'App-CB liée à la base de données des ingrédients peut sous-estimer l'utilisation des sprays dans cette étude. Les "produits parfumés" présentent un léger niveau d'accord, le plus faible. D'après la liste d'ingrédients utilisée pour évaluer les PMD parfumés, presque tous les PMD contiennent des parfums. Les participantes peuvent ne pas être conscientes que leurs PMD sont parfumés, ce qui pourrait expliquer la forte sous-estimation de l'utilisation des PMD parfumés par questionnaire par rapport à l'application. Enfin, le terme " eau de Javel " est assez bien connu : il est souvent mentionné dans les noms commerciaux des produits de nettoyage à domicile composés d'eau de Javel et connus pour être des désinfectants. Dans une autre étude, le niveau de concordance entre l'évaluation de

l'exposition à l'eau de Javel déclarée par les participants et celle des experts était important, mais sous-estimé dans les déclarations des participants, surtout chez les non-asthmatiques (27). Le manque de connaissances des participants sur les ingrédients spécifiques de la PMD aurait conduit à une sous-déclaration de l'exposition par questionnaire par rapport à l'évaluation des experts, sauf pour les sprays (27). Un biais similaire peut exister dans la présente étude et expliquer les niveaux d'accord observés de léger à passable.

En utilisant le questionnaire, les associations avec le score de symptômes d'asthme étaient cohérentes avec les études précédentes pour les sprays (28,145,157,165), l'eau de Javel (28) et le nombre d'irritants (237). La prise en compte du nombre d'irritants utilisés est récente, et l'étude précédente sur la cohorte française âgée E3N (237) (femmes en moyenne âgées de 70 ans), a observé des associations positives entre le nombre de PMD irritants et l'asthme actuel similaires à la présente étude. Cependant, les résultats ne confirment pas les associations positives précédemment observées pour l'eau de Javel (62) dans la cohorte française d'asthmatiques EGEA, mais cela peut être dû à un effet générationnel (Sepages : âge moyen de 33 ans et 20 % d'utilisation d'eau de Javel ; EGEA : âge moyen de 45 ans et 40 % d'utilisation d'eau de Javel). En ce qui concerne les PMD parfumés, évalués que ce soit par le questionnaire en ligne ou par l'application, les associations positives significatives avec le score des symptômes de l'asthme dans la présente étude étaient plus fortes que les associations avec l'asthme incident (HR : 1,3 [0,7-2,3]) observées dans ECRHS (28). Les auteurs de cette dernière étude ont émis l'hypothèse que les personnes asthmatiques évitaient ces produits, ce qui pourrait biaiser les associations vers la valeur nulle. Cette hypothèse est étayée par une étude comparant les PMD professionnels entre un questionnaire et une matrice emplois-expositions (26), montrant que le statut asthmatique influençait les réponses au questionnaire. Dans la présente étude, à l'aide de l'application, seules 24 participantes ont été évaluées comme non-utilisateurs de PMD parfumés, et il faut donc faire preuve de prudence dans l'interprétation des variables à 2 et 3 classes. Cependant, le nombre continu de PMD parfumés utilisés par semaine est significativement associé au score des symptômes de l'asthme. Enfin, pour la première fois dans la littérature, l'association entre le nombre moyen d'ingrédients contenus dans les PMD utilisés chaque semaine et le score des symptômes de l'asthme a été étudiée, bien qu'aucune association significative n'ait été observée. Les données sur les ingrédients pourraient être clé pour étudier l'effet combiné de l'exposition à plusieurs produits chimiques

sur la santé respiratoire. Des études sur des échantillons de population plus importants sont nécessaires pour explorer ces possibilités.

5.2.6 Forces et limites de l'étude

Les principaux points forts de cette étude sont l'utilisation pour la première fois dans une étude de population d'une App-CB récemment développée pour évaluer les PMD et sa comparaison avec un questionnaire standardisé. Le questionnaire utilisé pour évaluer les PMD dans l'étude Sepages a déjà été utilisé dans des contextes domestiques (28,62,145,157,237), parmi lesquels des associations significatives entre les PMD et la santé respiratoire ont été trouvées. Les données des codes-barres de l'application ont été reliées à leurs listes d'ingrédients pour environ 600 produits. Cette méthode en deux étapes a permis de surmonter les limites du questionnaire, telles que sa dépendance à l'égard des connaissances des participantes sur les ingrédients des PMD, le nombre limité de composés de produits prédéfinis et le fait qu'un produit unique puisse être déclaré dans plusieurs items du questionnaire. Ainsi, la méthode basée sur l'App-CB et la base de données d'ingrédients liée était supposée être plus objective et conduire à des évaluations moins biaisées des PMD, notamment pour le nombre de produits et d'ingrédients contenus dans les produits utilisés chaque semaine.

Cependant, cette étude présente quelques faiblesses. Tout d'abord, la quantité d'informations pouvant être comparée entre le questionnaire en ligne et l'app-CB/la base de données liée était limitée. Les questionnaires en ligne sont, par construction et par nécessité, limités à des catégories approximatives de PMD, qui comprennent des produits chimiques spécifiques ou non (p. ex., eau de Javel, ammoniac, acides), des tâches de nettoyage (nettoyage du four ou des parquets), des formes de produits (sprays) ou des combinaisons (sprays dégraissants). Ainsi, un PMD peut apparaître dans plusieurs catégories du questionnaire, et il peut être difficile d'estimer le nombre de PMD qu'une participante pourrait utiliser. L'App-CB peut contourner ces limites en ayant une liste objective d'ingrédients, mais cela dépend aussi fortement de la qualité des données publiquement disponibles sur le site web de la marque sur les composés des produits, qui sont en constante évolution et parfois difficiles à retracer. Les exigences minimales de la réglementation européenne (254) concernant les listes d'ingrédients sont également limitées, car les ingrédients tels que les colorants et les parfums, en dehors d'une liste limitée, peuvent ne pas être indiqués précisément. Par exemple, les résultats ont suggéré des associations entre l'utilisation hebdomadaire de PMD ou de PMD

parfumés de façon constante par les deux méthodes. Cependant, il n'a pas été possible d'évaluer l'impact du nombre d'ingrédients parfumés par produit sur le score des symptômes de l'asthme, car, pour la plupart des produits, le terme non spécifique " parfum " (>90 % ; non montré) était indiqué dans la liste des ingrédients à la place ou en plus des ingrédients spécifiques (limonène, etc. ; voir tableau 6). Les fourchettes de pourcentages de composition et le numéro de registre du Chemical Abstract Services (CAS) pour les ingrédients ne sont pas non plus obligatoires et pourraient être pertinents pour évaluer l'exposition dans les études épidémiologiques. En raison de l'absence d'une méthode de référence, il n'est pas possible de valider la méthode de l'App-CB et de la base de données d'ingrédient liée. Par ailleurs, les méthodes d'évaluation n'ont pas été utilisées strictement aux mêmes moments. Le questionnaire d'exposition est disponible en ligne pendant une période plus longue et couvre rétrospectivement trois mois d'utilisation de PMD (figure 4) alors que l'App-CB est utilisée sur une seule semaine. Le questionnaire en ligne peut alors couvrir plusieurs changements d'habitudes, alors que par l'application les participantes ont scanné les produits utilisés pendant la semaine (et pas tous les produits possédés), ce qui pourrait ne pas refléter une semaine habituelle. Une autre limite réside dans la taille limitée de l'échantillon, qui a un impact sur la puissance statistique des estimations des effets sur la santé et empêche toute analyse de sensibilité. Bien qu'il soit recommandé d'utiliser le score de symptômes de l'asthme comme une variable continue, il a été utilisé de manière dichotomique dans la présente étude en raison de la faible prévalence des femmes présentant au moins deux symptômes d'asthme dans la population étudiée. De plus, une variabilité de la prévalence des symptômes de l'asthme pendant la grossesse a été observée, ce qui pourrait être en partie expliqué par des facteurs hormonaux, qui seraient impliqués dans l'expression et les symptômes de l'asthme (14). Néanmoins, il doit être souligné ici que l'objectif principal de cette étude concerne les aspects méthodologiques, plus que les aspects étiologiques.

5.3 Évaluation des risques des PMD à partir des ingrédients avec le Ménag'score® et l'asthme chez la femme

La publication scientifique pour ce travail est en cours de rédaction :

Lemire P, Chevallier E, Lyon-Caen S, Sévin E, Boudier A, Pacheco Da Silva E, De Thuin C, Slama R, Dumas O, Siroux V, Le Moual N and the Sepages study group. **Association between household cleaning product profiles evaluated by the five-level Ménag'Score® and asthma symptoms among women.**

5.3.1 Caractéristiques de la population incluse

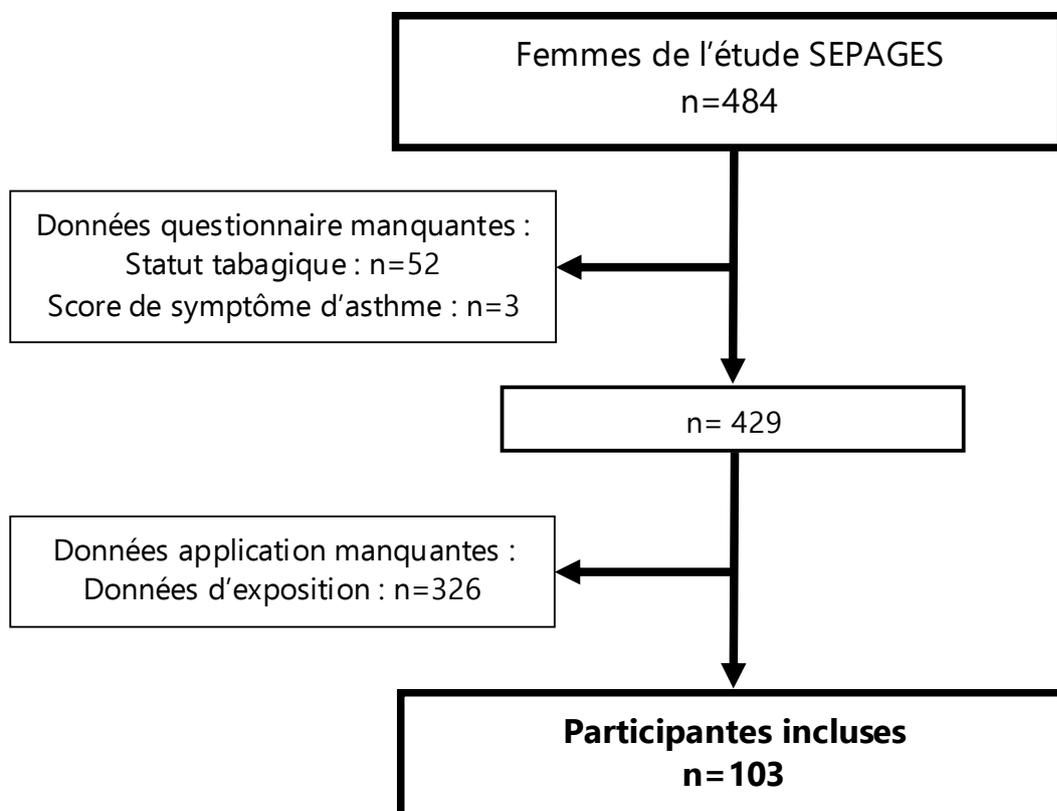


Figure 10 : Organigramme de sélection de la population Sepages – Ménag'score®

Par rapport à l'étude comparant les données issues de l'application smartphone à ceux du questionnaire, deux participantes supplémentaires ont été incluses dans les analyses, pour un total de 103 participantes (figure 10). Les deux participantes supplémentaires n'avaient pas de données d'exposition de disponible par auto-questionnaire, mais disposaient de données d'exposition par l'application.

Les caractéristiques de la population incluse dans cette analyse (âge, statut tabagique,

score de symptômes d'asthme) sont presque identiques à la population précédente (tableau 21). Dans Sepages, 64% des femmes avaient un IMC normal à l'inclusion, 24% inférieur à 20 et 12% supérieur à 25. Dans l'analyse des associations entre usage de PMD et score de symptômes d'asthme, l'âge, l'IMC (en 2 classes) et le tabac (Fumeur actuel ; oui/non) ont été inclus dans le modèle ajusté.

Tableau 21 : Caractéristiques de la population incluse en fonction du temps de collecte de données de l'étude Sepages (n=103)

	T1 ^d	T3 ^d	M2 ^d
Données questionnaires	103		
Âge (années)^a, moyenne ± e.t	32,5 ± 3,6		
IMC^a (Indice de Masse Corporelle)	100		
Moyenne ± e.t	22,4 ± 3,9		
>25	12 (12,0)		
Statut tabagique^b	103		
Fumeur actuel	11 (10,7)		
Score de symptômes d'asthme^c	98	97	97
≥1	18 (18,4)	17 (17,5)	6 (6,2)
Données de l'application et des ingrédients	42	80	78
PMD hebdomadaires			
Nombre			
Médiane [Q1; Q3]	3 [2;5]	3 [2;6]	2 [1;4]
Moyenne du nombre d'ingrédients*			
Somme : Médiane [Q1; Q3]	41 [14;63]	39 [14;65]	26 [11;59]
Ménag'score® - santé (maximum)			
Aucun PMD hebdomadaire	3 (7,1)	6 (7,5)	7 (9,0)
A	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
B	4 (9,5)	5 (6,3)	12 (15,4)
C	8 (19,1)	16 (20,0)	14 (18,0)
D	12 (29,0)	20 (25,0)	21 (27,0)
E	14 (33,3)	33 (41,3)	24 (30,8)
Nombre de PMD de score D ou E, médiane [Q1; Q3]	1 [0;3]	1 [0;2]	1 [0;2]
Ménag'score® - environnement (maximum)			
Aucun PMD hebdomadaire	3 (7,1)	6 (7,5)	7 (9,0)
A	3 (7,1)	4 (5,0)	7 (9,0)
B	6 (14,3)	11 (13,8)	10 (12,8)
C	3 (7,1)	4 (5,0)	2 (2,6)
D	5 (11,9)	9 (11,3)	7 (9,0)
E	22 (52,4)	46 (57,5)	45 (57,7)
Nombre de PMD de score D ou E, médiane [Q1; Q3]	1 [0;2]	1 [0;3]	1 [0;2]
Ménag'score® - global (maximum)			
Aucun PMD hebdomadaire	3 (7,1)	6 (7,5)	7 (9,0)
A	1 (2,4)	1 (1,3)	1 (1,3)
B	8 (19,1)	7 (8,8)	13 (16,7)
C	6 (14,3)	12 (15,0)	8 (10,3)
D	11 (26,2)	23 (28,8)	23 (29,5)
E	13 (31,0)	31 (38,8)	26 (33,3)
Nombre de PMD de score D ou E, médiane [Q1; Q3]	1 [0;2]	1 [0;2]	1 [0;2]
Ingrédients irritants (CLP^e)			
Somme : Médiane [Q1; Q3]	12 [4;20]	12 [5;23]	10 [3;21]
Ingrédients sensibilisants (CLP^e)			
Somme : Médiane [Q1; Q3]	4 [0;10]	4 [1;9]	4 [0;8]

Toutes les données sont en n (%), sauf précisé

^a : avant la grossesse, données non répétées ; ^b : entre la conception et la détection de la grossesse ; ^c : Données collectées un an après l'accouchement pour le troisième temps (T1) et non deux mois (M2) ; ^d : temps de collecte des données : premier trimestre de grossesse (T1), Troisième trimestre de grossesse (T3), deuxième mois après l'accouchement (M2) ; ^e : Règlementation européenne Classification, Labelling, Packaging (CLP ; Agence européenne des produits chimiques) ; *liste exhaustive vérifiée par rapport à la première publication

5.3.2 Description Ménag'score® des PMD

Tableau 22 : Ménag'score® des PMD utilisés par les 103 participantes Sepages

Ménag'score®	Toutes fréquences d'utilisation			Fréquence hebdomadaire		
	n=540			n=443		
Tous les produits, n (%)	Santé	Environ.	Global	Santé	Environ.	Global
A	90 (16,7)	138 (25,6)	97 (18,0)	67 (15,1)	104 (23,5)	71 (16,0)
B	106 (19,6)	107 (19,8)	101 (18,7)	91 (20,5)	93 (21,0)	89 (20,1)
C	119 (22,0)	35 (6,5)	111 (20,6)	101 (22,8)	30 (6,8)	93 (21,0)
D	133 (24,6)	78 (14,4)	143 (26,5)	110 (24,8)	63 (14,2)	118 (26,6)
E	92 (17,0)	182 (33,7)	88 (16,3)	74 (16,7)	153 (34,5)	72 (16,3)
PMD parfumés, n (%)	n=397			n=355		
	Santé	Environ.	Global	Santé	Environ.	Global
A	45 (11,3)	63 (15,9)	47 (11,8)	42 (11,8)	51 (14,4)	41 (11,6)
B	68 (17,1)	74 (18,6)	62 (15,6)	60 (16,9)	73 (20,6)	58 (16,3)
C	91 (22,9)	29 (7,3)	82 (20,7)	88 (24,8)	25 (7,0)	76 (21,4)
D	109 (27,5)	65 (16,4)	124 (31,2)	93 (26,2)	56 (15,8)	109 (30,7)
E	84 (21,2)	166 (41,8)	82 (20,7)	72 (20,3)	150 (42,0)	71 (20,0)
PMD sprays, n (%)	n=124			n=92		
	Santé	Environ.	Global	Santé	Environ.	Global
A	19 (15,4)	36 (29,0)	25 (20,2)	12 (13,0)	25 (27,2)	16 (17,4)
B	37 (29,8)	27 (21,8)	27 (21,8)	30 (32,6)	24 (26,1)	23 (25,0)
C	20 (16,1)	8 (6,5)	24 (19,4)	17 (18,5)	5 (5,4)	20 (21,7)
D	37 (29,8)	26 (21,0)	38 (30,7)	30 (32,6)	20 (21,7)	30 (32,6)
E	11 (8,9)	27 (21,8)	10 (8,1)	3 (3,3)	18 (19,6)	3 (3,3)

