



**HAL**  
open science

# Expositions professionnelles et asthme dans deux grandes cohortes françaises : rôle des solvants et des produits de nettoyage

Guillaume Sit

► **To cite this version:**

Guillaume Sit. Expositions professionnelles et asthme dans deux grandes cohortes françaises : rôle des solvants et des produits de nettoyage. Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2023. Français. NNT : 2023UPASR003 . tel-04536504

**HAL Id: tel-04536504**

**<https://theses.hal.science/tel-04536504v1>**

Submitted on 8 Apr 2024

**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.

# Expositions professionnelles et asthme dans deux grandes cohortes françaises : rôle des solvants et des produits de nettoyage

*Occupational exposures and asthma in two large French cohorts:  
role of solvents and cleaning products*

## Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 570 Santé publique (EDSP)  
Spécialité de doctorat : Santé publique- Epidémiologie  
Graduate School : Santé Publique. Référent : Faculté de médecine

Thèse préparée au CESP (Université Paris Saclay),  
Sous la direction de **Nicole LE MOUAL**, IR, HDR,  
Et la co-direction de **Orianne DUMAS**, CR

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 31 janvier 2023, par

**Guillaume SIT**

## Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

<b>Pascal GUENEL</b> DR, HDR, Université Paris-Saclay	Président
<b>Isabelle BALDI</b> PU-PH, Université de Bordeaux	Rapporteur & Examinatrice
<b>Vincent BONNETERRE</b> PU-PH, Université de Grenoble	Rapporteur & Examineur
<b>Emilie COUNIL</b> CR, Ined	Examinatrice
<b>Ronan GARLANTEZEC</b> PU-PH, Université Rennes 1	Examineur
<b>Fanny RANCIERE</b> MCU, PharmD, PhD, Université de Paris	Examinatrice

## Remerciements

---

Je tiens en tout premier lieu à remercier mes directrices de thèse Nicole Le Moual et Oriane Dumas, de m'avoir engagé en Master 2 il y a bien des années, de m'avoir permis de réaliser cette thèse et de la confiance qu'elles m'ont accordée depuis lors. Je les remercie pour leur accompagnement, leur bienveillance, leur disponibilité de tous les instants, leurs conseils avisés et tout ce qu'elles m'ont appris durant toutes ces années que ce soit la rigueur, le sens critique et bien d'autres compétences scientifiques encore.

Je remercie Monsieur Pascal Guénel d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse. Je remercie également Madame Isabelle Baldi et Monsieur Vincent Bonneterre d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce jury et pour le temps consacré à la relecture de ce travail. Je remercie aussi Madame Emilie Counil, Monsieur Ronan Garlantezec et Madame Fanny Rancière pour leur participation à ce jury en tant qu'examineurs.

Je remercie Madame Rachel Nadif de m'avoir accueilli au sein de l'équipe d'épidémiologie respiratoire intégrative et pour toutes les très instructives discussions que nous avons pu avoir. Je souhaite vivement remercier l'ensemble des membres de l'équipe pour leur accueil chaleureux, leur gentillesse et toutes les discussions enrichissantes que nous avons pu avoir. Je tiens à remercier les chercheurs de l'équipe Annabelle, Bénédicte, Laurent, Marie-Hélène et Raphaëlle pour leur aide et les passionnants échanges scientifiques que nous avons pu avoir. Je remercie tout particulièrement tous les co-doctorants que j'ai pu côtoyer ici, anciens ou actuels, notamment Emilie, Marine, Tajidine, Wassila, Rosalie, Ibrahim, Benjamin, Miora, Catherine, Diane, Laure et surtout mon complice de toujours Pierre. J'adresse aussi tous mes remerciements à Ghislaine et Béatrice qui m'ont assisté dans mes démarches administratives en toutes circonstances et avec bonne humeur ainsi que toutes les personnes avec qui j'ai pu travailler ou que j'ai côtoyé ici en particulier Anastasie, Clémence, Stéphanie, Samira, Vanessa.

Je remercie Monsieur Marcel Goldberg et Madame Marie Zins et leur équipe à l'UMS 11 qui m'ont permis de travailler sur la cohorte Constances et pour toutes les réponses qu'ils ont apporté à mes nombreuses interrogations. Je remercie Madame Mathilde Touvier et son

équipe à l'EREN ainsi que Monsieur Christophe Paris pour l'accès aux données de NutriNet-santé et du projet Dep-Asthma et pour leur collaboration à nos travaux.

Je remercie mes amis Sylvain, William, Denis, Alexandre, Alexandra, Brian, Antoine, Marion, Ivana, Nas, Adrien, Thibault, Salah, Feng Wei, Stéphane et tant d'autres encore pour leurs encouragements et m'avoir rappelé que la vie ce n'est pas que la thèse.

Pour finir, je remercie ma famille pour sons soutien indéfectible depuis toujours.

# Sommaire

---

Remerciements.....	1
Sommaire.....	3
Financements .....	7
Liste des communications et publications issues des travaux de thèse.....	7
Autres travaux en lien avec la thèse .....	8
Autres travaux.....	8
Liste des abréviations.....	10
Liste des figures.....	11
Liste des tableaux .....	12
1. Introduction générale .....	14
2. Etat de la littérature.....	17
2.1. Asthme .....	17
2.1.1. Hétérogénéité phénotypique de l'asthme .....	17
2.1.2. Diagnostic de l'asthme.....	18
2.1.3. Traitement de l'asthme .....	19
2.1.4. Sévérité de l'asthme.....	22
2.1.5. Contrôle de l'asthme.....	22
2.1.6. Evaluation de l'asthme en épidémiologie.....	24
2.1.7. Facteurs de risque de l'asthme .....	25
2.2. Asthme lié au travail.....	29
2.2.1. Asthme professionnel induit par les sensibilisants.....	31
2.2.2. Asthme professionnel induit par les irritants.....	34
2.2.3. Asthme aggravé par le travail .....	36
2.3. Evaluation des expositions professionnelles en épidémiologie et biais liés à ces estimations .....	37
2.3.1. Questionnaires .....	37
2.3.2. Matrices emplois-expositions.....	38
2.3.3. Autres méthodes.....	40
2.3.4. Biais potentiels liés aux différentes méthodes d'évaluation en épidémiologie professionnelle .....	41
2.4. Expositions professionnelles aux solvants et produits de nettoyage et santé respiratoire .....	42

2.4.1.	Solvants.....	42
2.4.2.	Produits de nettoyage et de désinfection .....	50
3.	Objectifs de thèse.....	60
4.	Méthodes .....	61
4.1.	Etude Constances et NutriNet santé.....	61
4.1.1.	La cohorte Constances.....	61
4.1.2.	L'étude NutriNet-Santé.....	62
4.2.	Evaluation de la santé respiratoire .....	63
4.2.1.	Asthme .....	64
4.2.2.	Score de symptômes d'asthme.....	64
4.2.3.	Contrôle de l'asthme.....	64
4.3.	Evaluation des expositions professionnelles.....	65
4.3.1.	Questionnaires .....	65
4.3.2.	MEE Constances solvants.....	67
4.3.3.	MEE OAsJEM .....	67
4.3.4.	Expositions vie, et actuelles ou dans les 5 dernières années.....	68
4.4.	Analyses statistiques .....	69
5.	Résultats.....	70
5.1.	Expositions professionnelles aux solvants et asthme dans la cohorte Constances ....	70
5.1.1.	Construction de la MEE à partir des déclarations.....	70
5.1.2.	Description population d'étude.....	73
5.1.3.	Méthodes statistiques .....	74
5.1.4.	Solvants et asthme actuel .....	76
5.1.5.	Solvants et score de symptômes d'asthme.....	80
5.1.6.	Synthèse des résultats.....	83
5.1.7.	Comparaison des résultats avec la littérature .....	83
5.1.8.	Forces et limites de l'étude.....	84
5.1.9.	Conclusions .....	84
5.2.	Expositions professionnelles à des asthmogènes et asthme dans la cohorte Constances .....	86
5.2.1.	Description de la population d'étude .....	87
5.2.2.	Méthodes statistiques .....	87
5.2.3.	Expositions professionnelles aux sensibilisants et irritants et asthme actuel.....	90

5.2.4.	Expositions professionnelles aux sensibilisants et irritants et score de symptômes d'asthme .....	91
5.2.5.	Analyses complémentaires longitudinales .....	94
5.2.6.	Synthèse des résultats.....	96
5.2.7.	Comparaison des résultats transversaux à la littérature .....	97
5.2.8.	Forces et limites de l'étude.....	97
5.2.9.	Conclusions .....	98
5.3.	Expositions professionnelles et asthme/contrôle de l'asthme dans la cohorte NutriNet-Santé.....	99
5.3.1.	Description population d'étude.....	101
5.3.2.	Méthodes statistiques.....	103
5.3.3.	Sensibilisants/irritants/produits de nettoyage et asthme actuel .....	103
5.3.4.	Sensibilisants/irritants/produits de nettoyage et contrôle de l'asthme .....	109
5.3.5.	Synthèse des résultats.....	116
5.3.6.	Comparaison des résultats à la littérature.....	116
5.3.7.	Forces et limites de l'étude.....	117
5.3.8.	Conclusions .....	118
6.	Discussion générale.....	119
6.1.	Discussion et synthèse générale des résultats.....	119
6.1.1.	Principaux résultats .....	119
6.1.2.	Aspects étiologiques.....	121
6.1.3.	Aspects méthodologiques.....	124
6.2.	Principales forces et limites.....	128
6.2.1.	Cohortes en population générale.....	128
6.2.2.	Analyses transversales/Analyses longitudinales.....	129
6.3.	Impact et perspectives .....	129
6.3.1.	Solvants spécifiques.....	129
6.3.2.	Utilisation des PND et évaluation de leurs expositions.....	131
	Bibliographie.....	135
7.	Annexes.....	158
	Liste des annexes .....	158
7.1.	Informations complémentaires sur les solvants .....	159
7.2.	Questionnaires expositions professionnelles .....	166
7.3.	Questionnaires santé respiratoire .....	168

7.4.	Descriptif expositions MEE OAsJEM.....	171
7.5.	Matrice emplois-expositions solvants Constances.....	172
7.6.	Résultats complémentaires Objectif 1.....	173
7.7.	Résultats complémentaires Objectif 2.....	177



## Financements

---

Cette thèse a été co-financée par le DIM Qi2 (Domaine d'Intérêt Majeur Qi2, Réseau de recherche Qualité de l'air en Ile-de-France) soutenu par la région Ile de France et l'Université Paris Saclay. La bourse Eole du réseau Franco-Néerlandais a été obtenue pour financer partiellement la participation à une école d'été d'épidémiologie environnementale organisée par l'université d'Utrecht.

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

---

### Articles publiés

G Sit, N Letellier, Y Iwatsubo, M Goldberg, B Leynaert, R Nadif, C Ribet, N Roche, Y Roquelaure, R Varraso, M Zins, A Descatha, N Le Moual, O Dumas. Occupational Exposures to Organic Solvents and Asthma Symptoms in the Constances Cohort. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 9258 doi: 10.3390/ijerph18179258.

G Sit, R Varraso, LK Fezeu, P Galan, F Orsi, E Pacheco Da Silva, M Touvier, S Hercberg, C Paris, N Le Moual, O Dumas. Occupational exposures to irritants and sensitizers, asthma and asthma control in the NutriNet-Santé cohort, . *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Sep 12:S2213-2198(22)00933-3. doi: 10.1016/j.jaip.2022.08.047.

### Article en préparation

G Sit, L Orsi, Y Iwatsubo, B Danaché, F Orsi, M Goldberg, B Leynaert, R Nadif, C Ribet, N Roche, Y Roquelaure, R Varraso, M Zins, C Pilorget, N Le Moual and O Dumas. Occupational Exposures evaluated by the OAsJEM and asthma in the Constances Cohort.

### Communications

#### **-Communication orale au congrès ERS 2019 à Madrid :**

G Sit, N Letellier, Y Iwatsubo, M Goldberg, B Leynaert, R Nadif, C Ribet, N Roche, Y Roquelaure, R Varraso, M Zins, A Descatha, N Le Moual, O Dumas.

Occupational exposures to solvents and asthma in the Constances cohort

#### **-Communication orale et poster aux J2R 2019 à Bruxelles :**

G Sit, N Letellier, Y Iwatsubo, M Goldberg, B Leynaert, R Nadif, C Ribet, N Roche, Y Roquelaure, R Varraso, M Zins, A Descatha, N Le Moual, O Dumas.

Expositions professionnelles aux solvants et asthme dans la cohorte Constances

### **-Poster au congrès de l'ERS 2022 (Barcelone, Sept 2022) :**

G Sit, R Varraso, L Fezeu, P Galan, F Orsi, E Pacheco Da Silva, M Touvier, S Hercberg, C Paris, N Le Moual, O Dumas

Occupational exposures, asthma and asthma control in the NutriNet-Santé cohort

## **Autres travaux en lien avec la thèse**

---

- Thèse d'exercice de pharmacie intitulée « Expositions professionnelles aux solvants et asthme dans la cohorte Constances », encadrée par Nicole Le Moual et Oriane Dumas et soutenue le 30 novembre 2020 à la faculté de pharmacie de l'Université de Paris
- Présentation affichée intitulée Expositions professionnelles aux solvants et asthme dans la cohorte Constances (G Sit, N Letellier, Y Iwatsubo, M Goldberg, B Leynaert, R Nadif, C Ribet, N Roche, Y Roquelaure, R Varraso, M Zins, A Descatha, N Le Moual, O Dumas.) présentée à Ecole d'été thématique 2018 du DIM Qi<sup>2</sup> Qualité de l'air en île de France à Dourdan
- Présentation orale intitulée Expositions professionnelles aux solvants et asthme dans la cohorte Constances (G Sit, N Letellier, Y Iwatsubo, M Goldberg, B Leynaert, R Nadif, C Ribet, N Roche, Y Roquelaure, R Varraso, M Zins, A Descatha, N Le Moual, O Dumas.) présentée au séminaire d'épidémiologie respiratoire (PEPI) 2018
- Présentation affichée intitulée Expositions professionnelles aux solvants et asthme dans la cohorte Constances (G Sit, N Letellier, Y Iwatsubo, M Goldberg, B Leynaert, R Nadif, C Ribet, N Roche, Y Roquelaure, R Varraso, M Zins, A Descatha, N Le Moual, O Dumas.) présentée au Congrès de la Société Française Santé et Environnement (SFSE) 2018 à Montpellier

## **Autres travaux**

---

- **Co-auteur de deux articles parus**
  - o E Pacheco Da Silva, G Sit, M Goldberg, B Leynaert, R Nadif, C Ribet, N Roche, M Zins, R Varraso, O Dumas, N Le Moual. Household use of green and home-made cleaning products, wipe application mode and asthma among French adults from the Constances cohort. *Indoor Air* 2022; 32:e13078. doi: 10.1111/ina.13078.
  - o A Guillien, A Bédard, O Dumas, J Allegre, N Arnault, A Bochaton, N Druesne-Pecollo, D Dumay, L K Fezeu, S Hercberg, N Le Moual, H Pilkington, S Rican, G

Sit, F Szabo de Edelenyi, M Touvier, P Galan, T Feuillet, R Varraso, V Siroux. Exposome profiles and asthma among French adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Nov 15;206(10):1208-1219. doi: 10.1164/rccm.202205-0865OC.