PMD : Produits Ménagers et de Désinfection ; Environ : Abréviation d'environnement

Pour 540 produits uniques, dont 443 déclarés utilisés au moins une fois par semaine, les Ménag'score® ont été calculés. Les Ménag'score® santé et globaux ont une répartition équilibrée des scores de A à E (tableau 22). Le Ménag'score®-environnement est réparti différemment : moins de 20% des produits ont un score de C et D tandis que près de 60% des produits sont notés A ou E. La catégorie E est représentée deux fois plus pour le Ménag'score®-environnement que le Ménag'score®-santé. La répartition du Ménag'score® a été étudiée pour certaines catégories de produits. Les produits contenant des parfums et les produits sous forme de sprays semblent avoir des Ménag'score® similaires à l'ensemble des produits. D'autres catégories ont été considérées (résultats non présentés) : les produits contenant de l'acide acétique (vinaigre ménager) ou de l'eau de javel. Le vinaigre ménager brut (n=25) a un Ménag'score® - santé de B (n=22, 88%) ou C (n=3, 12%) (selon le format), et un Ménag'score® environnement de A. Pour 13 autres produits, l'acide acétique rentrait dans leur composition à des concentrations relatives variables, sans relation claire avec leurs Ménag'scores®. Les 44 produits contenant de l'eau de javel avaient un Ménag'score® - santé de C (n=14, 32%) ou D (n=68, 70%) et un Ménag'score® - environnement B (n=9, 20%), D

(n=15, 34%) ou E (n=20, 46%).

5.3.3 Association entre PMD et score de symptômes d'asthme

Tableau 23 : Associations entre l'utilisation hebdomadaire de PMD et un score de symptômes d'asthme ≥ 1 , en fonction du nombre de produits ou d'ingrédients ou du Ménag'score®

	Données de l'application et des ingrédients ^a		
	n	OR brut [95%CI] (n=191)	OR ^b [95%CI] (n=187)
PMD hebdomadaires			
Nombre, n	191		
Continu	191	1,19 [1,03-1,36]	1,16 [1,01-1,34]
Ingrédients, n	191		
Continu, somme ^c (48 ^d)	191	1,63 [1,03-2,57]	1,53 [0,98-2,40]
Ménag'score® - santé	191		
Maximum	191		
Aucun, A, B, C (référence)	75	1	1
D, E	116	3,15 [1,32-7,50]	3,11 [1,31-7,37]
Nombre de D, E	191	1,28 [1,06-1,55]	1,25 [1,04-1,49]
Ménag'score® - environnement	191		
Maximum	191		
Aucun, A, B, C (référence)	65	1	1
D, E	126	1,07 [0,46-2,47]	1,00 [0,44-2,29]
Nombre de D, E	191	1,12 [0,92-1,37]	1,07 [0,88-1,29]
Ménag'score® - global	191		
Maximum	191		
Aucun, A, B, C (référence)	72	1	
D, E	119	1,58 [0,68-3,69]	1,53 [0,66-3,53]
Nombre de D, E	191	1,21 [0,98-1,49]	1,15 [0,94-1,41]
Ingrédients irritants (CLP^e)	191		
Continu, somme (17 ^d)	191	1,51 [1,00-2,27]	1,38 [0,93-2,04]
Ingrédients sensibilisants (CLP^e)	191		
Continu, somme (9 ^d)	191	1,33 [0,76-2,33]	1,14 [0,66-1,95]

^a Source des données utilisées pour les analyses; l'ensemble des données collectées sont utilisées pour chaque participante (Analyses de données répétées: modèle d'équations d'estimation généralisées), ^b ajusté sur l'âge, l'Indice de Masse Corporelle (IMC; avant la grossesse) et le statut tabagique (entre la conception et la détection de la grossesse), ^c Somme des ingrédients de l'ensemble des PMD utilisés au moins une fois par semaine par participante, ^d Intervalle interquartile, ^e Règlementation européenne Classification, Labelling, Packaging (CLP; Agence européenne des produits chimiques)

Une association positive statistiquement significative ou à la limite de la signification est observée entre l'utilisation hebdomadaire de PMD, en nombre de produits ou nombre total d'ingrédients (p=0,058), et un score de symptômes d'asthme ≥ 1 (tableau 23). De plus, l'utilisation de PMD ayant un score de santé D ou E est associée avec un risque plus important de score de symptômes d'asthme ≥ 1 tant en considérant le maximum du Ménag'Score®-santé sur l'ensemble des produits utilisés par une participante, ou le nombre de produits scorés D ou E. Aucune association statistiquement significative n'est observée avec les

Ménag'Score®-environnement ni le Ménag'score®-global, ce dernier se plaçant de manière intermédiaire entre les Ménag'Score®- santé et environnement en termes de force des associations. L'utilisation d'ingrédients irritants semble associée avec un risque plus important de score de symptômes d'asthme ≥ 1 , mais l'association n'est plus significative et légèrement moins forte après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels. Aucune association statistiquement significative n'est observée avec les ingrédients sensibilisants.

5.3.4 Principaux résultats

Les analyses réalisées sont les premières dans la littérature à étudier le risque pour la santé respiratoire des PMD en se basant sur une méthode de gradation du risque intégrant la santé et l'environnement à partir de la liste exhaustive des ingrédients des PMD. L'utilisation de PMD ayant un Ménag'score® - santé de D ou E est significativement associée à un risque plus élevé de score de symptômes d'asthme ≥ 1 , mais pas le Ménag'score® - environnement ni le Ménag'score® - global. Cette analyse suggère que l'utilisation hebdomadaire de PMD, tant en prenant en compte le nombre de PMD ou d'ingrédients notamment irritants, est associée à un risque plus élevé de symptômes d'asthme.

5.3.5 Comparaison des résultats à la littérature

L'utilisation du Ménag'score® afin d'attribuer un score de risque aux PMD à partir de leur liste d'ingrédients complète est originale, et ne peut ainsi être directement comparée avec les données de la littérature. Néanmoins, la prise en compte des PMD non pas en tant qu'une exposition unique, mais un mélange de substances est considéré comme un objectif de recherche dans la littérature (22,255). Le Ménag'score® en représente une approche intéressante, et présente l'avantage d'être possiblement utilisé en tant qu'outil de santé publique pour communiquer de façon simple aux consommateurs les risques pour la santé associés à l'utilisation de PMD. En complément au Ménag'score®, les ingrédients ont été catégorisés par l'INC en tant qu'irritant ou sensibilisant selon les mentions de danger CLP(244). Il a ainsi été observé une association significative entre le nombre d'ingrédients irritants et un risque plus élevé de symptômes d'asthme, mais pas pour le nombre d'ingrédients sensibilisants. Ces résultats sont cohérents avec les travaux dans la cohorte E3N précédemment présentés dans cette thèse (partie 5.1), et de l'hypothèse de l'association d'une exposition chronique aux irritants et un risque plus élevé d'asthme (25).

5.3.6 Forces et limites de l'étude

La principale force de cette étude est l'utilisation d'une méthode originale permettant d'intégrer les risques pour la santé, pour chaque produit en fonction de ses ingrédients grâce à l'emploi d'une app-CB pour recueillir des informations sur l'utilisation des PMD. Les résultats suggèrent une cohérence dans la méthode du Ménag'score® : le score santé a été associé avec un risque plus élevé de symptômes d'asthme, tandis qu'aucune association n'a été observée avec le score environnement. Notre hypothèse *a priori* était que les produits ménagers classés D ou E par le Ménag'Score® sont plus néfastes pour la santé respiratoire que ceux classés A à C et les résultats de notre étude sont cohérents avec cette hypothèse. Le Ménag'score®, composé à 70% du score santé et 30% du score environnement, se positionne en intermédiaire entre le score santé et environnement. Ces résultats suggèrent un intérêt fort du Ménag'score® en tant qu'outil potentiel de santé publique. La collaboration avec l'INC a permis de bénéficier de leur expertise et de corriger certaines erreurs de saisies avant l'attribution par l'INC du Ménag'score®. Par construction, le Ménag'score® tient compte dans son calcul de la catégorie de produit utilisé, que ce soit en termes de tâche (produit pour la salle de bain) et de format (spray, liquide). L'intégration de la concentration relative des ingrédients, de la catégorie du PMD et des connaissances dans la littérature sur des substances particulièrement à risque (pour la santé dans le cas du score santé) en un même score en fait un outil pertinent et original dans l'étude des effets des PMD sur la santé.

Cependant, cette étude présente des limites. La méthode de calcul exact du Ménag'score® n'est pas publique et ne m'a pas été communiquée. De plus, le Ménag'score® dépend fortement de la qualité et de l'exhaustivité des listes d'ingrédients qui sont la base de son calcul, en plus des limites liées à l'app-CB dans la cohorte Sepages (voir partie 5.2.6). De manière plus spécifique au Ménag'score®, une étude complète de sa méthode n'a pas été possible : de futures études sont nécessaires afin d'investiguer le poids de chaque étape de son calcul dans sa capacité à prédire les risques pour la santé. La présente nature du Ménag'score® pourrait ne pas être complètement pertinente en tant qu'outil de santé publique : 30% de son score est ainsi lié à des préoccupations environnementales. Si cette discussion ne cherche pas à limiter la pertinence des problématiques environnementales, les résultats de la présente étude montrent une association limitée du Ménag'score®-environnement avec les symptômes d'asthme par rapport au Ménag'score®-santé. Néanmoins

étant donné les effectifs de notre étude, les résultats non significatifs avec le Ménag'score® - global pourraient être le reflet d'un manque de puissance. Des études supplémentaires de perception du consommateur vis-à-vis de l'aspect composite du Ménag'score®, ainsi qu'une réflexion sur sa communication seraient ainsi pertinentes. Par ailleurs, le Ménag'score® n'est pas spécifique de l'asthme : il regroupe l'ensemble des risques pour la santé présenté par le PMD. Cependant, il est difficile de quantifier et d'identifier les risques exacts pris en compte avec les informations disponibles. L'étude Sepages présente, comme pour la partie 5.2, un effectif limité avec une faible proportion de scores de symptôme d'asthme ≥ 1 . Ces effectifs n'ont pas permis la réalisation d'analyses de sensibilité, notamment de stratification, ni la prise en compte de la fréquence d'utilisation (28,62,165,237) autre qu'hebdomadaire. D'autre part, la catégorisation des ingrédients en sensibilisants et irritants, très intéressante dans le contexte des mécanismes immunodépendants (sensibilisants) et non-immunodépendant (irritants) de l'asthme, a été réalisée à l'aide des mentions de danger CLP. Cependant, une étude sur les ingrédients des PMD hospitaliers anglais (256) a croisé leur classification en tant que sensibilisant ou irritant selon les mentions de dangers présents dans les Fiches de Données de Sécurité (FDS ; liste d'ingrédients avec documentation des ingrédients à risque pour les produits d'entretien à usage professionnel) avec leur activité sensibilisante déduite par une modélisation Quantitative de la Relation Structure-Activité (QSAR ; utilisé uniquement pour les agents à bas poids moléculaires dans cette étude) ou avec une liste d'asthmogènes consensuels irritants ou sensibilisants mise en place par l'*Association of Occupational and Environmental Clinic* (AOEC). Il a été observé, sur les 459 produits utilisés en milieu hospitalier, représentant 205 ingrédients différents, que 38% contenaient au moins un sensibilisant d'après le QSAR et l'AOEC alors que cette proportion était de 2% d'après les mentions de dangers CLP des FDS. À l'inverse, 25% des produits contenaient au moins un irritant d'après les mentions de dangers CLP des FDS alors que cette proportion était de 2% d'après l'AOEC. Ces résultats concernant des produits hospitaliers, ils ne peuvent être comparés en termes de proportion de sensibilisants et d'irritants à nos résultats concernant les PMD. En effet, les produits hospitaliers sont utilisés avec un objectif de désinfection, ce qui n'est pas le cas de la majorité des PMD. Toutefois, l'impact des méthodes de classification des ingrédients en tant que sensibilisants ou irritants sur les associations observées entre PMD et santé respiratoire pourrait faire l'objet d'études supplémentaires.

Partie 6 Conclusion générale

Cette thèse avait pour objectif d'approfondir les connaissances actuelles sur les relations entre les expositions domestiques aux PMD et des phénotypes d'asthme, via l'utilisation de méthodes nouvelles pour améliorer la caractérisation de l'asthme et l'estimation de l'exposition. Pour la première fois dans la littérature, nous avons évalué (1) le phénotype d'asthme allergique à l'aide de remboursements de médicaments prescrits pour des comorbidités allergiques fréquentes de l'asthme, (2) l'usage des produits ménagers par (a) une application Smartphone, permettant de scanner les codes-barres et d'informer sur l'usage des PMD, complétée d'une base de données comprenant la liste exhaustive des composés des PMD et (b) le Ménag'Score®, deux méthodes qui devraient permettre de limiter les biais de classement. Les résultats soulignent l'importance de la caractérisation fine de l'usage des PMD dans l'étude de leurs associations.

Ces travaux de thèse montrent un risque plus important d'asthme chez les femmes utilisant chaque semaine des produits de nettoyages irritants, et ceci, quel que soit leur âge. Par ailleurs, il a été mis en évidence de manière originale une relation dose-effet : le risque d'asthme augmentait avec le nombre de PMD irritants utilisés par semaine, ou leur fréquence d'utilisation par semaine. Ces associations ont été observées, quel que soit le statut allergique, dans une population de femmes âgées. Lorsque le statut allergique de l'asthme était évalué à l'aide du remboursement de médicaments, la fréquence d'utilisation de PMD était associée avec un risque plus important d'asthme allergique et non allergique (p de tendance significatifs). Une force de ces analyses est la robustesse des résultats observée lors des analyses de sensibilités, notamment en faisant varier la sensibilité et la spécificité des définitions de l'asthme allergique évaluées par la prise de traitement.

Une méthode originale d'évaluation de l'utilisation domestique aux produits nettoyage a été utilisée : une application smartphone. Les données recueillies sur le code-barres et la dénomination commerciale du produit par l'application ont permis de rechercher sur le site des industriels la liste exacte des ingrédients pour chaque produit utilisé dans la cohorte Sepages. Les données d'utilisation de PMD enregistrées sous l'application smartphone par les participantes ont été comparées à celles recueillies par questionnaire. Pour les catégories utilisées, les sprays, l'eau de javel et les PMD parfumés, des accords entre les deux estimateurs

faibles à modérés ont été observés. Les résultats suggèrent une méconnaissance importante des participantes vis-à-vis des parfums présents dans les produits utilisés : la grande majorité des produits utilisés par les participantes avait des parfums listés dans les listes exhaustives des ingrédients répertoriées dans la base de données PMD, mais les produits parfumés étaient moins rapportés à partir des 4 questions concernées du questionnaire (produits parfumés, désodorisants liquides ou solides, désodorisants électriques et désodorisants en spray). L'application smartphone a permis d'obtenir un nombre précis de produits utilisés toutes les semaines (correspondant au nombre de produits scannés avec un usage hebdomadaire), ce qui est plus complexe à évaluer par questionnaire, à cause des catégories non exclusives. Enfin, grâce à notre collaboration avec l'INC, les données ingrédients de la base de données PMD ont permis à l'INC d'attribuer, pour chaque produit utilisé par chaque participante, un niveau de risque notamment pour la santé : le Ménag'score® (de A à E ; 3 catégories de risque : santé, environnement et global). L'utilisation des produits classés plus à risque pour la santé (Ménag'score®-santé de D ou E) est significativement associée à un risque plus élevé de symptômes d'asthme. Le Ménag'score® semble ainsi être un outil pertinent pour informer le grand public de la toxicité de ces produits tant sur le plan sanitaire qu'environnemental.