- **Co-auteur d'un article soumis**

- L Khan, R Varraso, N Le Moual, O Dumas, G Sit, A Sitruk, M Touvier, L Fezeu, P Galan, S Hercberg, C Paris. DEP Asthma - Characterizing environmental and occupational determinants of work-related asthma

- **Co-auteur de deux articles en préparation**

- C Pilorget, B Dananché, L Garras, F Orsi, G Sit, C Ribet, M Houot, M Goldberg, O Dumas, N Le Moual. « Réalisation d'une table de passage entre ISCO88 et PCS2003 pour l'application de la MEE OAsJEM » (titre provisoire)
- L Khan, R Varraso, N Le Moual, O Dumas, G Sit, A Sitruk, M Touvier, L Fezeu, P Galan, S Hercberg, C Paris. Assessing asthma control, severity and exacerbation of work-related asthma cases in the NutriNet-Santé cohort

## Liste des abréviations

---

ACT	Asthma Control Test
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
ECRHS	European Community Respiratory Health Survey
EGEA	Etude épidémiologique sur les facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme
GINA	Global Initiative for Asthma
HMW	High Molecular Weight (Agent de haut poids moléculaire)
IMC	Indice de Masse Corporelle
ISCO	International Standard Classification of Occupations
LMW	Low Molecular Weight (Agent de petit poids moléculaire)
MEE	Matrice Emplois-Expositions
MSR	Mean Score Ratio
NAF	Nomenclature d'Activités Françaises
OR	Odds Ratio
PCS	Professions et Catégories Socio-Professionnelles
PND	Produits de Nettoyage et de Désinfection
RADS	Syndrome d'irritation aiguë des bronches
SIC	Specific Inhalation Challenge

## Liste des figures

---

Figure 1 : Recommandations du GINA 2022 [61], traitement de l'asthme par paliers chez l'adulte et l'adolescent.....	21
Figure 2 : Les différents asthmes liés au travail, adapté de Le Moual, N. & Dumas, O. [14].....	30
Figure 3 : Flowchart illustrant la sélection de notre échantillon d'étude .....	73
Figure 4 : Association entre expositions vie à au moins un solvant estimées par questionnaire ou MEE et asthme actuel .....	76
Figure 5 : Association entre expositions vie à au moins un solvant estimées par questionnaire ou MEE et asthme actuel ou score de symptômes d'asthme.....	80
Figure 6 : Sélection population travailleurs actuels.....	88
Figure 7 : Flowchart de la sélection de la population cas-témoins pour les analyses.....	100
Figure 8 : Associations entre expositions professionnelles et contrôle de l'asthme chez des participants avec un asthme de l'adulte .....	112

## Liste des tableaux

---

Tableau 1 : Les différents niveaux de sévérité de l'asthme, GINA 2022 [68].....	22
Tableau 2: Questionnaire de l'ACT [70].....	23
Tableau 3 : Questions pour le score de symptômes d'asthme .....	25
Tableau 4 : Principaux facteurs de risque de l'asthme et son contrôle chez l'adulte [13, 53, 103, 125].....	29
Tableau 5 : Agents fréquemment en cause dans l'asthme professionnel induit par des sensibilisants (adapté de Tarlo et Lemiere [23]) .....	33
Tableau 6 : Familles de solvants organiques.....	43
Tableau 7 : Etudes portant sur l'exposition à des solvants et la fonction ventilatoire .....	47
Tableau 8 : Etudes épidémiologiques portant sur l'exposition à des solvants et l'asthme ou des symptômes respiratoires .....	48
Tableau 9 : Famille des composants des produits de nettoyage et de désinfection [212, 232] .....	52
Tableau 10 : Composants des produits de nettoyage et leurs effets sur les muqueuses, adapté de Quirce et Barranco [212] et Walusiak et al. [234].....	53
Tableau 11 : Principaux articles sur les associations entre utilisation professionnelle de PND et asthme ou symptômes d'asthme publiés dans les 10 dernières années .....	56
Tableau 12 : Principaux articles sur les associations entre utilisation professionnelle d'irritants dont les PND et contrôle de l'asthme.....	58
Tableau 13 : Comparatif des données disponibles dans les cohortes Constances et NutriNet-Santé.....	63
Tableau 14 : Descriptif des solvants du questionnaire expositions professionnelles de la cohorte Constances.....	66
Tableau 15 : Description de la population d'étude .....	75
Tableau 16 : Association entre exposition professionnelle vie évaluée par questionnaire et asthme actuel ou score de symptômes d'asthme.....	78
Tableau 17 : Association entre expositions vie aux solvants estimées avec la MEE et asthme actuel ou score de symptômes d'asthme.....	82
Tableau 18 : Description de la population d'étude pour analyses transversales .....	89
Tableau 19 : Associations entre expositions professionnelles vie et asthme actuel ou score de symptômes d'asthme à l'inclusion .....	92
Tableau 20 : Associations entre expositions professionnelles actuelles et asthme actuel ou score de symptômes d'asthme.....	93
Tableau 21 : Descriptif population d'étude .....	102
Tableau 22 : Associations entre expositions professionnelles et asthme actuel prenant en compte l'âge de début d'asthme .....	105
Tableau 23 : Associations entre expositions professionnelles vie et actuelles aux irritants et asthme actuel, en prenant en compte l'âge de début d'asthme.....	106
Tableau 24 : Associations entre expositions professionnelles et asthme actuel prenant en compte l'âge de début d'asthme chez les femmes uniquement.....	107

Tableau 25 : Associations entre expositions vie et asthme actuel chez les travailleurs actuels .....	108
Tableau 26 : Associations entre expositions vie et asthme actuel ayant débuté à l'âge adulte, stratifiées selon l'IMC .....	108
Tableau 27 : Associations entre expositions professionnelles vie et asthme actuel ayant débuté à l'âge adulte stratifiées sur le statut tabagique.....	109
Tableau 28 : Associations entre expositions professionnelles et contrôle de l'asthme chez des participants avec un asthme ayant débuté à l'âge adulte .....	111
Tableau 29 : Associations entre expositions professionnelles et asthme non-contrôlé chez des participants avec un asthme ayant débuté à l'âge adulte .....	113
Tableau 30 : Associations entre expositions professionnelles et contrôle de l'asthme ayant débuté à l'âge adulte .....	114
Tableau 31 : Associations entre expositions professionnelles vie et contrôle de l'asthme chez des sujets avec un asthme ayant débuté à l'âge adulte, stratifiées sur l'IMC.....	115
Tableau 32 : Associations entre expositions vie et contrôle de l'asthme chez des sujets avec un asthme ayant débuté à l'âge adulte adultes, stratification sur le statut tabagique .....	116

# 1. Introduction générale

---

L'asthme est une maladie respiratoire chronique fréquente touchant plus de 260 millions de personnes dans le monde [1]. En France, la prévalence de l'asthme actuel est d'environ 7% chez l'adulte [2] et 11% chez les enfants [3]. Cette pathologie, dont l'activité est variable au cours du temps, se caractérise par des crises durant lesquelles on peut observer une respiration sifflante et des difficultés respiratoires. Lors des crises, la paroi des bronches augmente de volume par le biais de phénomènes inflammatoires, ce qui provoque une diminution de leur calibre et une réduction du débit d'air [4]. Sous-diagnostiqué et insuffisamment traité, l'asthme constitue un enjeu de santé publique majeur de par son coût élevé et son impact à long terme sur la qualité de vie et la morbidité [5–7]. Sa prévalence a fortement augmenté durant la seconde moitié du 20<sup>ème</sup> siècle [8] mais serait désormais stabilisée à travers le monde [9, 10], voire en baisse dans certains pays, notamment en Europe où elle est passée entre 1990 et 2017 de 3,8% à 3,5% [11]. Il n'existe pas de traitement curatif de l'asthme et ainsi l'objectif principal de la prise en charge de cette maladie est d'atteindre le contrôle de l'asthme, c'est-à-dire de limiter les symptômes par la prise de traitements ou par des mesures de prévention vis-à-vis des facteurs déclenchants et aggravants de la maladie [12]. Les causes de l'asthme sont multiples, et comprennent des facteurs génétiques, comportementaux et environnementaux, tels que l'exposition à des polluants de l'air extérieur ou intérieur (ex : produits de nettoyage), des facteurs nutritionnels (ex : obésité, alimentation), ou encore des facteurs de risques précoces (ex : tabagisme passif de l'enfant et de la mère, infections virales...) [13–16].

Environ 15% des asthmes de l'adulte seraient attribuables à des facteurs professionnels [17–19]. De plus, 20% des asthmes de l'adulte sont aggravés suite à des expositions au travail [20]. L'asthme professionnel est la maladie pulmonaire liée au travail la plus fréquente et son taux d'incidence a tendance à augmenter dans certains pays [17, 20, 21]. Entre 400 et 500 agents [22, 23] ont déjà été identifiés comme pouvant induire ou aggraver un asthme au travail. Parmi ces agents néfastes pour la santé respiratoire, on retrouve des sensibilisants mais aussi des irritants. Si le rôle des expositions à des sensibilisants dans l'asthme est bien connu [24], celui des irritants est pour sa part moins bien documenté et la prévalence de l'asthme induit par ce type de substances est probablement sous-estimée notamment dans le cas d'expositions répétées à des doses faibles ou modérées [25, 26]. Certaines expositions professionnelles à des



nuisances irritantes comme celles aux poussières de bois [27] ou aux produits de nettoyage [28] ont déjà fait l'objet de plusieurs études, d'autres comme les expositions aux solvants sont moins bien connues.

L'impact des expositions chroniques à des irritants dans l'asthme est difficile à évaluer à partir d'études de cas (ou de séries de cas) d'asthme professionnel. Les études épidémiologiques portant sur cet aspect sont rares mais suggèrent leur rôle délétère dans l'asthme [29, 30]. Deux études suggèrent qu'une exposition chronique aux solvants est associée à un risque accru d'asthme [31, 32].

Au-delà du peu d'études sur les effets des expositions professionnelles aux irritants et leur rôle dans l'asthme, les connaissances sur leur impact sur le contrôle de l'asthme chez des sujets asthmatiques sont limitées. Les études existantes à ce sujet portent principalement sur les produits de nettoyage et de désinfection [33–36].

L'objectif général de cette thèse est d'évaluer les associations entre les expositions professionnelles aux irritants et plus particulièrement aux solvants et produits de nettoyage, des produits couramment utilisés sur les lieux de travail, et l'asthme et son contrôle et ce à partir des données de Constances et NutriNet-Santé, deux grandes cohortes épidémiologiques françaises. Plus précisément, nous avons étudié dans un premier temps, les associations entre les expositions professionnelles aux solvants, évaluées par la déclaration des participants et une matrice emploi-exposition basée sur la déclaration des sujets, et l'asthme actuel et les symptômes d'asthme (objectif 1), par des analyses transversales dans la cohorte Constances. Dans un second temps, toujours à l'aide des données de la cohorte Constances, nous avons évalué les expositions professionnelles à partir de la matrice emplois-expositions OAsJEM, qui permet d'évaluer l'exposition à 30 agents sensibilisants et/ou irritants (dont les produits de nettoyage/désinfectants et solvants), et étudié leurs associations avec l'asthme et ses symptômes (objectif 2). Nous disposons également de données préliminaires de suivi longitudinal à 4 ans qui nous ont permis d'examiner les associations entre les expositions professionnelles aux sensibilisants et irritants et l'incidence d'asthme et de symptômes d'asthme. Enfin, dans un cadre transversal au sein de la cohorte NutriNet-Santé, nous avons étudié les associations entre les expositions aux sensibilisants et irritants (dont les solvants et les produits de nettoyage et de désinfection) évaluées par la matrice emplois-expositions OAsJEM et l'asthme et son contrôle (objectif 3).

La première partie de cette thèse présente un état de la littérature concernant l'asthme et notamment l'asthme professionnel, une description des différentes méthodes d'évaluation des expositions professionnelles utilisées en épidémiologie, ainsi qu'une revue bibliographique des connaissances sur les produits irritants et notamment les solvants et produits de nettoyage et leurs effets sanitaires. Dans une seconde partie, les populations et les différentes méthodes utilisées pour évaluer les associations entre les expositions professionnelles et l'asthme sont détaillées. Ensuite, les résultats obtenus dans cette thèse sont exposés et subdivisés en 3 parties correspondant aux 3 objectifs de la thèse. Enfin, la dernière partie est consacrée à une discussion générale incluant une synthèse des résultats, une comparaison avec les précédents travaux sur le sujet, une exposition des forces, limites et perspectives générales de ces travaux de thèse.

## 2. Etat de la littérature

---

Ce chapitre comprend 4 parties traitant de l'état des connaissances sur l'asthme, l'asthme lié au travail, l'évaluation des expositions professionnelles et leurs impacts sur la santé respiratoire. La première partie présente les caractéristiques cliniques et étiologiques de l'asthme. La deuxième partie décrit les spécificités de l'asthme lié au travail. La troisième partie détaille les différentes méthodes d'évaluation des expositions professionnelles en épidémiologie, les biais associés à chacune des méthodes et leurs conséquences sur la mesure d'associations entre les expositions et la santé respiratoire. La dernière partie dépeint les expositions professionnelles et notamment celles aux irritants telles que les solvants et les produits de nettoyage et de désinfection (PND) et leurs effets sanitaires, notamment respiratoires.

### 2.1. Asthme

L'asthme est une pathologie inflammatoire chronique qui se caractérise par une hyperréactivité bronchique conduisant à une obstruction des voies aériennes, en général réversible [37], soit spontanément soit après traitement. Il en découle des symptômes tels que de la respiration sifflante, de la toux, une oppression thoracique ou de l'essoufflement. L'asthme a une activité et une intensité variables au cours du temps et affecte des personnes de tous les âges que ce soit des enfants ou des adultes [12]. Il peut disparaître pendant de longues périodes puis réapparaître par exemple à la suite d'une exposition à des facteurs de risque environnementaux domestiques ou professionnels [38]. Chez l'adulte, la prévalence mondiale de l'asthme diagnostiqué par un médecin est estimée à environ 4% chez les femmes et 3,5% chez les hommes [11, 12, 39]. Les prévalences d'asthme varient grandement selon les pays et peuvent atteindre 20%, comme en Suède et en Australie [40]. En France, il est estimé que la prévalence de l'asthme actuel est comprise entre 6 et 9% soit environ 4 millions de personnes [41] et qu'il est la cause d'environ 1000 décès par an [42].

#### 2.1.1. Hétérogénéité phénotypique de l'asthme

L'asthme est une maladie hétérogène avec plusieurs phénotypes qui distinguent des groupes de patients asthmatiques de par leurs caractéristiques cliniques communes. L'intérêt de classer les patients au sein de phénotypes d'asthme permet d'adapter au mieux la prise en charge [43]. Historiquement, la principale distinction phénotypique se faisait entre les asthmes allergiques (atopiques) et les asthmes non-allergiques [44]. D'autres éléments cliniques ont également été

pris en compte précocement comme l'âge de début de l'asthme, sa sévérité, ou les facteurs déclenchants [45–52]. En plus des phénotypes cliniques, l'asthme peut être classé selon les mécanismes inflammatoires sous-jacents mis en jeu. Deux groupes d'asthmes sont ainsi identifiés : les asthmes avec réponse de type 2 (T2) qui incluent des phénotypes allergiques et non-allergiques et impliquent une inflammation éosinophilique et les asthmes avec réponse non-T2 déclenchés par une réponse immunologique non spécifique avec inflammation neutrophilique [52].

Parmi les éléments à prendre en compte pour définir les phénotypes d'asthme, l'âge de début a une place importante et on différencie ainsi l'asthme de l'enfant de celui de l'adulte. Les caractéristiques cliniques de ces deux phénotypes d'asthme sont différentes tout comme leurs prévalences et leurs incidences [53]. Ainsi, l'asthme ayant débuté dans l'enfance est le plus souvent associé à des manifestations allergiques telles que la rhinite ou l'eczéma et est plus courant chez les garçons [12]. L'asthme débutant à l'âge adulte a moins fréquemment une composante allergique, est souvent plus sévère [43, 54, 55] et est plus courant chez les femmes avec une prévalence 20% supérieure [12, 56] à celle des hommes [13, 15, 57, 58].

De nombreux phénotypes d'asthme ont été décrits dans la littérature mais ceux-ci ne sont pas tous clairement explicités notamment au niveau de leurs mécanismes physiopathologiques. Il a été suggéré dans la littérature qu'au vu de la complexité à distinguer des phénotypes d'asthme, il serait préférable de classer les asthmes selon des « endotypes » qui définissent des sous-groupes de la maladie selon des mécanismes pathobiologiques communs [4, 52, 59]. Un endotype rassemble donc des mécanismes biologiques sous-jacents, des profils génomiques, épigénomiques, métabolomiques qui expliquent les caractéristiques observables décrites par un phénotype [44]. Le concept d'endotype est récent, et pour l'instant des endotypes n'ont été définis clairement que pour les asthmes sévères non-contrôlés et éosinophiliques [60].