6.1 Discussion générale des résultats

6.1.1 Aspects étiologiques

Les résultats de cette thèse ne confirment pas l'hypothèse selon laquelle les produits de nettoyage irritants seraient spécifiquement associés à l'asthme non allergique, contrairement à certaines études antérieures menées dans des populations plus jeunes (62,166,167). Ces 3 études antérieures avaient évalué l'allergie par les tests cutanés allergiques ou des IgE, qui sont les méthodes de référence pour évaluer l'atopie. Dans ECRHS, les participants qui utilisaient de l'eau de Javel pour nettoyer leur maison étaient moins susceptibles d'être atopiques (taux sérum sanguin d'au moins 1 IgE spécifique parmi 4 allergènes) (166). Dans la cohorte EGEA, l'utilisation quotidienne d'eau de Javel par les femmes à la maison était associée à un asthme actuel non allergique (tests cutanés) (62). Dans une autre étude belge, l'utilisation d'eau de javel réduisait le risque de développement de l'asthme chez l'enfant, quel que soit le statut allergique (défini par le niveau total d'IgE sanguin)(167). Dans cette même étude, l'utilisation d'eau de javel diminuait aussi le risque de sensibilisation

allergique à certains aéroallergènes (acariens et animaux de compagnie). Les personnes souffrant d'asthme allergique pourraient suivre des mesures de prévention et être plus enclines à utiliser de l'eau de Javel afin d'inactiver les allergènes de l'environnement intérieur (et ainsi diminuer l'expression des symptômes allergiques). Cette hypothèse pourrait expliquer les résultats observés dans les études EGEA (62) et ECRHS (166). Néanmoins dans l'étude EGEA (62), les femmes sans asthme ou avec un asthme allergique (évalué par les tests cutanés) utilisaient moins souvent de façon quasi quotidienne (4-7jours/semaine) l'eau de Javel (10 % et 9 %, respectivement) que celles avec un asthme non allergique (28 %). Ces résultats ne suggèrent pas un phénomène de causalité inverse (les participantes asthmatiques utiliseraient plus fréquemment de l'eau de Javel pour inactiver les allergènes que celles sans asthme). Par ailleurs, les PMD disponibles dans le commerce sont composés de nombreux ingrédients (173), incluant des parfums (182), considérés comme des sensibilisants (23) qui pourraient expliquer en partie l'association avec l'asthme allergique. Néanmoins, les catégories d'irritants étudiés (eau de javel, ammoniac, acides, détachants) dans ces analyses de thèse correspondent à des produits spécifiques et reconnus comme des irritants, et non des sensibilisants. Enfin, le mécanisme sous-jacent de l'asthme induit par les irritants est mal connu (24). Différents mécanismes pro-inflammatoires peuvent être impliqués dans l'asthme dû à une exposition chronique à faible dose (22,23), notamment un rôle du stress oxydant, de l'inflammation neutrophile, de la stimulation répétée des terminaisons neurales locales ou de la famille des récepteurs TRP. L'exposition chronique à des irritants pourrait également endommager la barrière épithéliale pulmonaire, et ainsi favoriser le passage des allergènes à un niveau systémique, comme cela a été suggéré dans une étude sur l'exposition au formaldéhyde et la sensibilisation aux allergènes d'acariens (257).

Nos résultats montrent une relation dose-effet dans l'association entre l'utilisation de produits d'entretien irritants, sprays ou produits parfumés et l'asthme. Cette relation a été observée, quelle que soit la méthode d'évaluation de l'utilisation de produits d'entretien : que ce soit la dimension évaluée (fréquence d'utilisation, nombres de différents PMD utilisés ou Ménag'score®) ou le support (questionnaire ou application smartphone), sauf pour les sprays où l'association n'était pas significative dans la cohorte Sepages (App-BC et questionnaire). Si une relation délétère avec la santé respiratoire avait déjà été suggérée pour l'usage hebdomadaire de sprays (28,145) et d'eau de javel (62), les résultats des travaux présentés

montrent de manière originale une relation dose-effet pour les irritants, les produits parfumés, le nombre de produits scannés et le nombre de produits notés D ou E d'après le Ménag'score®-santé. Une association avec l'asthme existe dès l'utilisation au moins une fois par semaine d'un seul PMD tant chez la femme âgée que la femme jeune.

6.1.2 Aspects méthodologiques

La définition de l'asthme dans les études épidémiologiques est toujours une question importante compte tenu de la multitude de définitions utilisées et de l'hétérogénéité phénotypique de la maladie. La définition de l'asthme actuel utilisée dans les travaux de cette thèse est issue du questionnaire ECRHS, un questionnaire standardisé et validé dans différentes populations (72,74,77). De plus, le score de symptômes d'asthme utilisé a été validé : il était associé à des évaluations de l'asthme basées sur différents critères (crises d'asthme, prise de médicaments, incidence de l'asthme et hyperréactivité bronchique), mais pas à la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) ; et des associations ont été mises en évidence entre ce score et des facteurs de risques connus (IgE, BMI, rhinite ...) de l'asthme (83,84). Les définitions de l'asthme utilisées dans cette thèse semblent donc adaptées.

L'évaluation du phénotype d'asthme allergique basée sur l'utilisation des données de remboursement est originale. Si la comorbidité rhinite et asthme semble orienter le phénotype de l'asthme vers l'allergie chez l'adulte (61,258), ce ne serait pas le cas de l'eczéma (258). Selon ces mêmes études, la grande majorité (>80%) des asthmes actuels de l'adulte aurait la rhinite actuelle en comorbidité, surtout les asthmes actuels allergiques évalués par les IgE sanguins spécifiques (>90%) (258). Or, dans les résultats présentés dans cette thèse, moins de 60% des asthmatiques actuelles avaient été remboursées d'un traitement pour les comorbidités allergiques d'intérêt (rhinite allergique, dermatite atopique et conjonctivite ; 12 derniers mois) ou avaient déclaré avoir de la rhinite allergique actuelle par questionnaire. Cette différence pourrait s'expliquer par la moyenne d'âge élevée de la population E3N (environ 70 ans en 2011), une population dans laquelle l'asthme est moins souvent associé à des comorbidités allergiques et à des taux d'IgE élevés, comparativement à des populations plus jeunes (259). La méthode de référence de l'évaluation du phénotype allergique est l'utilisation de tests cutanés ou de taux d'IgE spécifiques sanguin, qui ne sont pas disponibles dans la population asthma-E3N. La définition du phénotype allergique évaluée par questionnaire (rhinite allergique) ou par les bases de données de remboursements de médicaments n'ont pas permis de confirmer

notre hypothèse selon laquelle l'association entre irritants et asthme serait spécifique de l'asthme non allergique. L'utilisation des données de remboursement pour définir un phénotype allergique de l'asthme est originale et semble robuste, mais d'autres études comprenant une comparaison avec les méthodes de référence (tests cutanés ou IgE spécifiques) seraient nécessaires afin de conforter ces résultats.

L'évaluation de l'usage de PMD basée sur l'exploitation de données issues de l'application smartphone, plus précisément via l'utilisation des codes-barres, permet d'identifier la liste exhaustive des ingrédients des PMD. Cette application a été jugée simple d'utilisation par des professionnels hospitaliers l'ayant utilisé dans le cadre d'une étude pilote (229). Ce type d'application a déjà été utilisée pour évaluer différents états de santé dans le cadre d'études cliniques (260) et l'exposition aux produits cosmétiques dans le cadre d'études épidémiologiques de leurs effets sur la santé (228). Les participants semblent ainsi préférer de manière générale les applications aux questionnaires papier (260). Il n'existe pas de méthode de référence validée dans l'évaluation des expositions aux PMD. Dans la littérature épidémiologique, seul un questionnaire standardisé a été utilisé pour l'évaluation de l'utilisation PMD, et la problématique de l'impact sanitaire des PMD est relativement récente en population générale. L'utilisation de produits d'entretien parfumés évaluée à l'aide de l'App-CB identifie plus de produits par rapport à l'évaluation rapportée par questionnaire par les participantes, ce qui suggère un biais de classement par questionnaire comme déjà évoqué dans la littérature (27). D'autre part, l'application comme outil d'évaluation de l'utilisation des PMD dans l'étude Sepages a été mise en place en cours de suivi de la cohorte, et les consignes données pour les premières volontaires limitaient les produits utilisés à ceux utilisés dans la chambre de l'enfant. Si les consignes ont été élargies à l'ensemble des PMD par la suite, l'effet de la première consigne sur les associations observées pourrait aller dans le sens d'une sous-estimation de l'exposition : les produits utilisés dans la chambre de l'enfant ne représenteraient qu'une partie du total des produits.

6.2 Principales forces et limites

Les deux cohortes étudiées, E3N et Sepages, comprennent des populations de femmes, âgées de 70 ans en moyenne pour E3N et d'environ 30 ans pour Sepages. Les populations de ces deux cohortes ont un niveau d'études en moyenne plus élevé que la population française

(249), par construction pour E3N (femmes assurées ou conjointes d'assurés à la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale) et par recrutement pour Sepages (volontariat). De plus, le recrutement au sein de la population Sepages pour l'utilisation de l'application a été réalisé sur la base du volontariat, ce qui pourrait sélectionner les femmes les plus sensibilisées au sujet d'étude et ayant un plus haut niveau d'études (261,262). Les spécificités de ces deux populations d'études rendent difficile la généralisation des résultats de cette thèse à l'ensemble de la population féminine française. Néanmoins, les effectifs importants de la cohorte E3N ont permis la prise en compte des facteurs de confusion identifiés dans la littérature dans l'association entre l'exposition aux PMD et l'asthme chez la femme âgée. Les associations observées entre l'utilisation de PMD et un risque augmenté d'asthme actuel semblent ainsi robustes.

Les analyses réalisées au sein de la population Sepages ont été limitées par les faibles effectifs de participantes avec un asthme actuel et un score de symptômes d'asthme ≥ 1 . Il n'a pas donc été possible d'ajuster (or l'IMC, l'âge et le statut tabagique) ni de stratifier sur des facteurs potentiels de confusion ou d'interaction comme l'aide-ménagère (entre 10 et 20% de participantes ne font pas le ménage à chaque temps). La présence d'une aide-ménagère pourrait entraîner des erreurs de classement et potentiellement surestimer l'exposition directe aux PMD, si les produits reportés par questionnaire ne concernent pas seulement leurs usages par la participante (157). D'autre part, le traitement par CSI pourrait modifier (diminuer) l'association entre l'usage des PMD et l'asthme par leur effet anti-inflammatoire (157). Le traitement par CSI n'a pas été pris en compte, en raison de la faible prévalence de l'asthme dans les femmes incluses de la population Sepages. Dans les analyses principales, entre 85 et 95% de la population utilisaient des PMD parfumés au moins une fois par semaine d'après l'app-CB. Le faible effectif de la catégorie de référence (non exposés aux produits parfumés) rend difficile l'interprétation des associations entre l'utilisation de PMD parfumés et score de symptômes d'asthme.

Dans les deux cohortes, l'effet de l'exposition professionnelle aux produits d'entretien n'a pas été pris en compte. Les deux cohortes regroupent des femmes ayant un niveau d'études plus élevé que la moyenne, une estimation de l'exposition professionnelle n'était pas disponible dans le cas de la cohorte Sepages et une étude précédente dans la cohorte E3N n'avait pas retrouvé de changements dans les associations observées entre l'utilisation de PMD

et l'asthme après exclusion des participantes ayant des expositions professionnelles aux produits d'entretien (157). Néanmoins, il a été observé un biais de déclaration différentiel dans la déclaration de l'utilisation professionnelle de produits de nettoyage par questionnaire (26,27) entre asthmatiques et non-asthmatiques. Les asthmatiques seraient plus attentifs à leurs expositions que les non-asthmatiques. Ce biais différentiel pourrait exister dans ce travail de thèse lorsque l'utilisation de PMD est évaluée par questionnaire au sein des participantes d'E3N et de Sepages. Le biais du travailleur sain a été mis en évidence dans la relation entre l'exposition au travail et l'asthme professionnel(263,264). Il s'agit d'un phénomène de sélection au travail dû au fait que les participants avec des symptômes respiratoires changent de poste ou arrêtent plus souvent de travailler. Un biais similaire pourrait exister pour le ménage à domicile (22,165,171,264): les participants réalisant les tâches ménagères sont ceux n'ayant pas eu d'effets sur la santé liés aux PMD ou à d'autres asthmogènes. Ces phénomènes de sélection pourraient entraîner une diminution (voir une absence) d'association entre une exposition et un effet de santé.

6.3 Perspectives

6.3.1 PMD et phénotypes d'asthme

Dans ce travail, le phénotype allergique de l'asthme a été considéré, défini par questionnaire ou le remboursement de médicaments. Au-delà des méthodes de référence déjà abordées, une caractérisation plus fine des phénotypes inflammatoires de l'asthme permettrait de mieux comprendre les mécanismes par lesquels agissent les PMD sur l'asthme. La Fraction exhalée du Monoxyde d'Azote (FeNO), marqueur de l'inflammation éosinophilique des voies aériennes (64), était associée à l'utilisation de PMD chez les non-asthmatiques (171). Explorer la relation entre des ingrédients ou profils d'ingrédients PMD et le FeNO permettrait d'étudier leurs effets pro-inflammatoires. Cette étude devra toutefois prendre en compte le traitement par CSI chez les asthmatiques, qui pourrait modifier cette association. Une autre possibilité serait l'étude des interactions gène-environnement pour l'exposition domestique aux PMD. Une étude réalisée dans le cadre d'expositions professionnelles a identifié 5 gènes impliqués dans des interactions gène-environnement dans l'association entre produits de nettoyage irritants et asthme actuel de l'adulte (116). L'utilisation des données ingrédients permettrait

d'identifier des gènes et donc de possibles mécanismes d'action pour l'effet des PMD sur la santé respiratoire. L'étude de l'interaction entre le microbiote et l'utilisation de PMD dans le développement de l'asthme ou l'expression de ses symptômes est déjà envisagée chez les jeunes enfants (265), mais pas chez l'adulte, à notre connaissance. Enfin, les nouvelles approches basées sur le concept de l'exposome semblent appropriées à l'étude de grandes quantités d'ingrédients fortement corrélés et la prise en compte d'autres facteurs environnementaux dans l'étude des effets des PMD sur l'asthme (132). Par exemple, les techniques d'analyses de *clustering* permettraient de définir des profils d'ingrédients, à l'image des profils de tâches domestiques ou de catégories de PMD qui ont déjà été réalisés (266).

6.3.2 Méthodes d'évaluation des expositions aux PMD

Pour compléter l'App-CB dans son approche objective et une meilleure évaluation de l'exposition : il serait intéressant d'intégrer une évaluation de la quantité de produit utilisée en scannant les produits à chaque usage et en indiquant la fabrication de produits faits-maisons. Cette approche a déjà été réalisée dans une méthode similaire dans le domaine des cosmétiques (228). De même la durée de fabrication de ces produits fabriqués à domicile ainsi que les composés spécifiques utilisés (vinaigre blanc, huiles essentielles, savon ...) pourraient être renseignés tant par questionnaire via l'App-CB ou en version papier. Les deux méthodes pourraient aussi s'intéresser aux labels des produits utilisés, notamment le label européen écolabel qui interdit ou limite l'utilisation de certaines substances considérées à risque pour la santé humaine, en plus de l'environnement (267,268). L'app-CB permettrait une documentation systématique des PMD ayant un écolabel, et le questionnaire papier permettrait d'évaluer l'importance de l'écolabel dans le choix des PMD. Par ailleurs, il pourrait être intéressant dans une démarche globale d'amélioration de qualité de la recherche de s'appuyer sur des démarches collaboratives de documentation des ingrédients : la création d'une base de données codes-barres et liste d'ingrédients indépendante, librement accessible, unique et participative permettrait de faciliter l'accès aux ingrédients des produits d'entretien à des fins de recherche. Cette base permettrait ensuite un accès aux historiques de listes d'ingrédients par référence, le code-barres ne prenant pas en compte cet aspect. Avec l'accès aux listes d'ingrédients et une meilleure documentation des quantités de produits utilisés et des habitudes d'utilisation, il serait possible d'utiliser des modèles d'estimation de l'exposition aux PMD (180) ou de l'exposition intégrée de différents polluants (179). Dans une étude

danoise récente sur plus de 101 sprays utilisés en milieu professionnel, 206 ingrédients différents ont été identifiés dont 154 ont pu voir leur potentiel irritant et sensibilisant évalué par QSAR (269). Une vingtaine de substances à risque ont ainsi pu être sélectionnées par QSAR, et 8 supplémentaires identifiées par une revue de la littérature. Après prédiction de leur potentiel sensibilisant, 18 de ces ingrédients ont été identifiés comme à risque d'induire de l'asthme. L'accès aux listes d'ingrédients dans les produits commercialisés auprès du grand public permettrait d'utiliser cette méthodologie dans l'identification d'ingrédients à risque.