### 2.1.2. Diagnostic de l'asthme

Le diagnostic clinique de l'asthme se base sur la présence de troubles respiratoires variables, tels qu'une dyspnée, une oppression thoracique, des sifflements expiratoires ou de la toux, ainsi qu'une limitation du flux expiratoire [6]. Cette dernière est évaluée par spirométrie avec la mesure du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), qui est le volume d'air expiré lors de la première seconde d'une expiration forcée. Le VEMS est quantifié avant puis après

inhalation d'un bronchodilatateur à courte durée d'action. Son augmentation après traitement montre qu'il existe une obstruction réversible des bronches et potentiellement un asthme [61].

### 2.1.3. Traitement de l'asthme

L'asthme est une pathologie pour laquelle il n'existe pas de traitement curatif. Les traitements utilisés ont pour but de limiter ou prévenir les symptômes et les crises. Il existe deux principales catégories de médicaments pour traiter l'asthme : les traitements de crise et les traitements de fond. Les traitements de crise sont des bronchodilatateurs inhalés de la famille des agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques à courte durée d'action (BACA ; Figure 1) qui permettent de soulager rapidement les symptômes ou crises d'asthme. Les traitements de fond sur le long terme sont des corticoïdes inhalés à faible dose dont l'activité anti-inflammatoire va permettre une réduction des symptômes et des exacerbations [62]. Les asthmes légers à modérés sont ainsi principalement traités par des corticoïdes inhalés associés selon le besoin à des bêta-2 agonistes à longue durée d'action (BALA ; Figure 1). Avec une bonne observance, ces traitements se sont montrés efficaces dans le contrôle quotidien des symptômes de certains phénotypes d'asthme, principalement les asthmes T2, mais aussi dans la diminution des exacerbations et l'amélioration de la fonction ventilatoire [37]. Les traitements à base de corticoïdes inhalés ont ainsi montré leur efficacité sur l'asthme persistant léger et des essais randomisés en double aveugle suggéreraient qu'ils pourraient aussi être utilisés en association avec des bêta-2 agonistes courte durée d'action face à des exacerbations inattendues [63]. Sur la période 1990-2014 dans la cohorte European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), l'utilisation des corticostéroïdes inhalés, le plus souvent en combinaison avec des BALA, a augmenté et dans le même temps le nombre de crises d'asthme a diminué suggérant une efficacité de ces thérapeutiques en vie réelle [64].

En cas d'inefficacité des traitements précédemment cités ou face à des asthmes sévères, les cliniciens peuvent avoir recours à d'autres stratégies thérapeutiques (Figure 1). Les doses de corticostéroïdes inhalées peuvent être augmentées, voire remplacées par une administration orale et d'autres molécules peuvent-être employées tels que le montélukast, un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes (ces derniers étant des médiateurs inflammatoires pro-asthmatiques produits par les mastocytes et les éosinophiles) ou dans les cas les plus sévères et persistants par l'omalizumab, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les immunoglobulines E (IgE) [37, 61]. Les asthmes sévères sont très hétérogènes et nécessitent

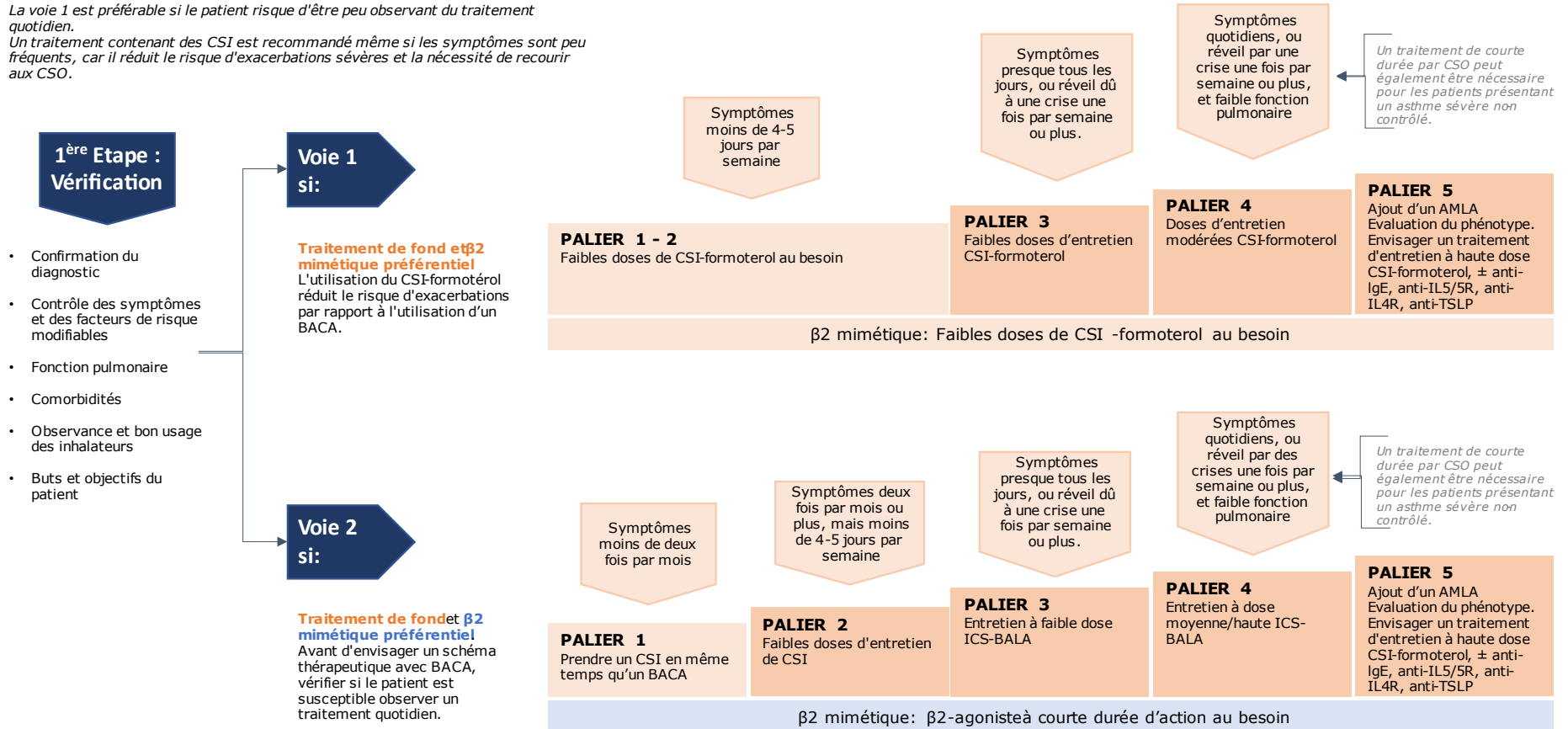
des traitements adaptés, voire personnalisés, ciblant les médiateurs inflammatoires impliqués tels que les interleukines 5, 4 ou 13 [60, 65]. L'observance du traitement et le suivi médical des patients sont des facteurs essentiels dans la prise en charge de l'asthme. L'étude de suivi sur 20 ans dans ECRHS a constaté une observance insuffisante des traitements corticoïdes inhalés, puisque 40% des sujets qui en utilisaient régulièrement avaient encore des crises d'asthme, ainsi qu'un manque de suivi médical puisque seulement 34% des participants avec un asthme persistant prenaient des corticoïdes inhalés et moins de 50% des sujets avec un asthme actuel avaient vu un médecin dans l'année écoulée [64].

Figure 1 : Recommandations du GINA 2022 [61], traitement de l'asthme par paliers chez l'adulte et l'adolescent

## Traitement Initial

### Chez des adultes et adolescents avec un diagnostic d'asthme

La voie 1 est préférable si le patient risque d'être peu observant du traitement quotidien.  
Un traitement contenant des CSI est recommandé même si les symptômes sont peu fréquents, car il réduit le risque d'exacerbations sévères et la nécessité de recourir aux CSO.



CSI: Corticostéroïde inhalé; BALA:  $\beta_2$ -agoniste longue durée d'action; AMLA: antagoniste muscarinique longue durée d'action; CSO: corticostéroïdes oraux; BACA:  $\beta_2$ -agoniste courte durée d'action

## 2.1.4. Sévérité de l'asthme

Sévérité et contrôle sont deux aspects de l'asthme fréquemment utilisés en clinique mais aussi en épidémiologie pour caractériser l'asthme. La sévérité reflète l'intensité intrinsèque de la maladie et le niveau de traitement qui est requis en conséquence [66]. Il s'agit d'une caractéristique inhérente au patient et à l'histoire de sa maladie. La sévérité est donc évaluée sur le long terme et selon les traitements nécessaires pour contrôler les symptômes et les exacerbations. Le Global Initiative for Asthma (GINA) décompose la sévérité de l'asthme en trois niveaux (léger, modéré et sévère, Tableau 1) selon les traitements nécessaires pour contrôler les symptômes [61, 67].

Tableau 1 : Les différents niveaux de sévérité de l'asthme, GINA 2022 [68]

	<b>Léger</b>	<b>Modéré</b>	<b>Sévère</b>
<b>Traitement requis pour obtenir le contrôle de l'asthme</b>	Corticostéroïdes inhalés à faible dose ou autre traitement à faibles doses	Corticostéroïdes inhalés à doses modérées + bêta 2 agonistes à longue durée d'action	Traitements à forte doses (corticostéroïdes et bêta 2 agonistes longue durée d'action)

## 2.1.5. Contrôle de l'asthme

Le contrôle de l'asthme est l'objectif principal de la prise en charge de cette affection. Il correspond à la diminution voire l'éradication des symptômes et manifestations de la maladie grâce aux traitements et aux mesures préventives sur les facteurs de risque [69]. Il est en général évalué à l'aide de questionnaires standardisés tels que l'Asthma Control Test (ACT) (Tableau 2), utilisé à la fois en clinique et en épidémiologie. Celui-ci comporte 5 questions sur la survenue de symptômes, l'utilisation de traitements de secours et la perception de la maladie au cours des 4 dernières semaines permettent de calculer un score allant de 5 (asthme mal contrôlé) à 25 (asthme parfaitement contrôlé) [69, 70].

L'évaluation du contrôle de l'asthme est désormais recommandée en clinique, notamment pour prendre des décisions sur les traitements. Les traitements pharmacologiques y tiennent une place de premier ordre et atteindre le contrôle de l'asthme est souvent lié à une adaptation des doses ou des spécialités pharmaceutiques prescrites [71]. Néanmoins, les traitements à eux seuls ne peuvent remédier à toutes les situations ; il a par exemple été estimé que seulement 70% des asthmes sévères étaient bien contrôlés suite à une augmentation des traitements [71].



Lorsque qu'une approche pharmacologique est insuffisante, il est nécessaire d'agir en parallèle des traitements proposés, sur les facteurs de risque modifiables afin d'atteindre un meilleur contrôle de l'asthme [71]. Des approches épidémiologiques sont ainsi pertinentes pour identifier les déterminants, notamment environnementaux et comportementaux, qui peuvent influencer sur le contrôle de l'asthme. La mise en place de stratégies de prévention au niveau environnemental et l'évitement d'irritants et d'allergènes respiratoires peuvent permettre de mieux contrôler l'asthme [37]. Ces mesures peuvent accompagner le traitement pharmacologique mais leur efficacité seule n'est pas clairement démontrée [72]. Enfin, le contrôle de l'asthme a également un impact économique majeur [73]. Il a été estimé que les coûts associés à un asthme non contrôlé étaient plus de deux fois supérieurs à ceux d'un asthme contrôlé (en moyenne 2281 euros/an contre 509 euros/an par patient) [73, 74].

Tableau 2 : Questionnaire de l'ACT [70]

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

### 2.1.6. Evaluation de l'asthme en épidémiologie

Dans les études épidémiologiques, l'asthme est le plus souvent évalué avec des questionnaires standardisés. Parmi ceux-ci, il y a notamment celui utilisé par l'ECRHS qui a été adapté dans d'autres études telles que l'étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA) ou encore des études hors d'Europe [75–77]. Parmi les questions usuellement posées, il y a les questions dichotomiques « Avez-vous déjà eu de l'asthme ? » et « Avez-vous déjà eu des crises d'étouffement au repos avec des sifflements dans la poitrine ? ». Une réponse positive à l'une ou l'autre de ces questions permet de définir un asthme vie. Plusieurs questions sur les symptômes respiratoires sont aussi présentes dans les questionnaires épidémiologiques. Celles-ci concernent en général la survenue dans les 12 derniers mois des symptômes suivants : des sifflements dans la poitrine accompagnés ou non d'un essoufflement, un réveil dû à une sensation de gêne respiratoire, une crise d'essoufflement au repos, une crise d'essoufflement à l'effort, un réveil nocturne dû à une crise d'essoufflement. Ces questions supplémentaires permettent d'utiliser d'autres définitions de l'asthme à commencer par l'asthme actuel. Celui-ci est défini par un asthme vie et la présence dans les 12 derniers mois d'une crise d'asthme, ou de symptômes respiratoires, ou de la prise de traitements.

Le score de symptômes d'asthme décrit par Sunyer [78] et Pekkanen [79] est une définition alternative de l'asthme qui additionne la présence ou non de cinq symptômes respiratoires lors des 12 derniers mois (Tableau 3). Ce score semi-quantitatif (variant de 0 à 5) permet d'étudier les symptômes chez des personnes ayant déclaré un asthme comme chez celles n'en ayant pas déclaré et il peut servir dans le cadre d'études longitudinales à évaluer l'évolution de la pathologie. Il a été proposé comme une définition non dichotomique de la maladie, et son utilisation permet d'augmenter la puissance statistique des analyses tout en diminuant les biais dans les associations entre les facteurs de risque et l'asthme [78].

Enfin, le contrôle de l'asthme en épidémiologie peut être défini, chez des sujets présentant un asthme actuel, à l'aide principalement de deux questionnaires standardisés : l'ACT [70], décrit auparavant et défini à partir des 5 questions décrites dans le Tableau 2, ou l'« Asthma Control Questionnaire (ACQ) » [80]. L'ACT est le plus couramment utilisé en épidémiologie et en clinique.

Tableau 3 : Questions pour le score de symptômes d'asthme

<b>Score de symptômes d'asthme</b>
Avez-vous eu des sifflements dans la poitrine à un moment quelconque dans les 12 derniers mois ?
+
Avez-vous été essoufflé même légèrement, quand vous aviez ces sifflements ?
Vous êtes-vous réveillé(e) avec une sensation de gêne respiratoire à un moment quelconque au cours des 12 derniers mois ?
Avez-vous eu une crise d'essoufflement, au repos, pendant la journée, à un moment quelconque, au cours des 12 derniers mois ?
Avez-vous eu une crise d'essoufflement après un effort intense, à un moment quelconque, au cours des 12 derniers mois ?
Avez-vous été réveillé(e) par une crise d'essoufflement, à un moment quelconque, au cours des 12 derniers mois ?

### 2.1.7. Facteurs de risque de l'asthme

Durant la seconde moitié du 20<sup>ème</sup> siècle et particulièrement au cours des années 1960 à 1990, la prévalence de l'asthme a fortement augmenté au sein de pays développés comme les Etats-Unis ou l'Australie [8] et elle continuerait d'augmenter aujourd'hui dans les pays en développement [81]. Les tendances récentes au sein des pays développés sont pour leur part plus floues, certaines études suggèrent ainsi que la prévalence de l'asthme continuerait à croître dans certaines régions alors que d'autres évoquent une stabilisation voire une légère diminution de celle-ci ces dernières années [11, 81, 82].

L'asthme résulte d'interrelations entre des facteurs génétiques, comportementaux et environnementaux intervenant à des stades précoces ou tout au long de la vie (Tableau 4).

Parmi les facteurs de risque d'asthme intervenant dès les premières années de vie, voire pendant la période prénatale, puis ensuite tout au long de la vie adulte il y a notamment la pollution de l'air extérieur. Il est déjà admis que des niveaux de pollution élevés de l'air sont un facteur de risque d'exacerbation de l'asthme de l'enfant mais aussi de l'adulte [15]. Des polluants de l'air extérieur à de fortes concentrations, tels que l'ozone ou les particules en suspension, peuvent augmenter les symptômes d'asthme, diminuer la fonction respiratoire et contribuer à des hospitalisations pour des exacerbations d'asthme [8]. Il a également été suggéré que la pollution de l'air aurait une influence sur l'incidence de l'asthme. Chez les enfants, plusieurs études ont montré que les expositions prénatales au dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>) et aux particules en suspension (Particulate matter PM) 10, et post-natales aux PM 2.5 et aux

PM 10 étaient associées à un risque augmenté d'incidence de l'asthme [15]. Chez l'adulte, le rôle de ces polluants dans l'incidence de l'asthme est moins bien documenté et plus controversé [83]. Par exemple, dans une étude récente menée dans une vaste cohorte américaine, aucune association significative n'a été mise en évidence entre exposition aux PM de toutes tailles et un risque d'asthme chez l'adulte [84]. Une étude européenne a suggéré à l'inverse un rôle délétère de la pollution de l'air sur l'incidence de l'asthme de l'adulte [83].

Les microorganismes présents dans l'environnement, comme par exemple l'environnement domestique, peuvent avoir à la fois un rôle délétère ou protecteur vis-à-vis de l'asthme notamment dans les premières années de vie. Les expositions à certains environnements microbiens [85, 86] peuvent être un facteur protecteur vis-à-vis des affections allergiques touchant notamment les voies aériennes. L'hypothèse d'un effet protecteur des stimulations microbiennes a notamment été étayée par des études montrant des associations entre expositions précoces à des animaux de ferme et un risque moindre d'asthme chez l'enfant [15]. Les expositions à des environnements avec une grande diversité de bactéries, notamment dans des milieux ruraux et fermiers, étaient ainsi inversement associées à l'asthme [87, 88]. Il a également été observé, chez des enfants de moins de 3 ans élevés en milieu urbain, que des expositions à de plus hautes concentrations de poussières domestiques contenant des allergènes provenant de cafards, souris et chats étaient associés à une diminution du risque d'asthme [89]. A l'inverse, les moisissures présentes en environnement intérieur telles que les champignons du genre *Aspergillus* sont pour leur part soupçonnés d'induire de l'asthme dans la petite enfance [90].

L'exposition au tabac est un autre facteur de risque pouvant influencer l'asthme lors de l'enfance et tout au long de la vie [91]. L'exposition au tabagisme passif pendant l'enfance ou le tabagisme de la mère pendant la grossesse sont des facteurs de risques avérés du développement de l'asthme de l'enfant [15, 58]. Le tabagisme actif est associé à un mauvais contrôle de l'asthme, à une augmentation de sa sévérité, de sa mortalité et de sa morbidité [92] chez les adultes. Son rôle dans le développement de l'asthme chez l'adulte reste peu clair [15], bien qu'il ait été suggéré comme un facteur de risque particulièrement pour les femmes [58].

La sensibilisation allergique dès l'enfance est un déterminant qui entre en ligne de compte dans la survenue de l'asthme allergique. La sensibilisation à des allergènes aériens ou la présence de comorbidités allergiques, telles que la dermatite atopique ou la rhinite allergique,

favorisent l'inflammation des voies aériennes et contribuent à la survenue de symptômes d'asthme [49]. Ces asthmes déclenchés lors de l'enfance persistent parfois à l'âge adulte avec des symptômes et une physiopathologie spécifiques et des traitements personnalisés visant les mécanismes sous-jacents impliqués [93, 94].

Des susceptibilités génétiques jouent un rôle dans la survenue de l'asthme mais impactent aussi sa sévérité et l'efficacité de son traitement [95]. Plus de 600 gènes candidats ont été décrits dans la littérature comme pouvant être liés à certains phénotypes ou endotypes d'asthme [58]. Plus spécifiquement, des régions du génome ont été identifiées comme étant associées à l'asthme (telle que la région 17q21) et des gènes de susceptibilité, notamment associés à l'asthme de l'enfance, ont été mis en évidence [95, 96]. Le rôle de facteurs épigénétiques dans le développement de l'asthme fait aujourd'hui l'objet de recherches actives. Il a été suggéré que des modifications épigénétiques, à savoir des changements de l'expression des gènes sans altération de la séquence ADN, telles que la méthylation de l'ADN, la modification des histones et l'expression des micro ARN, jouent un rôle vis à vis des réactions immunes et de l'expression des gènes impliqués dans l'asthme [97, 98]. Ces modifications, qui peuvent survenir à tout âge, sont causées par des interactions complexes entre le génome et des facteurs environnementaux comme le tabagisme maternel, les expositions à la pollution due au trafic routier ou l'alimentation [97]. Les modifications épigénétiques sont potentiellement héréditaires pour la descendance et leur étude permet de mieux appréhender les mécanismes par lesquels l'environnement impacte l'asthme, son hétérogénéité, mais aussi de mieux prédire les réponses aux traitements et les adapter en conséquence [99–101].

L'obésité est un facteur de risque de l'asthme chez l'adulte [102, 103]. Les études épidémiologiques ont montré que l'asthme survient plus fréquemment chez les obèses, et que ceux-ci ont une maladie plus sévère, plus de symptômes et une moins bonne qualité de vie [58]. Le régime alimentaire et les apports en nutriments ont également un impact sur l'asthme à l'âge adulte [104] ainsi que son mauvais contrôle [105]. La consommation de fruits et légumes aurait un effet protecteur sur le risque d'asthme et la survenue de symptômes comme les sifflements [105], tandis que la consommation de viandes transformées ou charcuteries en quantités importantes (plus de 5 portions par semaine) aggraverait les symptômes, d'autant plus lorsqu'elle est associée à l'obésité [106]. De même, plusieurs études transversales et une étude longitudinale ont suggéré que la consommation importante de boissons sucrées serait néfaste vis-à-vis de l'asthme, notamment chez des adultes non-obèses [102]. Le rôle de

l'alimentation dans l'asthme de l'adulte et son mauvais contrôle reste toutefois très discuté. Les résultats concernant l'obésité et l'asthme chez les enfants sont pour le moment contradictoires. Si des études évoquent un risque accru d'asthme en conséquence d'une obésité pendant l'enfance [107, 108] ou un risque accru de sifflements dû au surpoids chez des enfants de 18 mois [109], d'autres études ne mettent pas en évidence d'associations entre obésité et asthme et son contrôle [110]. Il est ainsi suggéré qu'obésité et asthme chez l'enfant peuvent coexister sans être toutefois liés et d'autres études sont nécessaires pour confirmer le rôle de l'obésité dans l'asthme de l'enfant [111, 112].

Des expositions en environnement domestique sont également des déterminants pouvant favoriser la survenue ou l'aggravation de l'asthme. L'utilisation de produits de nettoyage notamment sous forme de sprays est un facteur de risque reconnu de l'asthme de l'adulte et de son contrôle, particulièrement chez les femmes [14, 113–116]. Environ 15% des cas d'asthme de l'adulte seraient attribuables à des expositions domestiques à des produits de nettoyage en spray [117]. De plus, plusieurs études ont montré que l'utilisation par la mère de produits de nettoyage à domicile ou au travail durant la grossesse ou la petite enfance était associée à l'apparition de sifflements et de symptômes respiratoires tels que la toux nocturne [14, 109, 118] voire dans certains cas de l'asthme chez les jeunes enfants [119].

Les expositions professionnelles sont également un facteur de risque pour l'asthme de l'adulte et cela sera détaillé dans la suite de cette thèse. Enfin, d'autres facteurs tels que les phénomènes de stress psychologique [120] sont aussi suspectés de favoriser ou aggraver l'asthme. Le stress lié à la famille, au travail, au surmenage, serait possiblement associé à une incidence accrue de l'asthme de l'adulte mais son impact reste controversé [121, 122].

Des approches « exposome » intégrant l'ensemble des facteurs de risque de l'asthme ont été utilisées plus récemment pour étudier les effets combinés d'éléments socio-économiques, environnementaux, comportementaux et anthropométriques [123]. L'exposome a été décrit comme comprenant «la totalité des expositions environnementales humaines dès la conception, complétant le génome ». En opposition aux travaux sur un nombre réduit d'expositions étudiées séparément, l'exposome permet une meilleure appréciation de l'impact de multiples facteurs environnementaux et comportementaux vis-à-vis d'une maladie aux étiologies multifactorielles telle que l'asthme [124]. Des profils d'expositions, notamment avec des expositions précoces, ont ainsi pu être établis et associés aux symptômes d'asthme et à un asthme non contrôlé [123].

Tableau 4 : Principaux facteurs de risque de l'asthme et son contrôle chez l'adulte [13, 53, 103, 125]

<b>Facteurs de risque</b>	<b>Asthme</b>	<b>Contrôle de l'asthme</b>
<b>Sexe</b>	**	**
<b>Obésité</b>	**	**
<b>Tabac</b>	*	**
<b>Sensibilisation allergique</b>	*	**
<b>Alimentation</b>	#	#
<b>Pollution atmosphérique</b>	*	*
<b>Expositions professionnelles</b>	**	**
<b>Environnement intérieur (moisissures)</b>	*	*
<b>Facteurs psycho-sociaux</b>	#	#

Niveau de preuve : \*\* établi ; \* présomption ; # faible

Niveau de preuve établi selon les revues de la littérature sur l'asthme [13, 126] et le contrôle de l'asthme [35, 127]

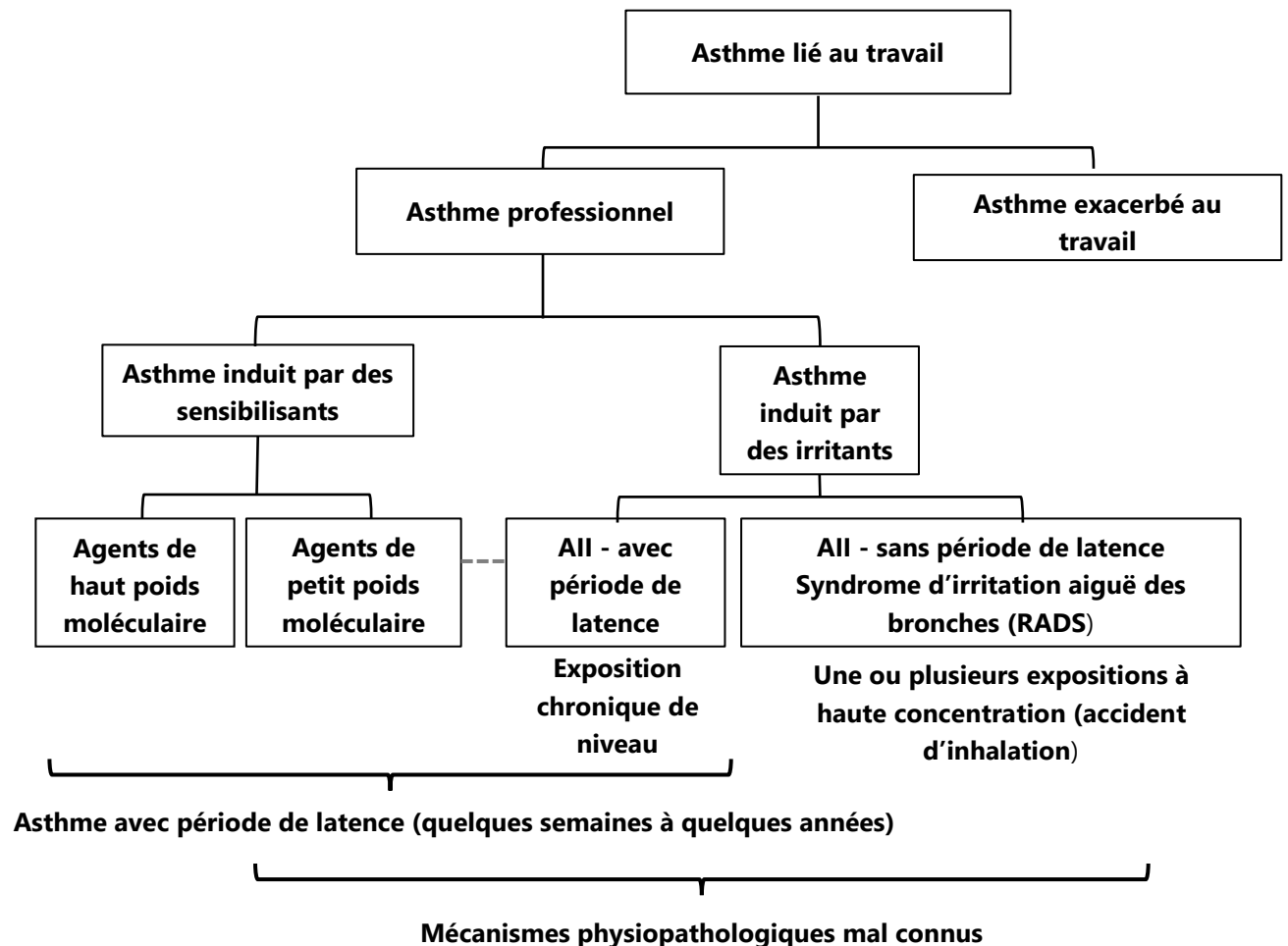
Pour tous ces différents facteurs de risque, il est important d'étudier, quand cela est possible, les associations entre expositions et santé respiratoire séparément chez les hommes et les femmes. En effet, il existe des disparités claires entre femmes et hommes en matière d'asthme. Jusqu'à l'âge de 9 ans, la prévalence de l'asthme est plus importante chez les garçons tandis qu'à partir de 10 ans et plus, ce sont les femmes qui sont le plus touchées [11], avec une prévalence de 65% pour les garçons et 35% pour les filles qui s'inverse à l'âge adulte [128]. Les études cliniques ont montré que ce dimorphisme sexuel serait dû en partie aux hormones sexuelles et à leurs variations de niveau au cours de la vie (puberté, grossesse, ménopause) [129–131]. La contribution des hormones dans le développement et le contrôle de l'asthme n'est pas toutefois clairement identifiée. Des différences dans l'expression des gènes ainsi que des modifications épigénétiques, mais aussi des réponses différenciées selon des facteurs environnementaux telles que la récente épidémie de SARS-CoV-2 étaient aussi liées à des différences entre femmes et hommes sur l'incidence et la sévérité de l'asthme [132].

## **2.2. Asthme lié au travail**

L'asthme est la maladie respiratoire professionnelle la plus fréquente [19]. Il est estimé qu'environ 15% des cas d'asthmes chez l'adulte sont attribuables à des expositions professionnelles et 21,5% des travailleurs ayant de l'asthme ont vu leur maladie aggravée au travail [19, 133]. A l'heure actuelle entre 400 et 500 expositions professionnelles ont été identifiées comme asthmogènes dont notamment des sensibilisants et irritants [23]. Cette

maladie professionnelle est dans la plupart des cas évitable et doit être envisagée par les cliniciens chez chaque patient adulte avec un asthme [134].

Figure 2 : Les différents asthmes liés au travail, adapté de Le Moual, N. & Dumas, O. [14]



L'asthme lié au travail (Work Related Asthma) est classé en 2 groupes avec d'un côté les asthmes aggravés par le travail et de l'autre les asthmes professionnels (AP) [14, 135] (Voir Figure 2). Les asthmes aggravés par le travail (Work Exacerbated Asthma ou Work Aggavated Asthma) [136] sont des asthmes amplifiés mais non causés par le travail [137] et sont à différencier des asthmes professionnels déclenchés par une exposition en milieu professionnel chez des travailleurs sans asthme préexistant [22]. Pour l'ensemble de ces asthmes liés au travail, les mêmes agents sont impliqués à savoir des sensibilisants mais aussi des irritants [138]. Selon le type d'agent causal, les asthmes professionnels sont divisés en 2 catégories : les asthmes professionnels induits par les sensibilisants et ceux induits par les irritants.