6.3.3 Le Ménag'score® comme outil de santé publique

Le calcul du Ménag'score® a été réalisé par l'un des auteurs de ces travaux, scientifique à l'Institut National de la Consommation, qui est propriétaire de cette marque déposée. Les travaux de cette thèse en constituent la première application scientifique pour évaluer l'effet sanitaire des produits ménagers. Si la démarche générale de son calcul a été exposée, les détails exacts n'ont pas été mis à disposition : bases de données bibliographiques, abaques, formules de calcul du risque, algorithmes de pondération. Le Ménag'score® a été développé par l'INC pour proposer un outil de santé publique pour les consommateurs permettant de vulgariser et de simplifier les messages sur la toxicité tant pour l'environnement que pour la santé des PMD. Cette approche en notation très simple de A à E est similaire au Nutriscore (30), déployé en France récemment. Cet outil simple de compréhension permettrait au consommateur d'acheter des PMD en toute connaissance de leur effet toxique. Les associations significatives observées entre l'utilisation de PMD notés D à E et une moins bonne santé respiratoire, malgré la population limitée de Sepages, suggèrent le grand intérêt du Ménag'score® en tant qu'outil de communication sur les risques en santé publique. En effet, l'application de ce Ménag'score® de façon généralisée sur les produits ménagers du commerce pourrait être considérée comme une action de prévention en santé publique pour tous les consommateurs. De manière similaire au Nutriscore (30), il est prévisible que des algorithmes ou présentations similaires et concurrentes apparaîtront. Les scores pourront varier en fonction de la méthode utilisée, pouvant mettre en doute la légitimité du Ménag'score®. En France, le quatrième Plan National Santé Environnement (PNSE4 (33)) a été lancé en mai 2021 par les ministères des Solidarités et de la Santé, et de la Transition écologique. Une de ses « mesures phares » est l'action 3 : « Être mieux informé sur la bonne utilisation des produits ménagers et leur impact sur la santé et l'environnement ». Cette action

a aussi fait l'objet de l'annonce du Toxiscore dans un communiqué de presse du gouvernement le 7 mai 2021 (270), ayant des objectifs et une présentation similaire au Ménag'Score®. Il est donc important pour l'avenir du Ménag'score® en tant qu'outil de santé publique d'investiguer au plus tôt son association avec des états de santé et sa présentation pour qu'il soit pertinent pour la population.

Le Ménag'score® intègre dans son calcul une pondération pour les molécules connues pour être présentes dans de nombreux produits de consommation, ce qui est un aspect original supplémentaire du Ménag'score® en tant qu'outil épidémiologique d'évaluation du risque des PMD. Dans une perspective de santé publique, une classification de type « Ménag'score® » encouragerait les industriels à diminuer la présence générale de certaines substances dans leurs produits. La présence de ce Ménag'score® sur les PMD pourrait encourager le consommateur, à acheter/utiliser plus de produits ayant un score favorable, et ainsi réduire son exposition aux substances les plus à risque. Un exemple de mise en place d'un score sur les produits de consommation ayant abouti à une modification de la consommation et donc des produits mis sur le marché est l'affichage des performances énergétiques des appareils électroménagers par l'étiquette-énergie, en place depuis 1994 (271). Par exemple, les produits notés A sont passés d'environ 5% en 1994 à près de 30% du marché allemand en 1999 [21]. Plus de 10 ans plus tard, cette proportion serait de près de 90% en Europe et l'étiquette énergie a été réévaluée en 2021 avec des standards plus sévères (272). Cependant, comme déjà constaté pour le bisphénol A, l'interdiction de substances peut aboutir à leur remplacement par des substances à la toxicité moins connue (273,274). Un industriel pourrait ainsi avoir comme objectif de diminuer la concentration maximale d'une unique substance dans un effet de « dilution » pour échapper aux interdictions ou optimiser son Ménag'score®. Toutefois, cette problématique est connue et les substances identifiées comme les plus à risque (substances Cancérigènes, Mutagènes et Reprotoxiques - CMR) sont prises en compte dans le Ménag'score®, quel que soit leur concentration dans le PMD. Les conséquences du remplacement d'une substance par une ou plusieurs autres substances dont le risque n'a pas été évalué au long terme pourraient être doubles. Premièrement les nouvelles substances pourraient avoir des toxicités moins connues et donc être moins bien prises en compte par le Ménag'score®, ou nécessiteraient au moins son actualisation. Le Ménag'score® est cependant mis à jour régulièrement : à partir des données issues de l'ECHA (mise à jour biannuelle), mais

aussi issues des dernières publications scientifiques (dès leur disponibilité). De plus, l'effet d'un seul ingrédient inconnu sur le Ménag'score® est limité (intégrant les dangers de l'ensemble de la liste des ingrédients), et la présence d'un ingrédient non reconnu par l'algorithme est signalée pour documentation future. Deuxièmement, les consommateurs, plutôt qu'être exposés à une unique substance à un niveau plus élevé, seraient alors confrontés à plusieurs autres substances à des niveaux variables dont les effets combinés sur la santé sont inconnus et dont leur réactivité entre elles et avec d'autres substances dans l'environnement intérieur serait aussi inconnue. Ce genre de problématique a été identifié pour le bisphénol A, remplacé par les bisphénols S et F (273,274), mais aussi pour le glyphosate, remplacé par une grande diversité de substances (275).

6.3.4 Vers une étude des profils d'ingrédients ?

Les résultats de cette thèse montrent qu'une grande quantité et diversité d'ingrédients sont présents dans les PMD utilisés de manière hebdomadaire. En effet, 617 produits uniques ont été identifiés à l'aide de l'App-CB. Plus de la moitié de la population utilise au moins 3 produits différents de manière hebdomadaire. Il y a en moyenne 11 ingrédients par PMD hebdomadaire, ce qui représente une grande diversité d'agents chimiques potentiellement libérés dans l'environnement intérieur, dont les réactions secondaires (29,203,276) et les effets sur la santé respiratoire (29,255) sont mal connus. D'après les catégorisations de l'INC, en moyenne 4 irritants et 1 sensibilisant entrent dans la composition des PMD utilisés au moins une fois par semaine. L'effet du mélange de ces différents agents chimiques est peu connu, que ce soit au niveau de leur réaction ensemble dans le milieu intérieur, ou leurs effets conjoints sur la santé humaine (22,255). Le Ménag'score® est une approche possible pour la prise en compte du risque de l'ensemble des ingrédients d'un produit sur la santé de manière intégrée. Cependant, le Ménag'Score® permet d'intégrer le risque pour un produit, il ne permet pas d'étudier les effets précis des ingrédients, seuls ou combinés. D'autres méthodologies statistiques pourraient être utilisées pour identifier des ingrédients précis à risque, comme l'apprentissage automatique (*machine learning*), qui a déjà été utilisé pour identifier des médicaments associés à un risque d'accouchement prématuré parmi plus de 400 médicaments répartis sur près de 60 000 grossesses (277).

Plus de 90% des femmes utilisent des PMD au moins une fois par semaine et environ 70% en

utilisent au moins 3 d'après les données récoltées par l'application smartphone. Une partie importante de la population est donc exposée aux PMD et à risque plus élevé d'asthme. L'identification de méthodes permettant d'identifier non pas de grandes catégories de produits à risque, mais des ingrédients précis, comme l'application smartphone utilisée, permettraient de cibler des politiques de santé publique de prévention de l'asthme dans la population. De plus, l'accès aux listes d'ingrédients ouvre la voie à l'étude plus précise des mécanismes en jeu dans la relation entre l'utilisation de produits de nettoyage et l'asthme ou ses différents phénotypes.

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire exposition domestique E3N

TACHES DOMESTIQUES				
1. Vous faites-vous aider pour faire le ménage à votre domicile (comme par exemple : par des membres de la famille, des amis, une aide à domicile) ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui				
Pouvez-vous nous décrire les activités de ménage que vous effectuez personnellement				
	Nombre de jours par semaine			
	Jamais	Occasionnellement (moins d'1 jour par semaine)	Régulièrement (1 à 3 jour(s) par semaine)	Tous les jours ou presque (4 à 7 jours par semaine)
2. Dans les 12 derniers mois , combien de jours par semaine avez-vous fait personnellement le ménage à votre domicile ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Combien de jours par semaine avez-vous accompli les tâches suivantes (dans les 12 derniers mois) ?				
a) Nettoyer la maison	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Faire la lessive à la main	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Faire la lessive à la machine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Bricoler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Combien de jours par semaine avez-vous accompli les opérations de nettoyage suivantes (dans les 12 derniers mois) ?				
a) Dépoussiérer, balayer, passer l'aspirateur, battre les tapis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Passer la serpillière ou lessiver	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Nettoyer la cuvette des toilettes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Lustrer, cirer le parquet/ les meubles, shampooiner tapis/moquettes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Nettoyer les vitres ou les miroirs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Combien de jours par semaine avez-vous utilisé (dans les 12 derniers mois) ?				
- Les produits de nettoyage suivants :				
a) Tout nettoyant liquide (sauf produits de vaisselle et lessive)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Cires et produits pour lustrer (sols, meubles)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Ammoniac	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Acides y compris détartrants, liquides pour enlever le tartre, vinaigre, acide chlorhydrique,...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Détachants et autres solvants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Produits de nettoyages parfumés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Eau de javel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les sprays ou aérosols suivants :				
a) Sprays ou aérosols pour les meubles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Sprays ou aérosols pour les vitres ou miroirs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Sprays ou aérosols pour laver le sol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Sprays ou aérosols pour dégraisser ou pour nettoyer le four	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Sprays ou aérosols anti-mauvaises odeurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Insecticide, pesticide ou acaricide en sprays ou aérosols	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Autres sprays ou aérosols (repassage, tapis, rideaux,...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 2 : Questionnaire Exposition Sepages

Depuis le premier trimestre de grossesse

01. Qui a fait le ménage à votre domicile (choix multiple):

- Vous
- votre conjoint
- un membre de votre famille
- des amis
- une aide/employé à domicile

Produits de nettoyage dans votre logement et votre chambre à coucher

02. **Combien de jours par semaine a-t-on utilisé du produit pour blanchir, ou de l'eau de javel dans votre logement :**

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- 4 à 7 fois par semaine
- Je ne sais pas

02P1. Avez-vous utilisé vous-même le produit : oui non

Si réponse : "moins d'une fois par semaine", "une à trois par semaine" ou "4 à 7 fois par semaine" :

02P2. **Combien de jours par semaine a-t-on utilisé du produit pour blanchir, ou de l'eau de javel dans votre chambre à coucher :**

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- 4 à 7 fois par semaine
- Je ne sais pas

03. **Combien de jours par semaine a-t-on utilisé de l'ammoniac dans votre logement :**

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- 4 à 7 fois par semaine
- Je ne sais pas

03P1. Avez-vous utilisé vous-même le produit : oui non

Si réponse : "moins d'une fois par semaine", "une à trois par semaine" ou "4 à 7 fois par semaine" :

03P2. Combien de jours par semaine a-t-on utilisé de l'ammoniac dans votre chambre à coucher :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- 4 à 7 fois par semaine
- Je ne sais pas

04. Combien de jours par semaine a-t-on utilisé des détachants ou autres solvants (dont alcool, tous liquides, poudres, mousses, sprays pour enlever les tâches sur tissu, vêtement, moquette...)

dans votre logement :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- 4 à 7 fois par semaine
- Je ne sais pas

04P1. Avez-vous utilisé vous-même le produit : oui non

Si réponse : "moins d'une fois par semaine", "une à trois par semaine" ou "4 à 7 fois par semaine" :

Combien de jours par semaine a-t-on utilisé des détachants ou autres solvants (dont alcool, tous liquides, poudres, mousses, sprays pour enlever les tâches sur tissu, vêtement, moquette...)

04P2. dans votre chambre à coucher :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- 4 à 7 fois par semaine
- Je ne sais pas

05. Combien de jours par semaine a-t-on utilisé de l'acides (dont détartrants, liquides pour enlever le tartre, vinaigre, acide hydrochlorique...) dans votre logement :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- 4 à 7 fois par semaine
- Je ne sais pas

05P1. Avez-vous utilisé vous-même le produit : oui non

Si réponse : "moins d'une fois par semaine", "une à trois par semaine" ou "4 à 7 fois par semaine" :

05P2. Combien de jours par semaine a-t-on utilisé de l'acides (dont détartrants, liquides pour enlever le tartre, vinaigre, acide hydrochlorique...) dans votre chambre à coucher :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- 4 à 7 fois par semaine
- Je ne sais pas

06. Combien de jours par semaine a-t-on utilisé des cires ou produits pour lustrer le sol dans votre logement :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- 4 à 7 fois par semaine
- Je ne sais pas

06P1. Avez-vous utilisé vous-même le produit : oui non

Si réponse : "moins d'une fois par semaine", "une à trois par semaine" ou "4 à 7 fois par semaine" :

06P2. Combien de jours par semaine a-t-on utilisé des cires ou produits pour lustrer le sol dans votre chambre à coucher :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- 4 à 7 fois par semaine
- Je ne sais pas

07. Combien de jours par semaine a-t-on utilisé des cires liquides ou solides ou produits pour lustrer les meubles dans votre logement :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- 4 à 7 fois par semaine
- Je ne sais pas

07P1. Avez-vous utilisé vous-même le produit : oui non

Si réponse : "moins d'une fois par semaine", "une à trois par semaine" ou "4 à 7 fois par semaine" :

07P2. Combien de jours par semaine a-t-on utilisé des cires liquides ou solides ou produits pour lustrer les meubles dans votre chambre à coucher :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- 4 à 7 fois par semaine
- Je ne sais pas

08. Combien de jours par semaine a-t-on utilisé des produits de nettoyage parfumés dans votre logement :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- 4 à 7 fois par semaine
- Je ne sais pas

08P1. Avez-vous utilisé vous-même le produit : oui non

Si réponse : "moins d'une fois par semaine", "une à trois par semaine" ou "4 à 7 fois par semaine" :

08P2. Combien de jours par semaine a-t-on utilisé des produits de nettoyage parfumés dans votre chambre à coucher :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- 4 à 7 fois par semaine
- Je ne sais pas

09. Combien de jours par semaine a-t-on utilisé un ou plusieurs sprays pour les meubles (atomiseur ou aérosol) dans votre logement :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- 4 à 7 fois par semaine
- Je ne sais pas

09P1. Avez-vous utilisé vous-même le produit : oui non

Si réponse : "moins d'une fois par semaine", "une à trois par semaine" ou "4 à 7 fois par semaine" :

09P2. Combien de jours par semaine a-t-on utilisé un ou plusieurs sprays pour les meubles (atomiseur ou aérosol) dans votre chambre à coucher :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- 4 à 7 fois par semaine
- Je ne sais pas

10. Combien de jours par semaine a-t-on utilisé un ou plusieurs sprays pour laver le sol (atomiseur ou aérosol) dans votre logement :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- 4 à 7 fois par semaine
- Je ne sais pas

10P1. Avez-vous utilisé vous-même le produit : oui non

Si réponse : "moins d'une fois par semaine", "une à trois par semaine" ou "4 à 7 fois par semaine" :

10P2. Combien de jours par semaine a-t-on utilisé un ou plusieurs sprays pour laver le sol (atomiseur ou aérosol) dans votre chambre à coucher :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- 4 à 7 fois par semaine
- Je ne sais pas

11. Combien de jours par semaine a-t-on utilisé un ou plusieurs sprays pour laver les vitres ou miroirs (atomiseur ou aérosol) dans votre logement :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- 4 à 7 fois par semaine
- Je ne sais pas

11P1. Avez-vous utilisé vous-même le produit : oui non

Si réponse : "moins d'une fois par semaine", "une à trois par semaine" ou "4 à 7 fois par semaine" :

11P2. **Combien de jours par semaine** a-t-on utilisé un ou plusieurs sprays pour laver les vitres ou miroirs (atomiseur ou aérosol) **dans votre chambre à coucher :**

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- 4 à 7 fois par semaine
- Je ne sais pas

12. **Combien de jours par semaine** a-t-on utilisé un ou plusieurs sprays dégraissants y compris les sprays pour nettoyer le four (atomiseur ou aérosol) **dans votre logement :**

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- 4 à 7 fois par semaine
- Je ne sais pas

12P1. Avez-vous utilisé vous-même le produit : oui non

Si réponse : "moins d'une fois par semaine", "une à trois par semaine" ou "4 à 7 fois par semaine" :

12P2. **Combien de jours par semaine** a-t-on utilisé un ou plusieurs sprays dégraissants y compris les sprays pour nettoyer le four (atomiseur ou aérosol) **dans votre chambre à coucher:**

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- 4 à 7 fois par semaine
- Je ne sais pas

13. **Combien de jours par semaine** a-t-on utilisé d'autres types de produits sous forme de spray ou aérosol (repassage, plaque de cuisson, tapis, rideaux, ...) **dans votre logement :**

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- 4 à 7 fois par semaine
- Je ne sais pas

13P1. Avez-vous utilisé vous-même le produit : oui non

Si réponse : "moins d'une fois par semaine", "une à trois par semaine" ou "4 à 7 fois par semaine" :