### 2.2.1. Asthme professionnel induit par les sensibilisants

Les asthmes professionnels induits par les sensibilisants impliquent des mécanismes immunologiques différents selon la taille de l'agent impliqué [139]. Lorsqu'il s'agit d'un agent sensibilisant de haut poids moléculaire (>1000 kilodalton (kDa)) [24], l'asthme est dû à une réponse immunologique tardive impliquant les immunoglobulines E avec un mécanisme proche des asthmes allergiques non liés au travail [22]. Les sensibilisants de haut poids moléculaire se comportent comme des antigènes et induisent l'asthme par la production d'IgE spécifiques conduisant à une inflammation éosinophilique [23]. Lorsque l'agent causal est un sensibilisant de petit poids moléculaire (<1000 kDa), le mécanisme entrant en jeu est dans la plupart des cas moins bien connu mais toujours de nature immunologique. Il a été suggéré que les sensibilisants de petits poids moléculaire se comporteraient comme des haptènes et se lieraient à des protéines pour former des antigènes fonctionnels. Il en découlerait une libération de prostaglandines, histamine et leucotriènes par les mastocytes responsables de l'activation d'une cascade de réactions inflammatoires [23]. Certains agents de petits poids moléculaire tels que les sels de métaux (platine, nickel...) ou encore les anhydrides d'acides peuvent déclencher la production d'IgE spécifiques [23]. Il a été estimé que les asthmes induits par des sensibilisants représenteraient 50 à 85% des asthmes professionnels [139]. Les principaux agents impliqués dans l'asthme professionnel induit par les sensibilisants sont des composés de hauts poids moléculaire comme les farines, les enzymes ou les protéines animales, et des composés de bas poids moléculaire comme les diisocyanates, les aldéhydes, les poussières de bois et métaux [140]. En France et dans des pays industrialisés comparables comme le Royaume-Uni, le Canada ou la Belgique, les farines et diisocyanates sont les causes les plus fréquentes d'asthme professionnel induit par des sensibilisants [141]. Dans d'autres pays, d'autres agents sont en cause comme les produits de la pêche en Finlande ou les fibres textiles en Tunisie [141].

Le diagnostic de l'asthme professionnel est une problématique importante car celui-ci est sous-diagnostiqué et souvent mis en évidence tardivement, en moyenne 2 à 4 années après la survenue des premiers symptômes [142, 143]. Les tests d'inhalation spécifiques (Specific Inhalation Challenge (SIC)) demeurent la méthode diagnostique de référence pour les asthmes professionnels induits par des sensibilisants. Ces tests comparent de façon objective la réponse bronchique d'un sujet selon son exposition ou non à des agents causaux soupçonnés [144].

Toutefois, très peu de centres spécialisés dans le monde peuvent conduire ces tests coûteux et complexes qui sont réalisés sous surveillance médicale dans des services de pathologies professionnelles étant donné qu'il existe un risque de crise d'asthme aiguë durant le test [142, 145]. De par les importants moyens nécessaires, peu de ces tests de provocation spécifiques sont réalisés pour confirmer le diagnostic en pratique [146]. En l'absence de SIC, la confirmation d'un diagnostic d'asthme professionnel se fait par la combinaison de plusieurs tests [142]. Un historique professionnel avec des expositions à des sensibilisants connus comme causant l'asthme n'est pas suffisant pour poser un diagnostic d'asthme professionnel [147]. Le diagnostic repose sur la présence combinée d'un historique clinique et professionnel typique, associé à des tests diagnostiques suggérant une diminution de la fonction ventilatoire (diminution du VEMS ou du débit expiratoire de pointe) ou une augmentation non-spécifique de l'hyperréactivité bronchique, et dans le cas d'asthme induit par des sensibilisants, de tests allergiques cutanés (Skin-prick tests (SPT)) positifs [148].

Tableau 5 : Agents fréquemment en cause dans l'asthme professionnel induit par des sensibilisants (adapté de Tarlo et Lemiere [23])

<b>Agents</b>	<b>Métiers à risque d'exposition</b>
<b>Agents de haut poids moléculaire</b>	
<b>Allergènes d'origine animale</b>	Agriculteurs, vétérinaires, personnel manipulant des animaux de laboratoire
<b>Plantes</b>	Travailleurs sous serre, fermiers
<b>Produits végétaux (latex)</b>	Utilisateurs ou fabricants de gants en latex
<b>Céréales et graines</b>	Agriculteurs, boulangers, industrie céréalière
<b>Autres aliments</b>	Industrie alimentaire, cuisiniers
<b>Champignons et moisissures</b>	Boulangers, employés de bureau ou de laboratoire
<b>Enzymes</b>	Employés de laboratoire, travailleurs en industrie pharmaceutique, boulangers
<b>Insectes</b>	Fermiers, travailleurs sous serre
<b>Poissons et crustacés</b>	Travailleurs en contact avec harengs et crabes
<b>Gommes naturelles</b>	Imprimeurs et fabricants de tapis
<b>Agents de petit poids moléculaire</b>	
<b>Diisocyanates</b>	Fabricants ou installateurs de mousses polyuréthane, peintres au pistolet à peinture
<b>Anhydride d'acide</b>	Fabricants de résines époxy pour plastiques
<b>Monomères acryliques</b>	Travailleurs industrie chimique, dentisterie, esthéticiens posant des ongles artificiels
<b>Poussières de bois (de cèdre rouge ou exotiques)</b>	Charpentiers, travailleurs en scierie ou en milieu forestier
<b>Sels complexes de platine</b>	Bijoutiers, travailleurs en raffinerie
<b>Autres sels métalliques</b>	Travailleurs en revêtement métalliques, soudeurs d'acier inoxydable
<b>Biocides</b>	Personnels de soins
<b>Résines phénol-formaldéhyde</b>	Fabricants de produits en bois, travailleurs de fonderies
<b>Persulfates et henné</b>	Coiffeurs
<b>Médicaments</b>	Pharmacien ou travailleur en industrie pharmaceutique
<b>Amines aliphatiques</b>	Vernisseurs, soudeurs, personnel de ménage, peintres au pistolet

Une fois le diagnostic confirmé, les travailleurs doivent, si possible, éviter les expositions aux agents causaux [23]. Il a été suggéré dans une étude américaine que la réduction et le retrait de l'exposition professionnelle aux sensibilisants de petit poids moléculaire incriminée a des effets bénéfiques sur la santé respiratoire [149]. Néanmoins, l'évitement des expositions causales même si elle est efficace doit être mise en balance avec le risque de perte d'emploi

qui en découlerait et n'est ainsi pas forcément mise en œuvre [149, 150]. En effet, il a été montré que le retrait du milieu d'exposition augmentait le risque de perte d'emploi, comparé à une diminution de l'exposition (via des moyens de protection) mais aussi pouvait entraîner une diminution des revenus allant jusqu'à 25% [151]. Le bénéfice clinique plus important du retrait complet du milieu de travail exposé doit donc être mis en balance avec le risque de perte d'emploi et en conséquence, il est nécessaire d'identifier des mesures permettant de limiter les expositions au maximum. L'ensemble des autres agents déclenchants non professionnels doit également être évalué et si la soustraction de ces agents est impossible le traitement pharmaceutique doit être adapté pour atteindre le contrôle de la maladie. Le sujet avec un asthme lié au travail doit être suivi attentivement tout au long de son parcours professionnel pour garantir un environnement approprié pour ses emplois actuels et futurs [23].

### 2.2.2. Asthme professionnel induit par les irritants

L'asthme causé par des agents irritants est induit par des mécanismes non immunologiques et non allergiques mal connus. Ce type d'asthme peut se déclencher avec ou sans période de latence, soit après des expositions aiguës à un agent irritant (syndrome d'irritation aiguë des bronches, RADS), soit après des expositions chroniques faibles à modérées [152]. Les asthmes induits par les irritants représentent 5 à 20% des asthmes liés au travail mais ils sont probablement sous-estimés car difficilement diagnosticables [26]. Le rôle des expositions chroniques à des doses modérées ou faibles d'irritants dans l'asthme professionnel est pour l'heure moins bien documenté que celui des sensibilisants [25]. Une récente étude américaine a ainsi montré qu'en excluant les syndromes d'irritation aiguë des bronches (RADS) dus à des expositions ponctuelles et aiguës aux irritants, seulement 48% des asthmes professionnels étaient causés par des sensibilisants connus, suggérant ainsi que les expositions chroniques à des doses faibles ou modérées d'irritants pourraient être impliquées dans un nombre substantiel de cas d'asthme professionnel [153]. Les irritants sont définis comme des «substances non corrosives qui provoquent une inflammation temporaire par contact direct avec la peau, les yeux, le nez ou le système respiratoire par une action chimique au point de contact » [29]. Ce sont parfois des agents de petit poids moléculaire qui ont des effets irritants mais qui peuvent aussi se comporter comme des sensibilisants [25]. Ainsi, les diisocyanates ou le formaldéhyde pourraient agir comme des sensibilisants lors d'expositions à faibles

concentration et comme des irritants lors de fortes concentrations [154, 155]. Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été suggérés dans l'asthme induit par des irritants : dommages sur la barrière épithéliale pulmonaire avec apoptose voire nécrose cellulaire, toxicité directe, stress oxydant, ou encore inflammation neurogénique conduisant à une hyperréactivité des voies respiratoires associée à une réponse inflammatoire [25].

#### *Asthme induit par les irritants après une exposition aiguë unique (Syndrome d'irritation aiguë des bronches RADS)*

Le RADS est défini comme un asthme survenant après une exposition unique à des niveaux élevés de vapeurs, de fumées ou d'émanations irritantes. Cette forme d'asthme professionnel, qui se déclenche sans période de latence, a été définie pour la première fois dans les années 1980 et constitue un des phénotypes des asthmes induits par les irritants [152, 156]. Il se caractérise par des symptômes tels que des brûlures au nez et à la gorge qui se déclenchent immédiatement après l'exposition aiguë et massive à des agents irritants. Par la suite, de la toux associée à une oppression thoracique et des crises d'essoufflement surviennent et nécessitent parfois l'utilisation de traitements de secours (bêta 2 agonistes à courte durée d'action) [25]. En France, la proportion de ce type d'asthme atteignait 3,9% entre 2008 et 2010 [157] parmi les cas d'asthmes professionnels. La prise en charge des RADS est similaire à celle de l'asthme induit par des sensibilisants et implique un traitement pharmacologique des symptômes ainsi que l'évitement des expositions aux irritants qui pourraient aggraver la pathologie, et ce par l'emploi de mesures restrictives (soustraction ou de remplacement des agents concernés) ou d'équipements de protection.

Néanmoins, si les traitements et mesures préventives sont les mêmes, l'asthme induit par les irritants et particulièrement les RADS, peuvent entraîner plus d'exacerbations que les asthmes induits par les sensibilisants et une utilisation plus importante de médicaments [26]. A court terme, Lantto et al. ont montré que dans les 6 mois suivant le diagnostic, plus de deux tiers des patients avec un asthme induit par des irritants avaient besoin d'un traitement relevant des paliers 4 ou 5 du GINA, c'est-à-dire combinant des CSI et BALA à des doses moyennes à élevées, et un quart d'entre eux avaient des exacerbations d'asthme [26]. A long terme, une étude de Malo et al. a montré chez des travailleurs avec un diagnostic de RADS que des symptômes persistaient en moyenne jusqu'à 14 ans après l'exposition et que 68% de ces cas nécessitaient des traitements par corticostéroïdes inhalés [158].

### *Asthme professionnel induit par les irritants avec période de latence*

L'asthme induit par les irritants après une période de latence apparaît suite à des expositions répétées à des doses faibles à modérées d'agents irritants et ce au travers de mécanismes non-immunologiques. Il en découle des symptômes tels qu'une diminution de la fonction ventilatoire ou encore une hyperréactivité des bronches [25]. La documentation scientifique et épidémiologique sur ce type d'asthme reste limitée et sa proportion est probablement sous-estimée à cause d'un diagnostic difficile à faire [153]. Contrairement à l'asthme induit par les sensibilisants, il n'existe pas de tests respiratoires objectifs permettant de diagnostiquer un asthme professionnel induit par des irritants. Le SIC, qui n'est utilisé que pour identifier des agents causaux sensibilisants, n'est pas adapté pour des irritants. De surcroît, certaines pathologies entraînant des symptômes proches peuvent être confondues avec cet asthme comme le syndrome d'hyperventilation ou encore le syndrome de dysfonctionnement des cordes vocales [159, 160]. Les quelques études sur le sujet suggèrent que des agents irritants susceptibles de déclencher un asthme avec période de latence incluant les émanations de produits chimiques [161], les fumées de combustion [30], ou encore les PND [162, 163] peuvent causer ce type d'asthme. La plupart des études sur l'asthme induit par les irritants après une période de latence ont été effectuées dans des environnements de travail spécifiques. Chez les personnels de ménage et de soins, des associations significatives ont été observées entre les expositions aux PND et un risque accru d'asthme [28, 164]. Plusieurs études ont mis en évidence des associations entre des expositions professionnelles aux irritants et l'asthme et ses symptômes [30, 165, 166].

#### **2.2.3. Asthme aggravé par le travail**

Au-delà de provoquer le développement de l'asthme, l'exposition au travail peut également aggraver la maladie chez des sujets asthmatiques. Les asthmes aggravés par le travail peuvent être difficiles à identifier précisément et l'American Thoracic Society (ATS) fixe 4 critères pour le diagnostiquer : (i) la présence d'un asthme préexistant, (ii) une relation temporelle entre asthme et travail avec des symptômes qui s'aggravent au travail où s'améliorent lors de congés ou lors des jours de repos, (iii) des conditions au travail pouvant aggraver l'asthme, (iv) et qu'un asthme professionnel soit peu probable [138]. Il est à noter que la définition de l'asthme aggravé par le travail ne fait aucunement mention d'une durée d'exposition pour induire l'exacerbation des symptômes. L'aggravation de l'asthme au travail concerne tout autant une

exacerbation ponctuelle très limitée dans le temps (moins d'un jour) que des exacerbations quotidiennes continuant à moyen/long terme et nécessitant traitements et hospitalisations [167]. L'aggravation de l'asthme au travail est un évènement relativement commun. Il a ainsi été estimé dans une revue de la littérature américaine que sa prévalence chez des adultes avec un asthme était de 21,5% [133]. Il est néanmoins peu reconnu et ses conséquences médicales, psychosociales et économiques peuvent être importantes [138]. Une revue de la littérature incluant une dizaine d'études américaines et belges a permis d'identifier les expositions les plus communément associées à l'asthme aggravé par le travail [167]. Les poussières inorganiques et minérales, les produits de nettoyage représentaient plus de 25% des expositions professionnelles causant des exacerbations d'asthme [167]. Les asthmes aggravés par le travail ont des manifestations cliniques très similaires à celles des asthmes professionnels. Par rapport aux sujets avec des asthmes professionnels, il a été mis en évidence que les travailleurs avec un asthme exacerbé au travail étaient plus âgés et comptaient plus de fumeurs actifs [168].

## **2.3. Evaluation des expositions professionnelles en épidémiologie et biais liés à ces estimations**

### **2.3.1. Questionnaires**

Pour estimer les expositions professionnelles dans les études épidémiologiques, plusieurs méthodes existent. Les questionnaires sont la méthode d'évaluation la plus simple à mettre en œuvre et la plus fréquemment utilisée, puisqu'il a été évalué dans une revue de littérature sur des cancers professionnels, que 50 % des 300 études cas-témoins sélectionnées les utilisaient [169]. Ils permettent d'obtenir des informations de façon simple et peu coûteuse et ce pour un grand nombre de sujets [170]. Ils peuvent-être administrés par des enquêteurs lors d'entretiens téléphoniques ou en face à face, ou être auto-administrés [171]. Les répondants doivent renseigner des expositions selon une liste prédéfinie par les investigateurs. Ils permettent de repérer simultanément de nombreuses expositions et ainsi d'étudier des problématiques concernant des cumuls d'expositions [171]. La principale faiblesse de cette méthode est le fait qu'elle peut entraîner différents types de biais dans la mesure des associations entre les expositions et un évènement de santé, comme l'asthme. Des erreurs de classement peuvent ainsi être introduites. Elles résident dans la possible méconnaissance par les travailleurs des produits et nuisances auxquels ils sont ou ont été exposés. Les sujets peuvent également ne

pas se souvenir de l'ensemble des expositions passées au vu de la nature rétrospective de ce type de recueil. Tous ces éléments amènent à un biais allant dans le sens d'une sous-estimation de l'exposition [172]. A l'inverse, le statut asthmatique des sujets peut influencer sur la déclaration d'exposition, comme cela a été décrit par exemple par Delclos et al. Les asthmatiques ont tendance à mieux se rappeler de leurs expositions que les non-asthmatiques et donc à plus les déclarer [173]. Dans cette étude il a ainsi été observé que la sensibilité (proportion de vrais exposés classés comme exposés avec la méthode d'estimation utilisée) était plus importante chez les asthmatiques et la spécificité (proportion de vrais non-exposés classés comme non-exposés avec la méthode d'estimation utilisée) plus grande chez les non-asthmatiques [173].

### 2.3.2. Matrices emplois-expositions

Les matrices emplois-expositions (MEE) constituent une autre méthode fréquemment utilisée pour estimer des expositions professionnelles. Elles associent des données d'exposition à des nuisances, à des métiers ou postes de travail. Concrètement, elles consistent en des tableaux comprenant sur ses lignes les métiers issus d'une nomenclature et sur ses colonnes une liste d'expositions, avec dans les cellules du tableau le statut/niveau des expositions attribué à chacun de ces métiers.

En utilisant les données de carrière professionnelle des sujets (métiers, durée du métier mais aussi périodes d'interruption), et après codage des métiers dans la nomenclature appropriée, les matrices emplois-expositions permettent d'attribuer automatiquement et rétrospectivement des expositions sur toute leur vie active [174]. Elles peuvent évaluer les expositions de façon dichotomique mais aussi dans certains cas fournir des informations pour chaque binôme métier/nuisance une estimation de la fréquence ou de l'intensité de l'exposition [171, 175]. Elles nécessitent de recueillir les métiers exercés par les sujets participant à l'étude et d'utiliser des nomenclatures de métiers et professions adaptées (PCS et NAF en France, ISCO en Europe) afin de permettre leur utilisation. Cette méthode d'évaluation des expositions est généralement utilisée sur des grands échantillons car elle est peu coûteuse et facilement applicable à un nombre important de sujets. Leur avantage principal est de traduire les carrières professionnelles en expositions spécifiques de façon systématique et la moins biaisée possible. Cette méthode d'estimation présente également l'avantage d'être reproductible facilement et d'estimer de multiples expositions.



Des biais restent toujours possibles avec cette méthode, mais il s'agira de biais de classement non-différentiels du fait que les expositions sont attribuées indépendamment du statut des sujets par rapport à l'évènement de santé [176]. La principale faiblesse d'une MEE consiste dans l'impossibilité de prendre en compte l'hétérogénéité due aux comportements et caractéristiques individuelles des travailleurs au sein d'un métier [176]. Pour un métier donné, la MEE attribue une seule et même exposition à tous les individus l'exerçant alors qu'il peut exister des disparités au niveau des tâches effectuées ou encore des différences selon le sexe, la région, l'âge ou encore des variabilités temporelles (au jour le jour) [176]. Le codage de métiers dans la nomenclature utilisée dans une MEE choisie constitue un des inconvénients de cet outil. L'attribution des codes se fait encore le plus souvent manuellement car il n'existe pas encore de systèmes automatisés permettant d'effectuer ces tâches avec une précision équivalente [177]. Le Computer Assisted Structure COding Tool (CASCOT) a été utilisé précédemment dans l'UK biobank pour coder automatiquement les métiers selon la nomenclature Standard Occupational Classification (SOC) [178]. Sur les 18322 descriptions métiers soumises à l'outil de codage automatique, 64% d'entre eux purent être codés avec une qualité jugée suffisante. Attribuer des codes aux professions déclarées par les sujets d'une étude est une étape nécessitant temps et ressources et cela peut limiter l'utilisation des MEE au profit de questionnaires. De plus, les différents codes métiers de nomenclatures nationales ou internationales ont de prime abord été mis en place dans un but d'évaluation socio-économique et ne sont pas nécessairement totalement adaptés à la mesure d'expositions [176]. Des MEE pour des pathologies données ont été développées dans le but d'évaluer plus précisément les facteurs de risques spécifiques. Concernant l'asthme et ses facteurs de risque, la MEE Asthma Specific Job Exposure Matrix (AsJEM) a été développée au début des années 2000 par Kennedy et al. [179] puis mise à jour il y a 4 ans (Occupational Asthma-specific Job Exposure Matrix (OAsJEM)) avec de nouveaux asthmogènes et une classification semi-quantitative plus précise [180]. De plus, il est conseillé lors de l'application de ces deux MEE, pour diminuer les biais de classement, d'évaluer par expertise l'exposition de certains métiers considérés comme moins bien définis ou peu précis, à partir du descriptif des tâches de métiers.

### 2.3.3. Autres méthodes

#### *Mesures environnementales*

Cette méthode repose sur l'obtention de données d'exposition par des mesures objectives dans l'atmosphère [171]. Elle permet d'évaluer les expositions à des agents spécifiques ainsi que les doses d'expositions. La réalisation de mesures environnementales est néanmoins très onéreuse et difficile à mettre en place dans des études en population générale car cela demanderait de faire des mesures sur les lieux de travail de nombreux participants. Les mesures environnementales se limitent ainsi à des cohortes professionnelles de plus petite taille. Outre la difficulté de mise en place de ce type de mesures, celles-ci représentent une évaluation de l'exposition à un temps donné et ne permettent pas une évaluation rétrospective des expositions ce qui peut poser problème pour des maladies avec un temps de latence long [181].

#### *Biométrie*

Des approches de biométrie se sont développées, pour évaluer de façon directe l'exposition aux substances chimiques chez les travailleurs [171]. Elles consistent en la mesure de la concentration d'un agent chimique ou ses métabolites dans une matrice biologique telle que le sang ou l'urine. Ces mesures permettent de suivre l'exposition et surtout la dose absorbée au sein de l'organisme. Il est ensuite possible d'estimer des relations doses-réponse mais aussi d'évaluer l'efficacité de mesures pouvant limiter l'absorption (équipements de protection...).

#### *Expertise*

L'évaluation des expositions professionnelles par des groupes d'experts a été longtemps considérée comme la méthode de référence et la plus précise pour les évaluations rétrospectives des expositions [182]. Des hygiénistes industriels, des médecins du travail, listent tous les agents auxquels sont exposés chaque sujet et ce selon le descriptif du poste et des tâches effectuées. Les différences entre individus exerçant le même métier sont ainsi prises en compte et l'expertise est généralement considérée comme plus précise et performante que les déclarations et MEE. Néanmoins à l'image des mesures environnementales, les expertises sont très coûteuses et difficiles à mettre en place notamment dans de grands échantillons. La qualité des estimations des expositions est aussi tributaire des connaissances et compétences des

experts, mais aussi des données professionnelles recueillies chez les travailleurs qui doivent décrire les tâches qu'ils font ainsi que leur poste et environnement de travail. Les expertises demeurent néanmoins une méthode d'estimation des expositions à envisager dans des études épidémiologiques afin de limiter les biais de mesure par rapport aux MEE et questionnaires [172]. Même si l'expertise est considérée comme une méthode de référence dans l'estimation des expositions, elle n'est pas exempte de faiblesses et ne convient pas à toutes les situations ou agents. Les quelques études sur la validité des mesures faites par les experts ont ainsi montré que celles-ci ont une haute spécificité mais une faible sensibilité, en d'autres termes, que certaines expositions pouvaient être manquées mais qu'il y avait peu de faux-positifs [182].

#### 2.3.4. Biais potentiels liés aux différentes méthodes d'évaluation en épidémiologie professionnelle

Plusieurs types de biais peuvent découler de l'utilisation de ces estimateurs en épidémiologie professionnelle. Ces erreurs de mesures systématiques doivent être prises en compte afin de les limiter au maximum et d'obtenir des données et résultats fiables pour l'étude des associations entre l'exposition et la maladie. Selon le sens de l'erreur, les biais peuvent provoquer une sur- ou sous-estimation de la force de l'association entre exposition et maladie. Trois grands types de biais existent : les biais de sélection, les biais de classement et les biais de confusion [183]. Les estimateurs des expositions professionnelles introduisent principalement des biais de classement, notamment au niveau de l'exposition chez les cas et les témoins [184]. Il existe deux types de biais de classement, différentiel et non-différentiel [183]. Le premier constitue une problématique majeure en épidémiologie car il induit une probabilité d'erreur dans la mesure de l'exposition différente selon le statut malade/sain et modifie l'association dans un sens inconnu (sur-ou sous-estimation) [183]. Le second induit une erreur de classement identique chez les malades et non malades et a pour tendance en général de réduire les mesures d'associations [183]. Néanmoins, en cas de biais de classement non-différentiel l'association peut parfois être modifiée dans un sens inconnu, comme suggéré par Pearce et al. [183].

Plusieurs études ont comparé les estimations obtenues avec des questionnaires à celles obtenues par des méthodes plus objectives (expertise ou MEE) [172, 173]. En comparant la déclaration des sujets à une expertise chez des personnels hospitaliers de l'étude EGEA, il a été observé une sous-estimation de la déclaration pour l'exposition à tous les produits d'intérêt

par rapport à l'expertise sauf pour l'utilisation de sprays et de gants en latex [172]. Une méconnaissance des professionnels de santé sur les substances contenues dans les produits de nettoyage et les désinfectants était probablement à l'origine de cette sous-estimation. De plus, les sujets asthmatiques semblaient avoir de meilleures connaissances sur les produits qu'ils utilisent par rapport aux sujets non-asthmatiques. Dans une étude chez les personnels de santé aux États-Unis qui comparait l'exposition professionnelle estimée par questionnaire à celle estimée par une MEE spécifique, la sensibilité pour l'exposition déclarée aux PND et aux adhésifs/solvants était plus élevée chez les asthmatiques que pour les sujets non-asthmatiques [173]. Cela suggérait que les asthmatiques avaient une meilleure connaissance ou portaient plus d'attention à leurs expositions professionnelles. Les MEE demeurent ainsi préférables aux questionnaires en épidémiologie du fait de moindres biais de classement différentiels vis-à-vis de l'évènement de santé. Des erreurs de classement non-différentielles sont toujours possibles avec les MEE. Celles-ci ont généralement moins de sensibilité que les autres méthodes d'estimation, du fait de l'attribution des expositions par métier à un large nombre de personnes [185], et une spécificité plus importante pour réduire au maximum les erreurs de classement dans la population générale qui est majoritairement non exposée [169]. Ce compromis privilégiant la spécificité à la sensibilité est accentué par la dichotomisation ou la semi-quantification des expositions [186].

## **2.4. Expositions professionnelles aux solvants et produits de nettoyage et santé respiratoire**

### **2.4.1. Solvants**

#### *Généralités sur les solvants*

Les solvants sont définis comme étant des substances capables de dissoudre d'autres substances pour former une solution ou un mélange uniforme [187]. Leur principale fonction est ainsi de disperser des solides, liquides ou gaz dans une solution et de séparer les molécules du soluté. Hautement volatils, ils peuvent atteindre facilement les voies respiratoires. Ils sont présents dans tous les environnements que ce soit à domicile, dans des bureaux ou dans des milieux industriels. Ils sont utilisés notamment pour des opérations de dégraissage, d'extraction, de stockage, de purification. On les retrouve ainsi dans les industries des peintures et revêtements, qui sont les plus grandes consommatrices de solvants, mais aussi dans les domaines de la chimie, la métallurgie, de l'agroalimentaire. Ils entrent dans la composition de

produits de nettoyage, d'adhésifs, d'encres, de produits pharmaceutiques, de savons, de produits pour la toilette et parfums ou encore de produits chimiques au sein des pressings [188]. Il existe au total 9 familles de solvants organiques [188]. En 2004 l'INRS estimait que la consommation globale de solvants en France s'élevait à 548000 tonnes/an [189], contre 600000 tonnes/an [190] durant les années 1990. En 2013, Santé Publique France estimait que 11,4% des travailleurs étaient exposés à au moins un solvant oxygéné et 5,3% à au moins un solvant pétrolier [191].

Les solvants pénètrent dans l'organisme soit par la voie respiratoire, soit par la voie cutanée, la peau ne constituant pas une barrière efficace du fait de leur caractère lipophile, et plus rarement par la voie digestive lors d'ingestions accidentelles. Les expositions aux solvants peuvent ainsi entraîner des atteintes non-respiratoires et respiratoires ayant une symptomatologie différente selon leur intensité.

Tableau 6 : Familles de solvants organiques

<b>Famille de solvants</b>	<b>Exemples</b>
<b>Hydrocarbures aromatiques</b>	Benzène, toluène, xylène
<b>Solvants pétroliers</b>	Alcanes, alcènes, hydrocarbures cycliques
<b>Alcools</b>	Méthanol, éthanol, propanol
<b>Cétones</b>	Acétone, cyclohexanone
<b>Ethers</b>	Ether éthylique, dioxane, THF
<b>Esters</b>	Acétates
<b>Ethers de glycol</b>	Ethylène glycol, propylène glycol
<b>Solvants hydrocarbures halogénés</b>	Chlorés en majorité, bromés
<b>Solvants particuliers</b>	Amines, terpènes

Hors système respiratoire, les expositions aux solvants peuvent entraîner une toxicité au niveau de différents organes : le foie, les reins, le système hématopoïétique, la peau, le système auditif, le système cardiaque ou encore le système nerveux central [192–194]. Ces effets délétères des solvants au niveau d'organes non respiratoires ont été décrits dans la littérature et sont détaillés en Annexe 1.

Au niveau local et du derme, les solvants sont capables de traverser voire de dissoudre les membranes lipidiques. La peau est ainsi rendue plus vulnérable aux autres irritants et les effets

de ceux-ci sont accrus du fait de plus grandes quantités absorbées. Plusieurs études épidémiologiques ont montré qu'il existait des risques plus élevés de dermatites de contact irritantes suite aux expositions aux solvants [195, 196] et des études de cas suggèrent un rôle potentiel de certaines teintures dans le développement de dermatites allergiques de contact [197, 198].

### *Effets des solvants sur le système respiratoire*

De par leurs propriétés volatiles les solvants pourraient avoir de nombreux effets sur le système respiratoire.

Les solvants tels que le xylène ou les alcools agissent comme des irritants à de multiples niveaux du système respiratoire [199]. Au niveau du nez et des voies supérieures, l'irritation se manifeste par une hypersécrétion de mucus et une obstruction. Au niveau des voies aériennes inférieures on retrouve des effets similaires avec toujours une hypersécrétion de mucus pouvant causer de la toux et des expectorations ainsi qu'une dyspnée due à la réduction du calibre des voies aériennes [200]. A de fortes concentrations, les solvants organiques pourraient également entraîner une diminution de la fonction ventilatoire [187] et aussi être associés à un RADS [201–203].

Le formaldéhyde, qui n'est pas stricto-sensu un solvant mais utilisé en tant que liant ou désinfectant, est un asthmogène connu qui peut être responsable de l'apparition de symptômes respiratoires par le biais de mécanismes de sensibilisation ou d'irritation selon sa concentration ou l'intensité de l'exposition [204, 205].

Plusieurs études se sont intéressées aux modes d'action toxicologiques de certaines substances spécifiques, notamment le trichloréthylène. Une toxicité du trichloréthylène et de certains de ses métabolites au niveau de l'épithélium bronchique a été mise en évidence avec des effets délétères suite à une exposition à de fortes doses sur les cellules sécrétrices de Clara, qui interviennent dans la détoxification du poumon profond et dans la régénération de l'épithélium bronchiolaire en tant que cellules progénitrices [206–209].