13P2. Combien de jours par semaine a-t-on utilisé d'autres types de produits sous forme de spray ou aérosol (repassage, plaque de cuisson, tapis, rideaux, ...) dans votre chambre à coucher :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- 4 à 7 fois par semaine
- Je ne sais pas

(si à au moins une des questions P1, il est coché "Non" alors poser la question ci-dessous)

Si les différents produits ne sont pas utilisés par vous-même (y compris lorsque le sol est en train d'être nettoyés, que la poussière est en train d'être faite),

14. Combien de fois êtes-vous présente lorsque votre domicile est nettoyé :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- Quatre à sept fois par semaine
- Je ne sais pas

Autres produits utilisés dans votre logement et dans votre chambre à coucher

Depuis le premier trimestre de grossesse (Passation 1) / Depuis le deuxième trimestre de grossesse (Passation 2)

15. Combien de jour par semaine a-t-on utilise des parfums ou senteurs liquides ou solides dans votre logement :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- Quatre à sept fois par semaine
- Je ne sais pas

Si réponse : "moins d'une fois par semaine, une à trois par semaine 4 à 7 fois par semaine :

15P1. Combien de jour par semaine a-t-on utilise des parfums ou senteurs liquides ou solides dans votre chambre à coucher :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- Quatre à sept fois par semaine
- Je ne sais pas

16. Combien de jour par semaine a-t-on utilise des rafraichisseurs d'air électrique (dont ceux branchés sur une prise) ou autre rafraichisseur dans votre logement :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- Quatre à sept fois par semaine
- Je ne sais pas

Si réponse : "moins d'une fois par semaine, une à trois par semaine 4 à 7 fois par semaine :

16P1. Combien de jour par semaine a-t-on utilise des rafraichisseurs d'air électrique (dont ceux branchés sur une prise) ou autre rafraichisseur dans votre chambre à coucher :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- Quatre à sept fois par semaine
- Je ne sais pas

17. Combien de jour par semaine a-t-on utilisé des sprays rafraichisseurs d'air ou anti-mauvaise odeurs (atomiseurs ou aérosols) dans votre logement :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- Quatre à sept fois par semaine
- Je ne sais pas

Si réponse : "moins d'une fois par semaine, une à trois par semaine 4 à 7 fois par semaine :

17P1. Combien de jour par semaine a-t-on utilisé des sprays rafraichisseurs d'air ou anti-mauvaise odeurs (atomiseurs ou aérosols) dans votre chambre à coucher :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- Quatre à sept fois par semaine
- Je ne sais pas

Insecticides / pesticides utilisés à votre domicile et dans votre chambre à coucher

Depuis le premier trimestre de grossesse (Passation 1) / Depuis le deuxième trimestre de grossesse (Passation 2)

18. Combien de jour par semaine a-t-on utilisé des insecticides ou autres pesticides sous forme de poudre dans votre logement :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- Quatre à sept fois par semaine
- Je ne sais pas

Si réponse : "moins d'une fois par semaine, une à trois par semaine 4 à 7 fois par semaine :

18P1. Combien de jour par semaine a-t-on utilisé des insecticides ou autres pesticides sous forme de poudre dans votre chambre à coucher :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- Quatre à sept fois par semaine
- Je ne sais pas

19. Combien de jour par semaine a-t-on utilisé des insecticides / pesticides électriques (dont ceux branchés sur une prise) dans votre logement :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- Quatre à sept fois par semaine
- Je ne sais pas

Si réponse : "moins d'une fois par semaine, une à trois par semaine 4 à 7 fois par semaine :

19P1. Combien de jour par semaine a-t-on utilisé des insecticides / pesticides électriques (dont ceux branchés sur une prise) dans votre chambre à coucher :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- Quatre à sept fois par semaine
- Je ne sais pas

20. **Combien de jour par semaine** a-t-on utilisé des **insecticides ou autres pesticides en spray dans votre logement** :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- Quatre à sept fois par semaine
- Je ne sais pas

Si réponse : "moins d'une fois par semaine, une à trois par semaine 4 à 7 fois par semaine :

20P1. **Combien de jour par semaine** a-t-on utilisé des **insecticides ou autres pesticides en spray dans votre chambre à coucher** :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- Quatre à sept fois par semaine
- Je ne sais pas

Depuis le premier trimestre de grossesse (Passation 1) / Depuis le deuxième trimestre de grossesse (Passation 2)

21. **Combien de fois par semaine** l'aspirateur est passé à votre domicile :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- Quatre à sept fois par semaine
- Je ne sais pas

Si réponse : "moins d'une fois par semaine, une à trois par semaine 4 à 7 fois par semaine :

21P1. **Combien de fois par semaine** l'aspirateur est passé dans votre chambre à coucher :

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Une à trois fois par semaine
- Quatre à sept fois par semaine
- Je ne sais pas

Annexe 3 : Proportion d'utilisateurs de PMD irritants en fonction de leur score de symptômes d'asthme et du temps de collecte des données

	T1^a	T3^a	M2^a
Données Questionnaire	101		
Score de symptômes d'asthme^c	96	95	95
≥1	18 (18,8)	16 (16,8)	6 (6,3)
Utilisation hebdomadaire d'irritants	98	92	93
Oui	45 (45,9)	50 (54,3)	44 (47,3)
Oui, score de symptômes d'asthme ≥1	11 (11,2)	10 (10,8)	3 (3,2)
Utilisation hebdomadaire d'eau de javel	100	97	94
Oui	10 (10,0)	14 (14,4)	7 (7,5)
Oui, score de symptômes d'asthme ≥1	3 (3,0)	2 (2,1)	0
Utilisation hebdomadaire de détachants	99	92	91
Oui	9 (10,0)	12 (13,0)	9 (9,9)
Oui, score de symptômes d'asthme ≥1	1 (1,0)	4 (4,3)	0
Utilisation hebdomadaire d'acides	98	95	94
Oui	33 (33,7)	37 (38,9)	35 (37,2)
Oui, score de symptômes d'asthme ≥1	9 (9,2)	7 (7,4)	3 (3,2)
Utilisation hebdomadaire d'ammoniaque	97	97	93
Oui	0	0	0

Toutes les données sont en *n* (%) ^a temps de collecte : premier trimestre de grossesse (T1), troisième trimestre de grossesse (T3), deux mois après l'accouchement (M2), ^c seule donnée collectée un an après l'accouchement (Y1) au lieu de deux mois après (M2)

Bibliographie

1. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 06;8(6):585–96.
2. Nordon C, Grimaldi-Bensouda L, Pribil C, Nachbaur G, Amzal B, Thabut G, et al. Clinical and economic burden of severe asthma: A French cohort study. *Respir Med*. 2018 Nov;144:42–9.
3. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2009 May 19;9:24.
4. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization [Internet]. [cited 2021 May 12]. Available from: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
5. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020 10;396(10258):1204–22.
6. Delmas M-C, Guignon N, Leynaert B, Moisy M, Marguet C, Fuhrman C. Increase in asthma prevalence among young children in France. *Revue Des Maladies Respiratoires*. 2017 05;34(5):525–34.
7. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007 09;62(9):758–66.
8. Asher MI, García-Marcos L, Pearce NE, Strachan DP. Trends in worldwide asthma prevalence. *European Respiratory Journal*. 2020 12-01;56:2002094.
9. Ilmarinen P, Juboori H, Tuomisto LE, Niemelä O, Sintonen H, Kankaanranta H. Effect of asthma control on general health-related quality of life in patients diagnosed with adult-onset asthma. *Sci Rep*. 2019 Nov 6;9:16107.
10. Bateman ED, Esser D, Chirila C, Fernandez M, Fowler A, Moroni-Zentgraf P, et al. Magnitude of effect of asthma treatments on Asthma Quality of Life Questionnaire and Asthma Control Questionnaire scores: Systematic review and network meta-analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015 10;136(4):914–22.
11. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *asthma res and pract*. 2017 Dec;3(1):1.
12. von Mutius E, Smits HH. Primary prevention of asthma: from risk and protective factors to targeted strategies for prevention. *Lancet (London, England)*. 2020 09-19;396(10254):854–66.
13. Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: is prevention possible?

- Lancet (London, England). 2015 09-12;386(9998):1075–85.
14. Global Initiative for Asthma [Internet]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020 [cited 2021 Jan 23]. Available from: <http://ginasthma.org/>
 15. Chanoine S, Dumas O, Benmerad M, Pison C, Varraso R, Gormand F, et al. Long-term benefits of inhaled corticosteroids in asthma: the propensity score method. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015 Mar;24(3):246–55.
 16. Marcon A, Marchetti P, Antó JM, Cazzoletti L, Cerveri I, Corsico A, et al. Atopy Modifies the Association Between Inhaled Corticosteroid Use and Lung Function Decline in Patients with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Mar;8(3):980-988.e10.
 17. Delmas M-C, Fuhrman C, pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. L'asthme en France : synthèse des données épidémiologiques descriptives. *Revue Des Maladies Respiratoires.* 2010 02;27(2):151–9.
 18. Biagioni B, Annesi-Maesano I, D'Amato G, Cecchi L. The rising of allergic respiratory diseases in a changing world: from climate change to migration. *Expert Review of Respiratory Medicine.* 2020 10-02;14(10):973–86.
 19. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Frontiers in Pediatrics.* 2019 06-18;7:246.
 20. Bédard A, Li Z, Ait-Hadad W, Camargo CA, Leynaert B, Pison C, et al. The Role of Nutritional Factors in Asthma: Challenges and Opportunities for Epidemiological Research. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2021 03-15;18(6).
 21. Tiotiu AI, Novakova P, Nedeva D, Chong-Neto HJ, Novakova S, Steiropoulos P, et al. Impact of Air Pollution on Asthma Outcomes. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2020 09;17(17).
 22. Dumas O, Le Moual N. Damaging effects of household cleaning products on the lungs. *Expert Review of Respiratory Medicine.* 2020 01;14(1):1–4.
 23. Folletti I, Siracusa A, Paolocci G. Update on asthma and cleaning agents. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2017 04;17(2):90–5.
 24. Vandenplas O, Wiszniewska M, Raulf M, de Blay F, Gerth van Wijk R, Moscato G, et al. EAACI position paper: irritant-induced asthma. *Allergy.* 2014 09;69(9):1141–53.
 25. Dumas O, Le Moual N. Do chronic workplace irritant exposures cause asthma? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2016 04;16(2):75–85.
 26. Delclos GL, Gimeno D, Arif AA, Benavides FG, Zock J-P. Occupational exposures and asthma in health-care workers: comparison of self-reports with a workplace-specific job exposure matrix. *American Journal of Epidemiology.* 2009 03-01;169(5):581–7.
 27. Donnay C, Denis M-A, Magis R, Fevotte J, Massin N, Dumas O, et al. Under-estimation of self-reported occupational exposure by questionnaire in hospital workers.

- Occupational and Environmental Medicine. 2011 08;68(8):611–7.
28. Zock J-P, Plana E, Jarvis D, Antó JM, Kromhout H, Kennedy SM, et al. The use of household cleaning sprays and adult asthma: an international longitudinal study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007 10-15;176(8):735–41.
 29. Wolkoff P, Nielsen GD. Effects by inhalation of abundant fragrances in indoor air - An overview. *Environ Int*. 2017 Apr;101:96–107.
 30. Chantal J, Hercberg S, Europe WHORO for. Development of a new front-of-pack nutrition label in France: the five-colour Nutri-Score. *Public health panorama*. 2017;03(04):712–25.
 31. Julia C, Etilé F, Hercberg S. Front-of-pack Nutri-Score labelling in France: an evidence-based policy. *Lancet Public Health*. 2018 Apr;3(4):e164.
 32. Ministère des solidarités et de la santé, editor. Le bilan à 3 ans du logo nutritionnel Nutri-Score [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 8]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/nutrition/nutri-score/article/nutri-score-un-etiquetage-nutritionnel-pour-favoriser-une-alimentation>
 33. M C. Plan National Santé-Environnement 4 (PNSE 4) : “un environnement, une santé” (2021-2025) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cited 2021 Jul 1]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-nationaux-sante-environnement/article/plan-national-sante-environnement-4-pnse-4-un-environnement-une-sante-2021-2025>
 34. Institut National de la Consommation. Pétition “Pour une information claire sur la toxicité des produits ménagers : le Ménag’ Score !” [Internet]. Change.org. [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://www.change.org/p/ministère-des-solidarités-et-de-la-santé-pour-la-mise-en-place-d-un-étiquetage-ménag-score-pour-les-produits-ménager>
 35. Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017 07;5(4):918–27.
 36. Altzibar JM, Tamayo-Uria I, De Castro V, Aginagalde X, Albizu MV, Lertxundi A, et al. Epidemiology of asthma exacerbations and their relation with environmental factors in the Basque Country. *Clinical & Experimental Allergy*. 2015;45(6):1099–108.
 37. Drake SM, Simpson A, Fowler SJ. Asthma Diagnosis: The Changing Face of Guidelines. *Pulmonary Therapy*. 2019 07-01;5(2):103–15.
 38. Sharpe H, Claveria-Gonzalez FC, Davidson W, Befus AD, Leung JP, Young E, et al. Adult Asthma Diagnosis: Physician Reported Challenges in Alberta-Based Primary Care Practices. *SAGE open nursing*. 2020 12;6:1–9.
 39. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, Ainslie M, Gupta S, Lemièrre C, et al. Reevaluation of Diagnosis in Adults With Physician-Diagnosed Asthma. *JAMA*. 2017 01-17;317(3):269–79.

40. Becker AB, Abrams EM. Asthma guidelines: the Global Initiative for Asthma in relation to national guidelines. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2017 04;17(2):99–103.
41. Vähätalo I, Kankaanranta H, Tuomisto LE, Niemelä O, Lehtimäki L, Ilmarinen P. Long-term adherence to inhaled corticosteroids and asthma control in adult-onset asthma. *ERJ open research*. 2021 01;7(1).
42. Hough KP, Curtiss ML, Blain TJ, Liu R-M, Trevor J, Deshane JS, et al. Airway Remodeling in Asthma. *Frontiers in Medicine*. 2020 05-21;7:191.
43. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10122):783–800.
44. O'Reilly R, Ullmann N, Irving S, Bossley CJ, Sonnappa S, Zhu J, et al. Increased airway smooth muscle in preschool wheezers who have asthma at school age. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013 04;131(4):1024–32, 1032.e1-16.
45. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, Bacharier LB, Becker A, Brusselle G, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *The European Respiratory Journal*. 2019 06;53(6).
46. Lommatzsch M, Buhl R, Korn S. The Treatment of Mild and Moderate Asthma in Adults. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2020 06;117(25):434–44.
47. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting β 2-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *The European Respiratory Journal*. 2020 04-16;(55):1901872.
48. Worth H, Criée C-P, Vogelmeier CF, Kardos P, Becker E-M, Kostev K, et al. Prevalence of overuse of short-acting beta-2 agonists (SABA) and associated factors among patients with asthma in Germany. *Respir Res*. 2021;22:108.
49. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving Concepts of Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015 09-15;192(6):660–8.
50. El-Husseini ZW, Gosens R, Dekker F, Koppelman GH. The genetics of asthma and the promise of genomics-guided drug target discovery. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 10;8(10):1045–56.
51. Daya M, Ortega VE. Asthma genomics and pharmacogenomics. *Current Opinion in Immunology*. 2020 10;66:136–42.
52. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010 02-15;181(4):315–23.
53. Raheison-Semjen C, Parrat E, Nocent-Eijnani C, Mangiapan G, Prudhomme A, Oster J-P, et al. FASE-CPHG Study: identification of asthma phenotypes in the French Severe

- Asthma Study using cluster analysis. *Respiratory Research*. 2021 May 4;22:136.
54. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine*. 2012 05-04;18(5):716–25.
 55. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster Analysis and Clinical Asthma Phenotypes. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008 08-01;178(3):218–24.
 56. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet (London, England)*. 2006 08-26;368(9537):804–13.
 57. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008*. *Allergy*. 2008 04-01;63:8–160.
 58. Burte E, Bousquet J, Varraso R, Gormand F, Just J, Matran R, et al. Characterization of Rhinitis According to the Asthma Status in Adults Using an Unsupervised Approach in the EGEA Study. *PLoS ONE*. 2015 08-26;10(8):e0136191.
 59. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godard P, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001 01;107(1):73–80.
 60. Tiotiu A, Novakova P, Guillermo G, Sousa JC de, Braido F. Management of adult asthma and chronic rhinitis as one airway disease. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2021 May 25;0(0):1–13.
 61. Burte E, Bousquet J, Siroux V, Just J, Jacquemin B, Nadif R. The sensitization pattern differs according to rhinitis and asthma multimorbidity in adults: the EGEA study. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2017 04;47(4):520–9.
 62. 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. *Respiratory Medicine*. 2016 08;117:264–71.
 63. Kim H, Ellis AK, Fischer D, Noseworthy M, Olivenstein R, Chapman KR, et al. Asthma biomarkers in the age of biologics. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology : Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2017 Nov 17;13:48.
 64. Szeffler SJ, Wenzel S, Brown R, Erzurum SC, Fahy JV, Hamilton RG, et al. Asthma outcomes: Biomarkers. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012 03;129(3 Suppl):S9-23.
 65. Kerkhof M, Tran TN, Soriano JB, Golam S, Gibson D, Hillyer EV, et al. Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population. *Thorax*. 2018 02;73(2):116–24.
 66. Oka A, Hirano T, Yamaji Y, Ito K, Oishi K, Edakuni N, et al. Determinants of Incomplete Asthma Control in Patients with Allergic Rhinitis and Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017 01;5(1):160–4.

67. Tham EH, Loo EXL, Zhu Y, Shek LP-C. Effects of Migration on Allergic Diseases. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2019;178(2):128–40.
68. Rodriguez A, Brickley E, Rodrigues L, Normansell RA, Barreto M, Cooper PJ. Urbanisation and asthma in low-income and middle-income countries: a systematic review of the urban-rural differences in asthma prevalence. *Thorax*. 2019 11;74(11):1020–30.
69. Dossier thématique Santé Publique France : Asthme - 05 octobre 2020 [Internet]. [cited 2021 May 4]. Available from: /maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/asthme
70. Pekkanen J, Pearce N. Defining asthma in epidemiological studies. *Eur Respir J*. 1999 Oct;14(4):951–7.
71. Torén K, Brisman J, Järvalho B. Asthma and asthma-like symptoms in adults assessed by questionnaires. A literature review. *Chest*. 1993 08;104(2):600–8.
72. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 1994 May;7(5):954–60.
73. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995 Mar;8(3):483–91.
74. Pearce N, Sunyer J, Cheng S, Chinn S, Björkstén B, Burr M, et al. Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. *Eur Respir J*. 2000 Sep;16(3):420–6.
75. Jarvis D, Newson R, Janson C, Corsico A, Heinrich J, Anto JM, et al. Prevalence of asthma-like symptoms with ageing. *Thorax*. 2018 Jan;73(1):37–48.
76. Sears MR, Lewis S, Herbison GP, Robson B, Flannery EM, Holdaway MD, et al. Comparison of reported prevalences of recent asthma in longitudinal and cross-sectional studies. *European Respiratory Journal*. 1997 Jan 1;10(1):51–4.
77. de Marco R, Cerveri I, Bugiani M, Ferrari M, Verlato G. An undetected burden of asthma in Italy: the relationship between clinical and epidemiological diagnosis of asthma. *Eur Respir J*. 1998 Mar;11(3):599–605.
78. Bousquet J, Burney PG, Zuberbier T, Cauwenberge PV, Akdis CA, Bindslev-Jensen C, et al. GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) addresses the allergy and asthma “epidemic.” *Allergy*. 2009 Jul;64(7):969–77.
79. Chanoine S, Pin I, Sanchez M, Temam S, Pison C, Le Moual N, et al. Asthma Medication Ratio Phenotypes in Elderly Women. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology In Practice*. 2018 06;6(3):897-906.e5.
80. Amelink M, de Nijs SB, de Groot JC, van Tilburg PMB, van Spiegel PI, Krouwels FH, et al. Three phenotypes of adult-onset asthma. *Allergy*. 2013;68(5):674–80.
81. Clavel-Chapelon F, Group ES. Cohort Profile: The French E3N Cohort Study. *International Journal of Epidemiology*. 2015 06;44(3):801–9.

82. Lyon-Caen S, Siroux V, Lepeule J, Lorimier P, Hainaut P, Mossuz P, et al. Deciphering the Impact of Early-Life Exposures to Highly Variable Environmental Factors on Foetal and Child Health: Design of SEPAGES Couple-Child Cohort. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(20).
83. Sunyer J, Pekkanen J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Künzli N, Janson C, et al. Asthma score: predictive ability and risk factors. *Allergy*. 2007 02;62(2):142–8.
84. Pekkanen J, Sunyer J, Anto JM, Burney P, Study ECRH. Operational definitions of asthma in studies on its aetiology. *The European Respiratory Journal*. 2005 07;26(1):28–35.
85. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004 Jan;113(1):59–65.
86. Juniper EF, O’Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999 Oct;14(4):902–7.
87. Cloutier MM, Schatz M, Castro M, Clark N, Kelly HW, Mangione-Smith R, et al. Asthma outcomes: composite scores of asthma control. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012 03;129(3 Suppl):S24-33.
88. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006 Mar;117(3):549–56.
89. Sanchez M, Varraso R, Bousquet J, Clavel-Chapelon F, Pison C, Kauffmann F, et al. Perceived 10-year change in respiratory health: reliability and predictive ability. *Respiratory Medicine*. 2015 02;109(2):188–99.
90. Ahmadzai P, Kab S, Vlaar T, Artaud F, Carcaillon-Bentata L, Canonico M, et al. Age-dependent sex ratios of motor neuron disease: French nationwide study and meta-analysis. *Neurology*. 2018 May 1;90(18):e1588–95.
91. Furu K, Skurtveit S, Langhammer A, Nafstad P. Use of anti-asthmatic medications as a proxy for prevalence of asthma in children and adolescents in Norway:a nationwide prescription database analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2007 06-11;63(7):693–8.
92. Hansen S, Strøm M, Maslova E, Mortensen EL, Granström C, Olsen SF. A Comparison of Three Methods to Measure Asthma in Epidemiologic Studies: Results from the Danish National Birth Cohort. *PLoS ONE*. 2012 May 11;7(5):e36328.
93. Hansen S, Hoffmann-Petersen B, Sverrild A, Bräuner EV, Lykkegaard J, Bodtger U, et al. The Danish National Database for Asthma: establishing clinical quality indicators. *European Clinical Respiratory Journal [Internet]*. 2016 11-08;3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5103671/>
94. Wonderen KEV, Mark LBVD, Mohrs J, Bindels PJE, Aalderen WMCV, Riet GT. Different definitions in childhood asthma: how dependable is the dependent variable?

- European Respiratory Journal. 2010 Jul 1;36(1):48–56.
95. 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.
 96. Silva D, Severo M, Paciência I, Rufo J, Martins C, Moreira P, et al. Setting definitions of childhood asthma in epidemiologic studies. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2019;30(7):708–15.
 97. Visness CM, Gebretsadik T, Jackson DJ, Myers JB, Havstad S, Lemanske RF, et al. Asthma as an Outcome: Exploring Multiple Definitions of Asthma across Birth Cohorts in the ECHO Children’s Respiratory and Environmental Workgroup (CREW). *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Sep;144(3):866-869.e4.
 98. Le Moual N, Jacquemin B, Varraso R, Dumas O, Kauffmann F, Nadif R. Environment and asthma in adults. *Presse Medicale*. 2013 09;42(9 Pt 2):e317-333.
 99. Leynaert B, Le Moual N, Neukirch C, Siroux V, Varraso R. [Environmental risk factors for asthma developement]. *Presse Medicale*. 2019 03;48(3 Pt 1):262–73.
 100. Siroux V, Boudier A, Bousquet J, Bresson J-L, Cracowski J-L, Ferran J, et al. Phenotypic determinants of uncontrolled asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009 10;124(4):681-687.e3.
 101. Keller T, Hohmann C, Standl M, Wijga AH, Gehring U, Melén E, et al. The sex-shift in single disease and multimorbid asthma and rhinitis during puberty - a study by MeDALL. *Allergy*. 2018;73(3):602–14.
 102. Ulrik CS, Backer V, Hesse B, Dirksen A. Risk factors for development of asthma in children and adolescents: findings from a longitudinal population study. *Respiratory Medicine*. 1996 11;90(10):623–30.
 103. Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, Hakim E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics*. 2001 08;108(2):E33.
 104. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *The New England Journal of Medicine*. 2003 10-09;349(15):1414–22.
 105. Rönmark EP, Ekerljung L, Mincheva R, Sjölander S, Hagstad S, Wennergren G, et al. Different risk factor patterns for adult asthma, rhinitis and eczema: results from West Sweden Asthma Study. *Clinical and Translational Allergy*. 2016;6:28.
 106. Rönmark E, Andersson C, Nyström L, Forsberg B, Järholm B, Lundbäck B. Obesity increases the risk of incident asthma among adults. *The European Respiratory Journal*. 2005 02;25(2):282–8.
 107. Schoefer Y, Schäfer T, Meisinger C, Wichmann H-E, Heinrich J, group K study. Predictivity of allergic sensitization (RAST) for the onset of allergic diseases in adults. *Allergy*. 2008 01;63(1):81–6.

108. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004 01;113(1):101–8.
109. Antó JM, Sunyer J, Basagaña X, Garcia-Esteban R, Cerveri I, de Marco R, et al. Risk factors of new-onset asthma in adults: a population-based international cohort study. *Allergy*. 2010 08;65(8):1021–30.
110. Pakkasela J, Ilmarinen P, Honkamäki J, Tuomisto LE, Andersén H, Piirilä P, et al. Age-specific incidence of allergic and non-allergic asthma. *BMC Pulmonary Medicine*. 2020 Jan 10;20:9.
111. Schoos A-MM, Hansen BR, Stokholm J, Chawes BL, Bønnelykke K, Bisgaard H. Parent-specific effects on risk of developing allergic sensitization and asthma in childhood. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2020 08;50(8):915–21.
112. Arshad SH, Karmaus W, Raza A, Kurukulaaratchy RJ, Matthews SM, Holloway JW, et al. The effect of parental allergy on childhood allergic diseases depends on the sex of the child. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012 08;130(2):427-434.e6.
113. Pividori M, Schoettler N, Nicolae DL, Ober C, Im HK. Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset asthma: genome-wide and transcriptome-wide studies. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019 06-01;7(6):509–22.
114. Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, Xanthou G, Samitas K. Genetics and Epigenetics in Asthma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 02-27;22(5):2412.
115. Siroux V, Bouzigon E. Asthma heterogeneity: the increasing genetic evidence. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019 06-01;7(6):469–71.
116. Rava M, Ahmed I, Kogevinas M, Le Moual N, Bouzigon E, Curjuric I, et al. Genes Interacting with Occupational Exposures to Low Molecular Weight Agents and Irritants on Adult-Onset Asthma in Three European Studies. *Environmental Health Perspectives*. 2017 02;125(2):207–14.
117. Reddy KD, Lan A, Boudewijn IM, Rathnayake SNH, Koppelman GH, Oliver BG, et al. Current-Smoking alters Gene Expression and DNA Methylation in the Nasal Epithelium of Asthmatics. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021 May 14;
118. Trerotola M, Relli V, Simeone P, Alberti S. Epigenetic inheritance and the missing heritability. *Hum Genomics*. 2015 Jul 28;9(1):17.
119. Long A, Bunning B, Sampath V, DeKruyff RH, Nadeau KC. Epigenetics and the Environment in Airway Disease: Asthma and Allergic Rhinitis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020;1253:153–81.
120. Figueiredo RG, Costa RS, Figueiredo CA, Cruz AA. Genetic Determinants of Poor Response to Treatment in Severe Asthma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 04-20;22(8).
121. Sordillo JE, Lutz SM, McGeachie MJ, Lasky-Su J, Weiss ST, Celedón JC, et al.

- Pharmacogenetic Polygenic Risk Score for Bronchodilator Response in Children and Adolescents with Asthma: Proof-of-Concept. *Journal of Personalized Medicine*. 2021 04-20;11(4).
122. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2015;5(S1):S11–6.
 123. Morales E, Duffy D. Genetics and Gene-Environment Interactions in Childhood and Adult Onset Asthma. *Front Pediatr*. 2019;7:499.
 124. Holloway JW, Arshad SH, Holgate ST. Using genetics to predict the natural history of asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Aug;126(2):200–9; quiz 210–1.
 125. Antó JM. Recent advances in the epidemiologic investigation of risk factors for asthma: a review of the 2011 literature. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2012 06;12(3):192–200.
 126. Oland AA, Booster GD, Bender BG. Psychological and lifestyle risk factors for asthma exacerbations and morbidity in children. *The World Allergy Organization Journal*. 2017 Oct 17;10:35.
 127. Cerveri I, Cazzoletti L, Corsico AG, Marcon A, Niniano R, Grosso A, et al. The Impact of Cigarette Smoking on Asthma: A Population-Based International Cohort Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012 May;158(2):175–83.
 128. Vehapoglu A, Cakın ZE, Kahraman FU, Nursoy MA, Toprak A. Is overweight/obesity a risk factor for atopic allergic disease in prepubertal children? A case-control study. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*. 2021 04-07;
 129. 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. *American Journal of Epidemiology*. 2017 07-01;186(1):21–8.
 130. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, Carsin A-E, Schikowski T, Adam M, et al. Ambient Air Pollution and Adult Asthma Incidence in Six European Cohorts (ESCAPE). *Environmental Health Perspectives*. 2015 06;123(6):613–21.
 131. Heijink IH, Kuchibhotla VNS, Roffel MP, Maes T, Knight DA, Sayers I, et al. Epithelial cell dysfunction, a major driver of asthma development. *Allergy*. 2020 08;75(8):1898–913.
 132. Guillien A, Cadiou S, Slama R, Siroux V. The Exposome Approach to Decipher the Role of Multiple Environmental and Lifestyle Determinants in Asthma. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 01-28;18(3):1138.
 133. Agier L, Portengen L, Chadeau-Hyam M, Basagaña X, Giorgis-Allemand L, Siroux V, et al. A Systematic Comparison of Linear Regression-Based Statistical Methods to Assess Exposome-Health Associations. *Environ Health Perspect*. 2016 Dec;124(12):1848–56.
 134. Barrera-Gómez J, Agier L, Portengen L, Chadeau-Hyam M, Giorgis-Allemand L, Siroux

- V, et al. A systematic comparison of statistical methods to detect interactions in exposome-health associations. *Environ Health*. 2017 Jul 14;16(1):74.
135. Guillien A, Lepeule J, Seyve E, Le Moual N, Pin I, Degano B, et al. Profile of exposures and lung function in adults with asthma: An exposome approach in the EGEA study. *Environmental Research*. 2020 Nov;110422.
 136. Matsui EC, Abramson SL, Sandel MT. Indoor Environmental Control Practices and Asthma Management. *Pediatrics*. 2016 11;138(5):e1–11.
 137. Crocker DD, Kinyota S, Dumitru GG, Ligon CB, Herman EJ, Ferdinands JM, et al. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multicomponent interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity: a community guide systematic review. *American Journal of Preventive Medicine*. 2011 08;41(2 Suppl 1):S5-32.
 138. 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. *The European Respiratory Journal*. 2017 10;50(4).
 139. Lipinska-Ojrzanowska AA, Wiszniewska M, Walusiak-Skorupa JM. Work-related asthma among professional cleaning women. *Archives of Environmental & Occupational Health*. 2017 01-02;72(1):53–60.
 140. Dimitroulopoulou C, Lucica E, Johnson A, Ashmore MR, Sakellaris I, Stranger M, et al. EPHECT I: European household survey on domestic use of consumer products and development of worst-case scenarios for daily use. *The Science of the Total Environment*. 2015 12-01;536:880–9.
 141. F.Lehuédé. Les Français et les risques sanitaires associés aux produits ménagers et de soins de corps. CREDOC; 2009 Apr. Report No.: SOU2009-3487.
 142. Johnson A., Lucica E. EPHECT (Emissions, Exposure Patterns and Health Effects of Consumer Products in the EU). Survey on indoor use and use patterns of consumer products in EU Member States. [Internet]. Paris: Ipsos; 2012 [cited 2020 Sep 24]. Report No.: WP5. Available from: <https://esites.vito.be/sites/ephect/>
 143. A.I.S.E. Pan-European consumer habits survey 2020 [Internet]. [cited 2021 Jan 19]. Available from: <https://www.aise.eu/>
 144. Les produits ménagers industriels contribuent à la pollution de l’air intérieur. *Le Monde.fr* [Internet]. 2019 Apr 12 [cited 2021 May 11]; Available from: https://www.lemonde.fr/societe/article/2019/04/12/les-produits-menagers-industriels-contribuent-a-la-pollution-de-l-air-interieur_5449049_3224.html
 145. 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. *The European Respiratory Journal*. 2012 12;40(6):1381–9.
 146. En 25 ans, moins de tâches domestiques pour les femmes, l’écart de situation avec les hommes se réduit – Femmes et hommes - Regards sur la parité | Insee [Internet]. [cited 2021 May 11]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1372773?sommaire=1372781&q=t%C3%A2che>

147. Dumas O. Cleaners and airway diseases. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. 2021 04;21(2):101–9.
148. Tiotiu AI, Novakova S, Labor M, Emelyanov A, Mihaicuta S, Novakova P, et al. Progress in Occupational Asthma. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020 06-24;17(12):4553.
149. Dumas O, Kauffmann F, Le Moual N. Asthme et expositions aux produits de nettoyage. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*. 2013 04-01;74(2):117–29.
150. Brooks C, Slater T, Corbin M, McLean D, Firestone RT, Zock J, et al. Respiratory health in professional cleaners: Symptoms, lung function, and risk factors. *Clinical & Experimental Allergy*. 2020 05;50(5):567–76.
151. RG 66. Tableau - Tableaux des maladies professionnelles - INRS [Internet]. [cited 2021 May 11]. Available from: <https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%2066>
152. Mattila JM, Lakey PSJ, Shiraiwa M, Wang C, Abbatt JPD, Arata C, et al. Multiphase Chemistry Controls Inorganic Chlorinated and Nitrogenated Compounds in Indoor Air during Bleach Cleaning. *Environmental Science & Technology*. 2020 02-04;54(3):1730–9.
153. RA 45. Tableau - Tableaux des maladies professionnelles - INRS [Internet]. [cited 2021 Sep 23]. Available from: <https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RA%2045>
154. Melchior Gerster F, Brenna Hopf N, Pierre Wild P, Vernez D. Airborne exposures to monoethanolamine, glycol ethers, and benzyl alcohol during professional cleaning: a pilot study. *The Annals of Occupational Hygiene*. 2014 08;58(7):846–59.
155. Zock J-P, Vizcaya D, Le Moual N. Update on asthma and cleaners. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2010 04;10(2):114–20.
156. 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*. 2013 12;68(12):1532–45.
157. Bédard A, Varraso R, Sanchez M, Clavel-Chapelon F, Zock J-P, Kauffmann F, et al. Cleaning sprays, household help and asthma among elderly women. *Respiratory Medicine*. 2014 01;108(1):171–80.
158. Mehta AJ, Adam M, Schaffner E, Barthélémy J-C, Carballo D, Gaspoz J-M, et al. Heart rate variability in association with frequent use of household sprays and scented products in SAPALDIA. *Environmental Health Perspectives*. 2012 07;120(7):958–64.
159. Dumas O, Varraso R, Boggs KM, Quinot C, Zock J-P, Henneberger PK, et al. Association of Occupational Exposure to Disinfectants With Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among US Female Nurses. *JAMA Netw Open*. 2019 Oct 18;2(10):e1913563.