Globalement, il est admis que les solvants ont un effet irritant [180], mais ceux-ci peuvent aussi se comporter comme des sensibilisants selon l'intensité de l'exposition, comme le montre l'exemple du formaldéhyde [205, 210–212].

Plusieurs études ont évalué la relation entre l'exposition aux solvants en milieu professionnel et des maladies respiratoires telles que le cancer du poumon ou la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Tout d'abord, au sujet du cancer du poumon, 2 études cas-témoin à Montréal [213] et l'étude française ICARE [214] se sont intéressées aux effets de l'exposition aux solvants chlorés sur le risque de cancer du poumon (Annexe 3). Les 2 premières études ont ainsi montré que des expositions au trichloréthylène et au tétrachlorure de carbone augmenteraient le risque de cancer du poumon [213], tandis qu'au sein de ICARE, il n'a pas été montré d'association nette entre les solvants chlorés et le cancer du poumon [214]. D'autres types de cancers de l'appareil respiratoire ont été explorés dans l'étude ICARE. Le perchloroéthylène augmenterait le risque de cancer laryngé [215] alors que le white spirit et le tétrahydrofurane seraient associés au cancer de l'hypopharynx [216].

Une revue de la littérature portant spécifiquement sur les effets respiratoires du trichloréthylène a montré que ce solvant serait associé à une forme rare d'hypertension pulmonaire, la maladie veino-occlusive pulmonaire [217].

Les tableaux 7 et 8 recensent les études épidémiologiques identifiées sur PubMed comme traitant des expositions professionnelles aux solvants et leurs associations avec la fonction ventilatoire et l'asthme. Pour les constituer, j'ai effectué une première recherche incluant respectivement les termes du thesaurus MeSH « Lung/physiopathology » ou « Lung/epidemiology » and « Solvents/adverse effects » pour le tableau 7 et « Occupational Exposure » and « Asthma/Epidemiology » ou « Asthma\*/ chemically induced », pour le tableau 8. Ensuite, j'ai fait des recherches supplémentaires sur le terme « solvants ». Après examen et lecture, j'ai sélectionné les articles pertinents où des analyses étaient faites sur les solvants spécifiquement.

En ce qui concerne les maladies respiratoires chroniques (Tableau 7), des associations étaient suggérées entre l'exposition au trichloréthylène et l'asthme, la bronchite chronique et la rhinite [218]. Une étude australienne basée sur les sujets de la Tasmanian Longitudinal Health Study (TAHS) a observé des associations significatives entre les expositions professionnelles aux solvants et le diagnostic de trouble ventilatoire obstructif (évalué par spirométrie, valeurs post-bronchodilatateur) caractéristique de la BPCO [219]. Une autre investigation coréenne sur des peintres de chantiers navals a également montré que les expositions chroniques aux solvants organiques pourraient-être liées à un trouble ventilatoire obstructif [220]. De même plusieurs

travaux ont suggéré un effet délétère des solvants sur la fonction ventilatoire. Ceux-ci sont associés à un déclin de la fonction ventilatoire, notamment du VEMS [221], et à des effets plus importants lors de longues durées d'expositions ou d'expositions à fortes doses [222].

De manière générale, très peu d'études ont été réalisées sur les associations entre les expositions professionnelles aux solvants et l'asthme (Tableau 8) et seulement 4 d'entre elles ont été faites au cours des 20 dernières années. Des travaux menés sur ce sujet chez des ouvriers dans des usines d'armes (n=1091) en Turquie ont mis en évidence une prévalence de l'asthme plus élevée chez des sujets ayant déclaré être exposés 5 ans auparavant à l'inclusion dans l'étude. Ces résultats sont à modérer car la population de ces études était de petite taille et très ciblée [223, 224]. Une étude cas-témoin (321 cas asthmatiques et 1459 témoins) à Göteborg (Suède) a examiné certaines expositions professionnelles liées au risque d'asthme et a montré une augmentation du risque d'asthme avec les expositions aux solvants [31]. Enfin, LeVan et al. ont exploré, dans un cadre transversal au sein de la cohorte Singapore Chinese Health Study (n= 52325), les effets des expositions aux vapeurs, poussières et fumées sur l'asthme ayant débuté à l'âge adulte. Ils ont observé des associations significatives entre les expositions aux vapeurs de solvants et l'asthme ayant débuté à l'âge adulte ainsi que des symptômes tels que la toux sèche chronique [32]. Enfin, une revue de la littérature rassemblant une quinzaine d'études transversales et plusieurs études de cas a suggéré que le styrène est une cause possible d'asthme professionnel [225]. Les expositions aux solvants en milieu professionnel sont multiples et hétérogènes et aucune étude à ce jour ne s'est intéressée aux associations entre des solvants spécifiques et l'asthme et ses symptômes.



Tableau 7 : Etudes portant sur l'exposition à des solvants et la fonction ventilatoire

Références	Objectifs	Méthodes utilisées/ Concepts présentés	Résultats
<b>Metwally et al. 2012 [222]</b>	Etude épidémiologique transversale sur les manifestations respiratoires observées chez des travailleurs exposés à des solvants organiques en Egypte	<p>Comparaison de 3 groupes de travailleurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fabricants de peintures (n=191)</li> <li>Pharmaciens travaillant en laboratoire (n=123)</li> <li>Témoins (n=182)</li> </ul> <p>Tests de spirométrie pour mesurer la fonction ventilatoire</p> <p>Calcul d'un score d'exposition aux hydrocarbures pour estimer les expositions aux solvants organiques</p>	<p>La fonction ventilatoire était plus basse dans les 2 groupes exposés.</p> <p>Les différents paramètres de fonction ventilatoire étaient d'autant plus bas que les expositions étaient longues et à de fortes doses.</p>
<b>Alif et al. 2017 [219]</b>	Etude sur l'association entre exposition aux solvants et métaux et troubles ventilatoires obstructifs post-bronchodilatateurs (FAO, moyen d'établir le diagnostic d'une broncho-pneumopathie pseudo-obstructive (BPCO)).	<p>Etude de cohorte TAHS sur les enfants de Tasmanie nés en 1961. Un examen médical à 7 ans sur 8022 enfants a été réalisé. Un échantillon de 851 enfants de 12 ans a été sélectionné sur la base de l'apparition de symptômes.</p> <p>Cet échantillon a été suivi sur la vie entière avec recueil de données respiratoires et d'échantillons biologiques entre 1968 et 2012.</p> <p>Régressions linéaires et régressions logistiques multinomiales pour évaluer l'association entre expositions aux solvants et métaux et FAO</p>	<p>Les expositions aux solvants chlorés et aux métaux étaient associées à un risque accru de FAO</p> <p>Les femmes avaient une plus faible exposition cumulée aux solvants chlorés que les hommes et un risque accru de développer une FAO avec une exposition cumulée plus importante. Cette relation n'est pas retrouvée chez les hommes. Ces différences peuvent s'expliquer par les différences au niveau de la distribution des métiers entre hommes et femmes au sein de l'étude ou à une plus grande sensibilité à la substance.</p>
<b>Alif et al. 2019 [221]</b>	Etude sur les associations entre les expositions professionnelles aux solvants et le déclin de la fonction ventilatoire au sein de la cohorte TAHS	<p>Etude longitudinale où le déclin de la fonction ventilatoire a été évalué entre 45 et 50 ans pour 767 participants de la cohorte TAHS. Les expositions professionnelles aux solvants ont été estimées à l'aide de la MEE ALOHA.</p>	<p>Les expositions vie aux solvants et métaux étaient associées à un déclin plus important de la fonction ventilatoire.</p> <p>Les expositions cumulées aux solvants étaient aussi associées à un plus fort déclin de la fonction ventilatoire.</p> <p>Malgré une exposition cumulée aux solvants plus faible que les hommes, les femmes avaient une baisse plus importante de la fonction ventilatoire</p>

Tableau 8 : Etudes épidémiologiques portant sur l'exposition à des solvants et l'asthme ou des symptômes respiratoires

Références	Objectifs	Méthodes utilisées/ Concepts présentés	Résultats
<b>Antti-Poika et al. 1992 [226]</b>	Etude transversale sur le rôle des expositions professionnelles (allergènes et irritants) dans la survenue de l'asthme	Etude sur la cohorte des jumeaux finlandais. 134 sujets (dont 48 paires de jumeaux) ont répondu à des questionnaires sur l'asthme. Ont été exclus tous les sujets dont l'asthme était apparu avant 18 ans. Les expositions professionnelles (30 agents) ont été évaluées par questionnaires (solvants organiques, fumées) et sur la base de la description des métiers. Des tests cutanés ont été menés pour déterminer le caractère atopique.	Les expositions combinées aux irritants et allergènes étaient associées à l'asthme. Pour des expositions similaires aux allergènes, les expositions aux irritants étaient plus importantes chez les asthmatiques. Les expositions aux solvants n'étaient retrouvées que chez des asthmatiques (n=8) et celles-ci étaient antérieures à sa survenue. L'étude suggérait ainsi que les expositions à long-terme aux irritants tels que les solvants étaient associées à la survenue de l'asthme
<b>Xu et al. 1993 [227]</b>	Etude sur les relations entre expositions professionnelles aux poussières/fumées/gaz/vapeurs de solvants organiques et asthme.	Echantillon de 3606 personnes à Pékin âgés de 40 à 69 ans. La prévalence de l'asthme était de 4%. Les expositions aux gaz/vapeurs/fumées de solvants ont été estimées par questionnaire. Les associations entre expositions professionnelles et asthme ont été évaluées avec des modèles logistiques ajustés sur âge, sexe, statut tabagique, niveau d'études, utilisation de poêles et zone de résidence.	La prévalence de l'asthme était de 7.3% parmi les sujets exposés à des gaz et fumées contre 6.4% chez les non-exposés. Les expositions combinées aux poussières, gaz et vapeurs étaient significativement associées à l'asthme (OR = 2.1 ; IC 95% : 1.2-3.6). Parmi les nuisances spécifiques, les solvants organiques étaient significativement associés à l'asthme (OR = 2.1 ; IC 95% : 1.2-3.9).
<b>Wieslander et al. 1997 [228]</b>	Etude longitudinale sur les symptômes respiratoires survenant chez les peintres exposés à des composés organiques volatils (COV)	Cohorte de 207 peintres suédois suivis de 1989 à 1991. 175 ont travaillé durant l'intégralité du suivi. L'asthme et les symptômes ont été évalués avec des auto-questionnaires envoyés en 1989 puis 1991. Des spirométries avec mesure du VEMS ont été réalisées. Les expositions aux peintures à base d'eau ou de solvants ont été demandées par questionnaire et ont permis de calculer d'estimer des expositions aux COV, dont la principale source est la peinture avec solvants.	En moyenne, les peintres utilisaient les peintures à base d'eau 19 h/semaine et les peintures aux solvants 4h/semaine. Les peintres les plus exposés aux solvants avaient une augmentation de la fréquence de leurs symptômes respiratoires par rapport à ceux exposés uniquement aux peintures à l'eau. Des associations significatives ont été observées entre les expositions aux COV et des crises d'essoufflement et l'irritation des voies respiratoires.
<b>Torén et al. 1999 [31]</b>	Etude transversale sur les associations entre expositions professionnelles et asthme de l'adulte en Suède	Etude cas-témoin à Göteborg en 1996 incluant 321 sujets asthmatiques et 1459 témoins. Les données sur les expositions professionnelles ont été collectées par questionnaire.	11,4% des hommes avaient déclaré être exposés aux solvants et 2,9% des femmes. Des associations avec un risque d'asthme plus élevé ont été observées pour des expositions à des produits chimiques dont les solvants. En stratifiant sur le sexe les expositions aux

		Les analyses ont consisté en des régressions logistiques pour les expositions avant le début de l'asthme avec des ajustements sur l'âge, le sexe et la consommation de tabac.	solvants étaient associées à un risque accru d'asthme (OR 2,1, 95% IC 1,3-3,5) chez les hommes et les femmes (2,1 95% IC 1,0-4,3)
<b>Cakmak et al. 2004 [214]</b>	Etude sur les effets respiratoires des solvants chez les travailleurs d'une usine d'armement	Etude transversale sur 1091 travailleurs dans une usine d'armement. La santé respiratoire a été évaluée à l'aide de questionnaires et de mesures de spirométrie. L'exposition aux solvants est considérée comme systématique du fait du métier. Les travailleurs ont été séparés en 2 groupes : fumeurs et non-fumeurs.	Chez les non-fumeurs comme chez les fumeurs, il y a plus de symptômes liés à l'asthme chez les exposés aux solvants. Le tabac et l'exposition aux solvants seraient des facteurs de risques indépendants des symptômes liés à l'asthme. Dans cette étude, l'effet du tabac était plus important que celui des solvants.
<b>LeVan et al. 2006 [32]</b>	Etude sur les associations entre expositions aux vapeurs, poussières, fumées et l'asthme ayant débuté à l'âge adulte ainsi que des symptômes respiratoires	Analyses transversales sur la Singapore Chinese Health Study, une cohorte en population générale. 52325 sujets ont été inclus entre 1993 et 1998. Questionnaires à l'inclusion pour les données sur les métiers et les expositions professionnelles, et entretiens téléphoniques de suivi pour l'asthme, et les symptômes respiratoires. Associations entre expositions professionnelles et asthme évaluées avec des modèles de régressions logistiques ajustés sur l'âge, le sexe, le dialecte parlé et la consommation tabagique.	2,7 % de la cohorte a déclaré avoir un asthme ayant débuté à l'âge adulte. Des associations significatives ont été observées entre plusieurs expositions professionnelles et l'asthme ayant débuté à l'âge adulte, ainsi que la bronchite chronique, la toux chronique et non-chronique. Les expositions aux vapeurs de solvants étaient significativement associées à l'asthme de l'adulte (OR 1,44, 95% IC 1,19-1,74), la toux chronique (OR 1,63, 95% IC 1,27-2,27) et non-chronique (OR 1,20, 95% IC 1,05-1,37).
<b>Saygun et al. 2007 [224]</b>	Etude longitudinale sur les effets à long terme des expositions aux solvants sur la fonction ventilatoire et l'asthme chez des travailleurs au sein d'une usine d'armement en Turquie	1091 sujets ont répondu à l'étude initiale et 393 ont participé au suivi : 214 sujets exposés et 179 sujets non-exposés. Les différences entre les 2 groupes ont été évaluées à l'aide de tests du Chi 2 et de t tests	Au suivi à 5 ans, les expositions aux solvants ne semblent pas avoir modifié de façon significative la fonction ventilatoire. La prévalence de l'asthme était plus élevée chez les personnes exposées (1.1% vs 3.6%, p=0.03). 75% des études de cas et 87% des études transversales suggéraient que le styrène était associé à l'asthme professionnel
<b>Nett et al. 2017 [225]</b>	Revue de la littérature sur 55 articles traitant des expositions au styrène et de l'asthme ou de la bronchiolite oblitérante	6 études de cas sur l'asthme et 15 études transversales	
<b>Kurt et al. 2020 [229]</b>	Revue de la littérature sur les expositions professionnelles aux métaux et solvants sur les allergies et les maladies respiratoires	Des études ont montré que les solvants sont associés avec une diminution de la fonction ventilatoire. Preuves plus limitées concernant l'asthme professionnel	

## *Expositions professionnelles aux solvants et pathologies professionnelles reconnues*

A l'heure actuelle en France, peu de solvants sont légalement reconnus comme pouvant provoquer de l'asthme. Les tableaux des maladies professionnelles publiés dans le Journal Officiel regroupent les maladies professionnelles et les conditions, risques et travaux nécessaires pour que l'affection en cause soit considérée comme étant d'origine professionnelle et prise en charge comme telle par la sécurité sociale.

Parmi ces tableaux, trois s'intéressent aux expositions aux solvants et un aux asthmes professionnels.

Le tableau RG 84 liste les affections engendrées par les solvants organiques (<http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%2084>) à usage professionnel. Cinq pathologies sont ainsi inscrites dans ce tableau : le syndrome ébrieux ou narcotique, la dermite irritative, la conjonctivite irritative, l'eczéma, l'encéphalopathie.