160. 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. *Occupational and Environmental Medicine*. 2005 09;62(9):598–606.
161. Le Moual N, Dumas O. Asthme et produits ménagers. *La Lettre du Pneumologue*. 2016 12;XIX(6).
162. Rosenberg N. Affections respiratoires professionnelles chez les personnels de nettoyage [Internet]. INRS; 2011. Available from: <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TR%2052>
163. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *The New England Journal of Medicine*. 2014 02-13;370(7):640–9.
164. De Matteis S, Cullinan P. Occupational asthma in cleaners: a challenging black box. *Occupational and Environmental Medicine*. 2015 11;72(11):755–6.
165. Weinmann T, Gerlich J, Heinrich S, Nowak D, von Mutius E, Vogelberg C, et al. Association of household cleaning agents and disinfectants with asthma in young German adults. *Occupational and Environmental Medicine*. 2017 09;74(9):684–90.
166. Zock J-P, Plana E, Antó JM, Benke G, Blanc PD, Carosso A, et al. Domestic use of hypochlorite bleach, atopic sensitization, and respiratory symptoms in adults. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009 10;124(4):731-738.e1.
167. Nickmilder M, Carbonnelle S, Bernard A. House cleaning with chlorine bleach and the risks of allergic and respiratory diseases in children. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2007 02;18(1):27–35.
168. Gorguner M, Aslan S, Inandi T, Cakir Z. Reactive airways dysfunction syndrome in housewives due to a bleach-hydrochloric acid mixture. *Inhalation Toxicology*. 2004 02;16(2):87–91.
169. Carlisle M, Lam A, Svendsen ER, Aggarwal S, Matalon S. Chlorine-induced cardiopulmonary injury. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016 06;1374(1):159–67.
170. Casas L, Zock J-P, Torrent M, García-Esteban R, Gracia-Lavedan E, Hyvärinen A, et al. Use of household cleaning products, exhaled nitric oxide and lung function in children. *The European Respiratory Journal*. 2013 11;42(5):1415–8.
171. Le Moual N, Rava M, Siroux V, Matran R, Nadif R, Genetics ES on the, et al. Use of household cleaning products, exhaled nitric oxide and lung function in females. *The European Respiratory Journal*. 2014 09;44(3):816–8.
172. Singer BC, Destailats H, Hodgson AT, Nazaroff WW. Cleaning products and air fresheners: emissions and resulting concentrations of glycol ethers and terpenoids. *Indoor Air*. 2006 06;16(3):179–91.
173. Bello A, Quinn MM, Perry MJ, Milton DK. Quantitative assessment of airborne

- exposures generated during common cleaning tasks: a pilot study. *Environmental Health: A Global Access Science Source*. 2010 11-30;9:76.
174. Vu TV, Ondracek J, Zdimal V, Schwarz J, Delgado-Saborit JM, Harrison RM. Physical properties and lung deposition of particles emitted from five major indoor sources. *Air Quality, Atmosphere, & Health*. 2017;10(1):1–14.
 175. Kim S, Hong S-H, Bong C-K, Cho M-H. Characterization of air freshener emission: the potential health effects. *The Journal of Toxicological Sciences*. 2015;40(5):535–50.
 176. Stabile L, De Luca G, Pacitto A, Morawska L, Avino P, Buonanno G. Ultrafine particle emission from floor cleaning products. *Indoor Air*. 2021 01;31(1):63–73.
 177. Benjamin ML, Arnold S, Rao M, Davis K, Maier A, Virkutyte J. Ventilation and posture effects on inhalation exposures to volatile cleaning ingredients in a simulated domestic worker cleaning environment. *Indoor Air*. 2021 Jan;31(1):128–40.
 178. 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. *Environmental Health: A Global Access Science Source*. 2009 03-27;8:11.
 179. Garcia-Hidalgo E, Schneider D, von Goetz N, Delmaar C, Siegrist M, Hungerbühler K. Aggregate consumer exposure to isothiazolinones via household care and personal care products: Probabilistic modelling and benzoisothiazolinone risk assessment. *Environment International*. 2018 09-01;118:245–56.
 180. Shin H-M, McKone TE, Bennett DH. Model framework for integrating multiple exposure pathways to chemicals in household cleaning products. *Indoor Air*. 2017;27(4):829–39.
 181. Labourel H, Mausset V, Bodin J-F, Gautier T, Fusciardi J. Eau de Javel et détergents : mélange mortel ! *Annales françaises d’anesthésie et de réanimation*. 2013 06-16;32(6):450–1.
 182. Wei W, Boumier J, Wyart G, Ramalho O, Mandin C. Cleaning practices and cleaning products in nurseries and schools: to what extent can they impact indoor air quality? *Indoor Air*. 2016 08;26(4):517–25.
 183. Évaluation de l’impact des produits d’entretien utilisés dans le métro toulousain sur la qualité de l’air Mars 2014 [Internet]. *ATMO Occitanie*; 2014 03. Available from: https://www.atmo-occitanie.org/sites/default/files/imports/pdf/Evaluation_des_produits_entretien.pdf
 184. ADOQ: Activités DOMestiques et Qualité de l’air intérieur: émissions, réactivité et produits secondaires | PRIMEQUAL [Internet]. [cited 2021 Jan 21]. Available from: <https://www.primequal.fr/fr/adoq-activites-domestiques-et-qualite-de-lair-interieur-emissions-reactivite-et-produits-secondaires>
 185. Mélanie Nicolas, Guillaume Karr, Elsa Real, François Maupetit. Impact des produits d’entretien sur la qualité de l’air intérieur. PEPS –Définition d’un protocole d’essais simple et harmonisé pour l’évaluation des émissions en composés volatils. [Internet]. 2018 p. 162. Available from:

<https://www.ademe.fr/sites/default/files/assets/documents/rapport-cortea-impact-produits-entretien-qualite-air-interieur-2019.pdf>

186. Clausen PA, Frederiksen M, Sejbæk CS, Sørli JB, Hougaard KS, Frydendall KB, et al. Chemicals inhaled from spray cleaning and disinfection products and their respiratory effects. A comprehensive review. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2020 08-01;229:113592.
187. Les solvants - Brochure - INRS [Internet]. [cited 2021 Jan 21]. Available from: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%204252>
188. RG 84. Tableau - Tableaux des maladies professionnelles - INRS [Internet]. [cited 2021 May 11]. Available from: <https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%2084>
189. RA 48. Tableau - Tableaux des maladies professionnelles - INRS [Internet]. [cited 2021 May 11]. Available from: <https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RA%2048>
190. Choi H, Schmidbauer N, Sundell J, Hasselgren M, Spengler J, Bornehag C-G. Common household chemicals and the allergy risks in pre-school age children. *PloS One*. 2010 10-18;5(10):e13423.
191. Poro V. Les activités de nettoyage et l'environnement. FEC Bruxelles; 2001.
192. Gerster FM, Vernez D, Wild PP, Hopf NB. Hazardous substances in frequently used professional cleaning products. *International Journal of Occupational and Environmental health*. 2014 03;20(1):46–60.
193. Cheng KC, Khoo ZS, Lo NW, Tan WJ, Chemmangattuvalappil NG. Design and performance optimisation of detergent product containing binary mixture of anionic-nonionic surfactants. *Heliyon* [Internet]. 2020 05-06;6(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7210506/>
194. Effendy I, Maibach HI. Surfactants and experimental irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1995 10;33(4):217–25.
195. Development of Surfactants and Builders in Detergent Formulations. *Chinese Journal of Chemical Engineering*. 2008 01-01;16(4):517–27.
196. Bondi CA, Marks JL, Wroblewski LB, Raatikainen HS, Lenox SR, Gebhardt KE. Human and Environmental Toxicity of Sodium Lauryl Sulfate (SLS): Evidence for Safe Use in Household Cleaning Products. *Environmental Health Insights*. 2015 11-17;9:27–32.
197. Park E-J, Seong E, Kim Y, Lee K. Ammonium lauryl sulfate-induced apoptotic cell death may be due to mitochondrial dysfunction triggered by caveolin-1. *Toxicology in Vitro*. 2019 06-01;57:132–42.
198. Burnett CL, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Liebler D, et al. Final report of the Cosmetic Ingredient Review Expert Panel on the safety assessment of cocamidopropyl betaine (CAPB). *International Journal of Toxicology*. 2012 08;31(4)

Suppl):77S-111S.

199. Meesters JAJ, Nijkamp MM, Schuur AG, Te Biesebeek JD. Cleaning Products Fact Sheet. 2018; Available from: <http://rivm.openrepository.com/rivm/handle/10029/621291>
200. Wieck S, Olsson O, Kümmerer K, Klaschka U. Fragrance allergens in household detergents. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2018 08;97:163–9.
201. Bonnet P, Achille J, Malingre L, Duret H, Ramalho O, Mandin C, et al. VOCs in cleaning products used in age care and social facilities: Identification of hazardous substances. *AIMS Environmental Science*. 2018;5(6):402–17.
202. Chiappini L, Rossignol S, Rio C, Ustache A, Fable S, Nicolle J, et al. Formation d'aérosols organiques secondaires en air intérieur : le rôle des produits ménagers. *Pollution atmosphérique*. 2012;(213–214):99–106.
203. Carslaw N, Fletcher L, Heard D, Ingham T, Walker H. Significant OH production under surface cleaning and air cleaning conditions: Impact on indoor air quality. *Indoor Air*. 2017;27(6):1091–100.
204. Nielsen GD, Larsen ST, Wolkoff P. Re-evaluation of the WHO (2010) formaldehyde indoor air quality guideline for cancer risk assessment. *Archives of Toxicology*. 2017 01;91(1):35–61.
205. Rovira J, Roig N, Nadal M, Schuhmacher M, Domingo JL. Human health risks of formaldehyde indoor levels: An issue of concern. *Journal of Environmental Science and Health Part A, Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering*. 2016;51(4):357–63.
206. Aldéhyde formique et solutions aqueuses (FT 7). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cited 2019 Jul 17]. Available from: http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_7
207. RG 43. Tableau - Tableaux des maladies professionnelles - INRS [Internet]. [cited 2021 May 11]. Available from: <https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%2043>
208. Exposure to selected limonene oxidation products: 4-OPA, IPOH, 4-AMCH induces oxidative stress and inflammation in human lung epithelial cell lines. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 May 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih-gov.gate2.inist.fr/pubmed/29145138>
209. Wolkoff P. Indoor air chemistry: Terpene reaction products and airway effects. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2020 04-01;225:113439.
210. Pastor-Nieto MA, Alcántara-Nicolás F, Melgar-Molero V, Pérez-Mesonero R, Vergara-Sánchez A, Martín-Fuentes A, et al. Preservatives in Personal Hygiene and Cosmetic Products, Topical Medications, and Household Cleaners in Spain. *Actas Dermo-Sifiliograficas*. 2017 10;108(8):758–70.
211. CMIT / MIT (FT 290). Pathologie - Toxicologie - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cited 2021 Jan 20]. Available from:

https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_290§ion=pathologieToxicologie

212. Aerts O, Goossens A, Giordano-Labadie F. Contact allergy caused by methylisothiazolinone: the Belgian-French experience. *European journal of dermatology: EJD*. 2015 06;25(3):228–33.
213. Asthme professionnel dû aux désinfectants employés en milieu hospitalier - Article de revue - INRS [Internet]. [cited 2021 Jan 20]. Available from: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TR%2026>
214. Vojcic L, Pitzler C, Körfer G, Jakob F, Martinez R, Maurer K-H, et al. Advances in protease engineering for laundry detergents. *New Biotechnology*. 2015 12-25;32(6):629–34.
215. van Rooy FGBGJ, Houba R, Palmen N, Zengeni MM, Sander I, Spithoven J, et al. A cross-sectional study among detergent workers exposed to liquid detergent enzymes. *Occupational and Environmental Medicine*. 2009 11;66(11):759–65.
216. Cathcart M, Nicholson P, Roberts D, Bazley M, Juniper C, Murray P, et al. Enzyme exposure, smoking and lung function in employees in the detergent industry over 20 years. Medical Subcommittee of the UK Soap and Detergent Industry Association. *Occupational Medicine (Oxford, England)*. 1997 11;47(8):473–8.
217. Asthme professionnel aux enzymes - Article de revue - INRS [Internet]. [cited 2021 Jan 21]. Available from: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TR%2040>
218. Basketter D, Berg N, Broekhuizen C, Fieldsend M, Kirkwood S, Kluin C, et al. Enzymes in cleaning products: an overview of toxicological properties and risk assessment/management. *Regulatory toxicology and pharmacology: RTP*. 2012 10;64(1):117–23.
219. Quinn MM, Henneberger PK, Safety NI for O, Health (NIOSH) NORA (NORA) C, Group D in HW, Braun B, et al. Cleaning and disinfecting environmental surfaces in health care: Toward an integrated framework for infection and occupational illness prevention. *American Journal of Infection Control*. 2015 05-01;43(5):424–34.
220. Marielle Berbey Chiodetti, Michèle Cros. Comment choisir et acheter ses produits d'entretien ? - guide à l'usage des acheteurs publics [Internet]. Centre de Gestion 38-Isère; [cited 2021 Jan 22]. Available from: https://www.cdg38.fr/sites/default/files/pdf%20hors%20BD/guide_acheteurs_2_feuilles_par_page_0.pdf
221. Bajpai D, Tyagi VK. Laundry detergents: an overview. *Journal of Oleo Science*. 2007;56(7):327–40.
222. Tagiyeva N, Sheikh A. Domestic exposure to volatile organic compounds in relation to asthma and allergy in children and adults. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2014 12;10(12):1611–39.
223. Dallongeville A, Costet N, Zmirou-Navier D, Le Bot B, Chevrier C, Deguen S, et al. Volatile and semi-volatile organic compounds of respiratory health relevance in French

- dwellings. *Indoor Air*. 2016 06;26(3):426–38.
224. Paterson CA, Sharpe RA, Taylor T, Morrissey K. Indoor PM_{2.5}, VOCs and asthma outcomes: A systematic review in adults and their home environments. *Environmental Research*. 2021 Nov;202:111631.
225. Nørgaard AW, Kudal JD, Kofoed-Sørensen V, Koponen IK, Wolkoff P. Ozone-initiated VOC and particle emissions from a cleaning agent and an air freshener: risk assessment of acute airway effects. *Environment International*. 2014 07;68:209–18.
226. Kuang H, Li Z, Lv X, Wu P, Tan J, Wu Q, et al. Exposure to volatile organic compounds may be associated with oxidative DNA damage-mediated childhood asthma. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2021 03-01;210:111864.
227. Kost RG, Correa da Rosa J. Impact of survey length and compensation on validity, reliability, and sample characteristics for Ultrashort-, Short-, and Long-Research Participant Perception Surveys. *J Clin Transl Sci*. 2018 Jul 6;2(1):31–7.
228. Von Goetz N, Garcia-Hidalgo E, Balachandran C, Fuchs K, Frey R, Ilic A. Assessing exposure factors in the smartphone generation: Design and evaluation of a smartphone app that collects use patterns of cosmetics and household chemicals. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*. 2018 08;118:532–40.
229. 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. *Occupational and Environmental Medicine*. 2018 05-14;
230. Bennike NH, Oturai NB, Müller S, Kirkeby CS, Jørgensen C, Christensen AB, et al. Fragrance contact allergens in 5588 cosmetic products identified through a novel smartphone application. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2018 01;32(1):79–85.
231. 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. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007 12;120(6):1360–7.
232. de Marco R, Marcon A, Jarvis D, Accordini S, Almar E, Bugiani M, et al. Prognostic factors of asthma severity: a 9-year international prospective cohort study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006 06;117(6):1249–56.
233. Pekkanen J, Lampi J, Genuneit J, Hartikainen A-L, Järvelin M-R. Analyzing atopic and non-atopic asthma. *European Journal of Epidemiology*. 2012 04;27(4):281–6.
234. Rollins SM, Su F-C, Liang X, Humann MJ, Stefaniak AB, LeBouf RF, et al. Workplace indoor environmental quality and asthma-related outcomes in healthcare workers. *Am J Ind Med*. 2020 May;63(5):417–28.
235. Su F-C, Friesen MC, Humann M, Stefaniak AB, Stanton ML, Liang X, et al. Clustering asthma symptoms and cleaning and disinfecting activities and evaluating their associations among healthcare workers. *Int J Hyg Environ Health*. 2019 Jun;222(5):873–

83.

236. Riva M, Fletcher C, Dufresne P, Perreault K, Muckle G, Potvin L, et al. Relocating to a new or pre-existing social housing unit: significant health improvements for Inuit adults in Nunavik and Nunavut. *Can J Public Health*. 2019 Nov 18;111(1):21–30.
237. Lemire P, Dumas O, Chanoine S, Temam S, Severi G, Boutron-Ruault M-C, et al. Domestic exposure to irritant cleaning agents and asthma in women. *Environment International*. 2020 11-01;144:106017.
238. Temam S, Lyon-Caen S, Félicité J, Quinot C, Slama R, Siroux V, et al. Development of a barcode-based smartphone application to assess household exposure to cleaning products. *e-health Research International Congress*. 2016;1:12.
239. Consommateurs 60 Millions de. Produits ménagers nocifs : les premiers pas du Ménag'Score [Internet]. 60 Millions de Consommateurs. [cited 2021 Jul 13]. Available from: <https://www.60millions-mag.com/2019/08/27/produits-menagers-nocifs-les-premiers-pas-du-menag-score-16406>
240. Institut National de la Consommation. On veut du propre. 60 Millions de Consommateurs. 2019 Sep;(551).
241. Institut National de la Consommation. Écolos, traditionnelles : les meilleures lessives. 60 Millions de consommateurs. 2020 Feb;(556).
242. Institut National de la Consommation. Produits vaisselle / Difficile d'être à la fois efficace et durable ! 2021 Mar;(567).
243. Regulation (EC) No 648/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on detergents (Text with EEA relevance) [Internet]. Vol. 104, OJ L. 2004. Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/648/oj/eng>
244. CLP – Classification, étiquetage et emballage des substances et mélanges - Santé et sécurité au travail — EU-OSHA [Internet]. [cited 2021 Jul 13]. Available from: <https://osha.europa.eu/fr/themes/dangerous-substances/clp-classification-labelling-and-packaging-of-substances-and-mixtures>
245. Vanbelle S. Comparing dependent kappa coefficients obtained on multilevel data. *Biometrical Journal Biometrische Zeitschrift*. 2017 09;59(5):1016–34.
246. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 03;33(1):159–74.
247. Bukalasa JS, Brunekreef B, Koppelman GH, Vonk JM, Gehring U. Use of cleaning agents at home and respiratory and allergic symptoms in adolescents: The PIAMA birth cohort study. *Environment International*. 2019;128:63–9.
248. Le Moual N, Kennedy SM, Kauffmann F. Occupational exposures and asthma in 14,000 adults from the general population. *American Journal of Epidemiology*. 2004 12-01;160(11):1108–16.
249. FOR2 - Population non scolarisée de 15 ans ou plus par sexe, âge et diplôme le plus

élevé en 2010 – France métropolitaine –Diplômes - Formation en 2010 | Insee [Internet]. [cited 2019 Aug 29]. Available from: <https://insee.fr/fr/statistiques/2044324?sommaire=2132843&geo=METRO-1>

250. Décision du 1er juillet 2008 portant inscription sur la liste des médicaments de médication officinale mentionnée à l'article R. 5121-202 du code de la santé publique | Legifrance [Internet]. [cited 2020 Jun 5]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decision/2008/7/1/SJSM0820423S/jo>
251. Zuberbier T. Undertreatment of rhinitis symptoms in Europe: findings from a cross-sectional questionnaire survey. *Allergy*. 2007 09;62(9):1057–63.
252. Carder M, Seed MJ, Money A, Agius RM, van Tongeren M. Occupational and work-related respiratory disease attributed to cleaning products. *Occupational and Environmental Medicine*. 2019;76(8):530–6.
253. Das R, Blanc PD. Chlorine gas exposure and the lung: a review. *Toxicology and Industrial Health*. 1993 06;9(3):439–55.
254. Regulation (EC) No 648/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on detergents (Text with EEA relevance) [Internet]. OJ L, 32004R0648 Apr 8, 2004. Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/648/oj/eng>
255. Vincent MJ, Parker A, Maier A. Cleaning and asthma: A systematic review and approach for effective safety assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2017 Nov;90:231–43.
256. Lee S, Povey AC, Seed MJ, van Tongeren M. Insufficient respiratory hazard identification in the safety data sheets for cleaning and disinfection products used in healthcare organisations across England and Wales. *Occup Environ Med*. 2021 Apr;78(4):293–5.
257. Casset A, Marchand C, Purohit A, Le Calve S, Uring-Lambert B, Donnay C, et al. Inhaled formaldehyde exposure: effect on bronchial response to mite allergen in sensitized asthma patients. *Allergy*. 2006;(11):1344.
258. Pullerits T, Rönmark EP, Ekerljung L, Palmqvist MA, Arvidsson M, Mincheva R, et al. The triad of current asthma, rhinitis and eczema is uncommon among adults: Prevalence, sensitization profiles, and risk factors. *Respir Med*. 2021 Jan;176:106250.
259. Hanania NA, King MJ, Braman SS, Saltoun C, Wise RA, Enright P, et al. Asthma in the elderly: Current understanding and future research needs--a report of a National Institute on Aging (NIA) workshop. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Sep;128(3 Suppl):S4-24.
260. Marcano Belisario JS, Jamsek J, Huckvale K, O'Donoghue J, Morrison CP, Car J. Comparison of self-administered survey questionnaire responses collected using mobile apps versus other methods. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Jul 27 [cited 2021 Jun 17];2015(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8152947/>
261. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Selection Bias and Information Bias in Clinical Research. *NEC*. 2010;115(2):c94–9.

262. Andreeva VA, Salanave B, Castetbon K, Deschamps V, Vernay M, Kesse-Guyot E, et al. Comparison of the sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Santé e-cohort with French Census data: the issue of volunteer bias revisited. *J Epidemiol Community Health*. 2015 Sep 1;69(9):893–8.
263. Le Moual N, Kauffmann F, Eisen EA, Kennedy SM. The Healthy Worker Effect in Asthma: Work May Cause Asthma, but Asthma May Also Influence Work. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jan;177(1):4–10.
264. Dumas O, Moual NL, 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 Sep 1;70(9):603–10.
265. CRESPI – La santé respiratoire [Internet]. [cited 2021 Jul 15]. Available from: <https://crespi.vjf.inserm.fr/>
266. Marbac M, Sedki M, Boutron-Ruault M-C, Dumas O. Patterns of cleaning product exposures using a novel clustering approach for data with correlated variables. *Ann Epidemiol*. 2018;28(8):563-569.e6.
267. Décision (UE) 2017/1217 de la Commission du 23 juin 2017 établissant les critères d’attribution du label écologique de l’Union européenne aux produits de nettoyage pour surfaces dures [Internet]. [cited 2021 Jul 14]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A32017D1217>
268. L’Écolabel européen [Internet]. ADEME. [cited 2021 Jul 14]. Available from: <https://www.ademe.fr/entreprises-monde-agricole/labels-certifications/lecolabel-europeen>
269. Hadrup N, Frederiksen M, Wedebye EB, Nikolov NG, Carøe TK, Sørli JB, et al. Asthma-inducing potential of 28 substances in spray cleaning products-Assessed by quantitative structure activity relationship (QSAR) testing and literature review. *J Appl Toxicol*. 2021 Jul 11;
270. Dicom Marie. Le Gouvernement lance le 4ème plan national santé environnement « Un environnement, une santé » [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cited 2021 Jul 1]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/le-gouvernement-lance-le-4eme-plan-national-sante-environnement>
271. Appareils électroménagers : bien les choisir grâce à l’étiquette énergie [Internet]. [cited 2021 Jul 19]. Available from: <https://www.economie.gouv.fr/particuliers/etiquette-energie-electromenager>
272. About the energy label and ecodesign [Internet]. European Commission - European Commission. [cited 2021 Jul 19]. Available from: https://ec.europa.eu/info/energy-climate-change-environment/standards-tools-and-labels/products-labelling-rules-and-requirements/energy-label-and-ecodesign/about_en
273. Castellini C, Di Giammarco N, D’Andrea S, Parisi A, Totaro M, Francavilla S, et al. Effects of bisphenol S and bisphenol F on human spermatozoa: An in vitro study. *Reproductive Toxicology*. 2021 Aug 1;103:58–63.

274. Mentor A, Wänn M, Brunström B, Jönsson M, Mattsson A. Bisphenol AF and Bisphenol F Induce Similar Feminizing Effects in Chicken Embryo Testis as Bisphenol A. *Toxicol Sci.* 2020 Oct 3;178(2):239–50.
275. Seralini G-E, Jungers G. Toxic compounds in herbicides without glyphosate. *Food and Chemical Toxicology.* 2020 Dec 1;146:111770.
276. Ault AP, Grassian VH, Carslaw N, Collins DB, Destailats H, Donaldson DJ, et al. Indoor Surface Chemistry: Developing a Molecular Picture of Reactions on Indoor Interfaces. *Chem.* 2020 Dec 3;6(12):3203–18.
277. Demailly R, Escolano S, Haramburu F, Tubert-Bitter P, Ahmed I. Identifying Drugs Inducing Prematurity by Mining Claims Data with High-Dimensional Confounder Score Strategies. *Drug Saf.* 2020 Jun;43(6):549–59.

Title : Household exposure to cleaning products and respiratory health

Keywords : Asthma, Cleaning Products, Domestic exposures, Exposure Evaluation Methods, Smartphone application, Ingredients

Abstract : Cleaning products is an established risk factor for occupational asthma, but their role in asthma during a household use needs to be further investigated. The overall objective of this thesis is double with 1) an etiologic aim to improve the current knowledge on the relationship between household exposures to cleaning products and asthma among young mothers (parents-child Sepages cohort; n=484) and a large population of elderly women (asthma-E3N, a case-control study nested within the French E3N study - Etude Epidémiologique auprès des femmes affiliées à la Mutuelle Générale et de l'Education Nationale; n=21,300) ; 2) a methodological aim to evaluate two newly-developed cleaning products assessment tools.

Associations between weekly frequency and number of irritant products used (irritants, sprays, perfumed) and current asthma or asthma symptoms score have been investigated using regression models. A new method of assessing cleaning product use - a smartphone application (App-BC) able to scan bar-codes of cleaning products subsequently linked with an ingredients database and to inform on their household use - was compared to a questionnaire. The data collected through the application allows, for the first time in the literature, an etiologic study of the Ménag'Score® (A: no known risk, to E: highest risk; French INC), a risk assessment score of cleaning products based on their exhaustive ingredients list.

Weekly use of irritant cleaning products was associated with increased risk of current asthma, whatever allergic status, since the use of at least one product (≥ 1 day/week: OR [CI 95%] =1.20 [1.10-1.30]) and increasing risk with frequency (4-7 days/week: OR=1.46 [1.26-1.69]) and number of products used (≥ 3 irritants/week OR=2.20 [1.67-2.89]) in the Asthma-E3N cohort. In the Sepages cohort, slight to fair agreements were observed between the two assessment methods (App-BC; questionnaire) for the 3 comparable product categories: bleach, sprays, and scented products (kappas: 0.25, 0.35, 0.11, respectively). In addition, for a weekly use, the number of scanned products (1.15 [1.00-1.32]), perfumed products (1.16 [1.02-1.32]) and a high Ménag'score® (at least one product scored D or E: 3.13 [1.32-7.43]) were associated with a higher risk of at least one asthma symptom.

The results support an association between the weekly use of home cleaning products and a higher risk of asthma. Beyond their use among professionals, prevention policies should be proposed for the general population using cleaning products, especially women. Original etiological results from this thesis suggested that the Ménag'score® might be a simple and intuitive tool for public health measures. The confirmation of such associations between a high Ménag'Score® and a deleterious respiratory health in further studies, would suggest its systematic display on household products to inform consumers of their toxicity and to reduce at mid-term the health risk of the population.

Titre : Exposition domestique aux produits de nettoyage et santé respiratoire

Mots clés : Asthme, Produits de nettoyage, Expositions domestiques, Méthode d'évaluation des expositions, Application smartphone, Ingrédients

Résumé : L'utilisation de produits de nettoyage est un facteur de risque d'asthme professionnel établi, mais leur rôle dans l'asthme lors d'un usage à domicile doit être approfondi. L'objectif général de cette thèse est double avec 1) un objectif étiologique qui vise à approfondir les connaissances actuelles sur les relations entre l'exposition domestique aux produits d'entretien et l'asthme chez de jeunes mères (cohorte couple-enfant Sepages ; n=484) et des femmes âgées (asthma-E3N, étude cas-témoin nichée au sein de L'Etude Epidémiologique auprès des femmes affiliées à la Mutuelle Générale et de l'Education Nationale; n=21 300) ; 2) un objectif méthodologique qui vise à évaluer deux méthodes novatrices d'estimation de l'exposition aux produits ménagers.

Les associations entre la fréquence et le nombre hebdomadaire de produits (irritants, sprays, parfumés) utilisés et l'asthme actuel ou le score de symptômes d'asthme ont été évaluées par des modèles de régression. Une nouvelle méthode d'évaluation de l'usage de produits ménagers - une application smartphone (App-CB) permettant de scanner les codes-barres des produits, associées ensuite à une base de données de leurs ingrédients, et de renseigner leurs usages - a été comparée à un questionnaire. L'application rend aussi possible une première étude étiologique du Ménag'score® (A : pas de risque connu, à E risque le plus élevé ; INC), un score d'évaluation des risques des produits ménagers à partir de leur liste exhaustive d'ingrédients.

L'usage hebdomadaire de produits d'entretien irritants était associé à un risque augmenté d'asthme actuel, quel que soit le statut allergique, dès l'utilisation d'un irritant (OR [IC 95%] =1,20 [1,10-1,30]), et croissant avec la fréquence (4-7j/semaine : OR=1,46 [1,26-1,69]) et le nombre de produits utilisés (≥ 3 irritants/semaine OR=2,20 [1,67-2,89]), chez les femmes âgées de la cohorte Asthma-E3N. Dans la cohorte Sepages, les accords observés entre les deux estimateurs des expositions disponibles (App-CB ; questionnaire ; n=101) étaient faibles à modérés pour les catégories de produit comparables : javel, sprays et produits parfumés (Kappas: 0,25 ; 0,35 ; 0,11 ; respectivement). Lors d'un usage hebdomadaire, le nombre de produits scannés (1,15 [1,00-1,32]), de produits parfumés (1,16 [1,02-1,32]) et un Ménag'score® élevé (≥ 1 produit D ou E : 3,13 [1,32-7,43]) étaient significativement associés à un risque plus élevé de présenter au moins un symptôme d'asthme.

Les résultats suggèrent que l'utilisation hebdomadaire de produits d'entretien à domicile est associée à un risque plus élevé d'asthme. Au-delà des professionnels, des mesures de prévention lors de l'usage de produits ménagers doivent être prise à destination de l'ensemble de la population, notamment les femmes. Ce travail de thèse suggère aussi, grâce à une première étude étiologique, que le Ménag'score®, pourrait être un outil simple et intuitif de prévention en santé publique. Si cette association entre un Ménag'Score® élevé et une moins bonne santé respiratoire est confirmée dans d'autres études épidémiologiques, son affichage systématique sur les produits ménagers permettrait d'informer les consommateurs de leur toxicité et ainsi réduire à moyen terme le risque sanitaire pour la population.