Le tableau RG 12 (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%2012>) qui regroupe des substances halogénées parmi lesquelles on retrouve le trichloréthylène, présente plusieurs pathologies pouvant être provoquées par ces produits telles que des troubles cardiaques, des hépatites aiguës, des néphropathies, des neuropathies ou encore des anomalies hématologiques, mais il ne mentionne ni l'asthme, ni aucune pathologie respiratoire.

Le tableau RG 43 (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%2043>), qui concerne les affections engendrées par le formaldéhyde, reconnaît pour sa part que l'asthme est une maladie professionnelle pouvant faire suite à l'exposition à cette substance. Du fait de son impact sur la santé, en particulier respiratoire, la valeur limite d'exposition à cette substance a été fixée à 1200 µg/m<sup>3</sup>. Entre 1996 et 2002, sur les 4010 cas recensés par l'Observatoire National des Asthmes Professionnels, 5,6% des cas d'asthmes professionnels avaient pour étiologie une exposition aux aldéhydes [205].

Enfin le tableau RG 66 (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%2066>) concernant les rhinites et asthmes professionnels reconnaît de nombreuses substances et risques pouvant engendrer ces pathologies, mais les solvants n'en font pas partie.

### **2.4.2. Produits de nettoyage et de désinfection**

#### *Généralités sur les produits de nettoyage et de désinfection*

Le nettoyage est l'ensemble des manipulations permettant de maintenir un état de propreté et d'hygiène et faisant intervenir conjointement des actions chimiques, physiques et

50

mécaniques. Les produits de nettoyage sont définis comme tout produit à action chimique permettant de maintenir ou atteindre un état de propreté. Leur usage concerne un nombre substantiel de personnes puisqu'ils sont des produits de consommation courante que ce soit dans le cadre domestique ou dans le cadre professionnel.

La désinfection comprend toutes les actions qui ont pour but de détruire ou inactiver des organismes nuisibles, le plus souvent des micro-organismes, au niveau de surfaces inertes (matériel) ou tissus vivants (peau). Avec le nettoyage, elle est une partie cruciale des stratégies de prévention aux infections [230].

Un large spectre de produits de nettoyage a été développé pour dépoussiérer ou désinfecter des surfaces [212]. De nombreuses formes de PND ont ainsi été développées (sprays, lingettes imprégnées...) pour nettoyer les sols, les pièces ou surfaces spécifiques (cuisines, vitres...), rafraîchir l'air ou parfumer [231]. Ces produits sont principalement constitués des agents chimiques décrits dans le Tableau 9 [212, 232].

Tableau 9 : Famille des composants des produits de nettoyage et de désinfection [212, 232]

<b>Famille d'agents</b>	<b>Exemples</b>	<b>Rôle</b>
<b>Détergents</b>	Acides gras	Réduire la tension de surface de l'eau
<b>Agents complexants</b>	Adoucisseurs d'eau	Contrôle du pH du produit final et dissolution de composés cationiques comme le calcium
<b>Agents alcalins</b>	Ammonique, hydroxyde de sodium, silicates, carbonates	Empêchent la corrosion des métaux à nettoyer, désinfectants
<b>Acides</b>	Acides phosphoriques, acétiques, sulfamiques, hydrochloriques et citriques	Dissolution du calcium
<b>Solvants</b>	Alcools ou glycols Eau	Dissolution des acides gras Diluant
<b>Inhibiteurs de corrosion</b>	Monoéthanolamines	Surfactants pour protéger les surfaces métalliques
<b>Substances filmogènes</b>	Cires contenant des acrylpolymères ou du polyéthylène	Traitement des surfaces
<b>Désinfectants</b>	Ammoniums quaternaires, hypochlorites et aldéhydes	Détruire les micro-organismes et bactéries : bactéricides, fongicides, virucides, sporicides ou myco-bactéricides
<b>Conservateurs</b>	Formaldéhyde, des isothiazolinones, chlorure de benzalkonium	Empêcher la prolifération de bactéries ou autres micro-organismes lors de la conservation du produit
<b>Parfums</b>	Terpènes ou limonène	Ajouter une odeur agréable à associer au « propre »

Les composants des produits de nettoyage peuvent avoir des effets irritants et plus rarement des effets sensibilisants [212] sur la peau et le tractus respiratoire. De nombreux travailleurs sont exposés aux produits de nettoyage et parmi eux, deux types de professions sont particulièrement bien documentées concernant l'utilisation de ces produits : le personnel soignant (infirmiers, aides-soignants), qui effectue de nombreuses tâches de nettoyage et de désinfection dans le cadre de la prévention des infections en milieu hospitalier et les personnels d'entretien que ce soit en entreprise ou chez des particuliers [15, 230, 233]. Les femmes notamment sont particulièrement exposées dans ces milieux professionnels.

Tableau 10 : Composants des produits de nettoyage et leurs effets sur les muqueuses, adapté de Quirce et Barranco [212] et Walusiak et al. [234]

<b>Sensibilisants</b>	<b>Irritants</b>	<b>Sensibilisants et irritants</b>
Désinfectants (aldéhydes)	Hypochlorite de sodium (Javel)	Ammoniums quaternaires
Parfums : terpènes, limonène, pinène, eugénol	Ammoniaque	Chlorure de benzalkonium
Conservateurs : isothiazolinone, formaldéhyde	Acide hydrochlorique	Chloramines
Latex	Hydroxyde de sodium (soude)	Ethanolamines
Glutaraldéhyde		

Les substances contenues dans les produits de nettoyage sont potentiellement délétères pour la santé avec notamment des effets reportés pour des pathologies telles que des atteintes de la peau et du système respiratoire, des effets reprotoxiques et des effets carcinogènes. Une étude suédoise a ainsi estimé que parmi les maladies professionnelles concernant les produits de nettoyage et de désinfection, 61% concernait la peau et 26% le système respiratoire [235]. Parmi les accidents professionnels causés par ces produits, 64% étaient des brûlures chimiques [235]. Les expositions aux produits chimiques contenus dans les PND peuvent aussi provoquer des dermatites et des affections de la peau tels que l'eczéma et cela est particulièrement notable chez les personnels de santé et de ménage ainsi que les femmes enceintes et leurs enfants [236, 237]. Plusieurs études ont mis en évidence les effets reprotoxiques des composés des produits de nettoyage qui induiraient notamment des insuffisances ovariennes précoces [238]. Une étude dans ICARE a montré que des cancers pulmonaires pouvaient faire suite à des expositions aux PND [239]. De surcroît, une étude dans la cohorte multicentrique SAPALDIA a suggéré que l'usage fréquent de sprays et produits parfumés était associé à des marqueurs de variabilité de la fréquence cardiaque, principalement chez des participants ayant des maladies respiratoires obstructives [240]. Enfin, des problèmes d'anxiété et des troubles de l'attention chez l'enfant seraient liés à l'exposition prénatale à des produits parfumés [118].

### *Produits de nettoyage au travail et santé respiratoire*

Les effets respiratoires des agents chimiques d'entretien et nettoyage sont désormais relativement connus, que ce soit pour les expositions professionnelles chroniques ou aiguës [154, 241, 242].

Les expositions professionnelles aux produits de nettoyage sont une cause potentielle de rhinite [243, 244]. Les ammoniums quaternaires seraient ainsi associés à la survenue de symptômes nasaux [245]. De par leurs propriétés irritantes, les produits de nettoyage et de désinfections sont aussi soupçonnés d'être associés à la BPCO et à une diminution de la fonction ventilatoire, comme le montrent différentes études épidémiologiques menées au sein de plusieurs pays [178, 233, 246, 247].

Depuis le début des années 2000, des études sur des populations professionnelles, notamment chez des personnels de soins et infirmières [248, 249] ou des personnels de nettoyage [250], ont fait émerger des preuves d'une association entre les produits de nettoyage et de désinfection et les asthmes liés au travail. De par la multiplicité des ingrédients contenus dans les produits de nettoyage et leurs caractéristiques sensibilisantes ou irritantes, ils peuvent provoquer des asthmes professionnels au travers de mécanismes sensibilisants ou irritants. Il est néanmoins difficile de classer certains agents parmi les irritants ou les sensibilisants de petit poids moléculaire. Par exemple les ammoniums quaternaires, couramment utilisés pour la désinfection pour les surfaces et les instruments médicaux, ont été associés à des mécanismes de sensibilisation respiratoire pour certains cas d'asthme professionnel [245, 251], mais également à des mécanismes irritants immédiats ou avec période de latence [252, 253]. Malgré un nombre de preuves épidémiologiques de plus en plus important sur ce sujet, l'incidence d'asthme professionnel dû aux PND ne diminue pas là où celle des asthmes professionnels non liés aux PND décline légèrement [244, 254].

Les tableaux à la suite rassemblent les principaux articles parus depuis 2013 et ayant traité des expositions aux PND et de leurs associations avec l'asthme (Tableau 11) et son contrôle (Tableau 12). Dumas et al. ont dans leurs travaux de 2013 listé l'ensemble des études épidémiologiques sur les expositions professionnelles aux produits de nettoyage et l'asthme professionnel entre 2000 et 2012 [255].



Les articles ont été identifiés en combinant les termes MeSH suivants sur PubMed : « Asthma / chemically induced », « Asthma / epidemiology », « Occupational Exposure\* / adverse effects », « Occupational Diseases / epidemiology\* », « Detergents », « Disinfectants ». J'ai ensuite sélectionné les études épidémiologiques avec des effectifs supérieurs à 100 personnes traitant de l'asthme professionnel ou son contrôle chez des personnels de ménage ou sur des expositions aux PND.

Tableau 11 : Principaux articles sur les associations entre utilisation professionnelle de PND et asthme ou symptômes d'asthme publiés dans les 10 dernières années

Références	Population	Définition asthme	Evaluation exposition	Résultats
<b>Lillienberg 2013 [256]</b>	Europe du Nord n=13284	Asthme de l'adulte	NJEM (MEE norvégienne)	Association significative entre exposition aiguë aux irritants, expositions aux produits de nettoyage et asthme de l'adulte
<b>Gonzales 2014 [245]</b>	France n=543	Asthme confirmé par le médecin Asthme incident confirmé par le médecin déclaré après le premier emploi dans le secteur de santé	Questionnaires aux personnels de soins et nettoyeurs	Augmentation du risque d'asthme et de symptômes nasaux suite à l'exposition aux ammoniums quaternaires et aux tâches de désinfection
<b>Svanes 2015 [246]</b>	Scandinavie n=13499	Asthme actuel Asthme de l'adulte Symptômes d'asthme	Personnel de ménage oui/non	Risque accru d'asthme actuel/de l'adulte et de symptômes d'asthme pour le personnel d'entretien
<b>Casey 2017 [257]</b>	Etats-Unis n=163	Sifflements Symptômes d'asthme Asthme actuel Symptômes allergiques	Personnels de soins Concentrations en acide peracétique, peroxyde d'hydrogène dans l'air	Prévalence plus élevée d'yeux qui piquaient/pleuraient et risque accru d'asthme actuel chez les participants exposés à de plus fortes concentrations aériennes en PND
<b>Abrahamsen 2017 [166]</b>	Norvège n=16099	Asthme et symptômes Allergies nasales	NJEM (MEE norvégienne)	Association entre métier de la santé et symptômes d'asthme
<b>Walters 2018 [258]</b>	Royaume-Uni n=975	Asthme professionnel	Parmi 975 cas d'asthmes professionnels, 80 patients avec un asthme causé par les PND	Chloramine, glutaraldéhyde et ammoniums quaternaires sont les substances le plus souvent impliquées 55% des cas étaient des personnels de santé
<b>Carder 2019 [254]</b>	Royaume-Uni n=779	Diagnostic médical asthme	Revue individuelle des dossiers de patients atteints de pathologies respiratoires liées au travail pour	L'asthme est la maladie professionnelle la plus diagnostiquée. Blanchisseur est le métier le plus affecté par l'asthme. L'incidence d'asthme professionnel dus

			sélection population exposée aux PND	aux PND ne diminue pas au cours du temps
<b>Dumas 2019 [249]</b>	Etats-Unis n=61539	Asthme confirmé par le médecin	Questionnaire Matrice tâches emplois expositions	Pas d'associations chez des infirmières âgées (âge moyen > 55 ans)
<b>Weinmann 2019 [259]</b>	Allemagne n=365	Asthme actuel Asthme confirmé par le médecin	Questionnaire expositions + durée chez personnels de ménage et de soins	Exposition de + 12 mois aux désinfectants associés à asthme confirmé par le médecin
<b>Rosenman 2020 [260]</b>	Etats-Unis n=1199	Asthme lié au travail	Questionnaires	Pas d'amélioration de l'incidence d'asthme au travail dus aux produits de nettoyage entre 90s et 2000s
<b>Brooks 2020 [233]</b>	New Zealand n=425 cleaners n=281 ref group	Fonction ventilatoire (VEMS, CVF) Asthme actuel	Personnels de ménage	Personnel de ménage ont un risque accru d'asthme actuel et de diminution de la fonction ventilatoire
<b>Dumas 2021 [248]</b>	Etats-Unis n=17280	Asthme confirmé par le médecin	Questionnaire expositions aux désinfectants chimiques de haut niveau	Utilisation des désinfectants chimiques associée à une augmentation de l'incidence d'asthme
<b>Garrido 2022 [261]</b>	Canada n=230 personnel médical n=77 témoins	Asthme professionnel Symptômes d'asthme	Questionnaire métiers tâches et expositions	Associations de certaines tâches (nettoyage salle d'opération, désinfection instruments) avec des symptômes d'asthme
<b>De Troeyer 2022 [262]</b>	Belgique n=1586	Asthme actuel Asthme lié au travail	Questionnaire expositions détaillées	Association entre sprays pour rideaux/tapis et asthme lié au travail

Tableau 12 : Principaux articles sur les associations entre utilisation professionnelle d'irritants dont les PND et contrôle de l'asthme

Référence	Population	Définition asthme	Evaluation exposition	Résultats
<b>Le Moual 2014 [33]</b>	ECRHS 2 (Europe) n=7077	Contrôle de l'asthme en 3 classes avec exacerbation des symptômes et traitements dans les 12 derniers mois	MEE AsJEM	Associations significatives entre expositions professionnelles aux sensibilisants et produits de nettoyage et l'asthme non-contrôlé de l'adulte. Les associations étaient plus fortes pour des expositions longues.
<b>Braido 2016 [35]</b>	LIAISON (Europe) n=8111	Contrôle de l'asthme (ACT et ACQ) en 3 classes	Questionnaires sur expositions professionnelles aux allergènes et irritants	Proportion de sujets exposés aux irritants ou allergènes professionnels significativement supérieures chez les asthmes partiellement contrôlés ou non contrôlés par rapport aux asthmes contrôlés.
<b>Dumas 2017 [34]</b>	Etats-Unis n=4102	Contrôle de l'asthme en 3 classes (<16,16-19, >20)	Infirmières asthmatiques Matrice tâches emplois-expositions	Désinfectants associés au mauvais et très mauvais contrôle de l'asthme Formaldéhyde, glutaraldéhyde, javel, peroxyde d'hydrogène associés au mauvais contrôle de l'asthme
<b>Abrahamsen 2020 [36]</b>	Norvège n=326	Score ACT en 2 classes (<19)	Questionnaire sur expositions aux vapeurs/gaz/poussières/fumées	Mauvais contrôle de l'asthme était associé avec les expositions professionnelles aux vapeurs, gaz, poussières et fumées

### *Expositions professionnelles aux produits de nettoyage et pathologies professionnelles reconnues en France*

En France, certaines activités impliquant des PND sont reconnues comme pouvant déclencher des maladies d'origine professionnelles. Il est ainsi avéré que l'utilisation, la préparation d'ammoniums quaternaires mais aussi de glutaraldéhyde peuvent être à l'origine de lésions eczématiformes de mécanisme allergique (Tableau RG 65 de l'INRS <https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%2065>).

Au niveau respiratoire, il est reconnu que les travaux exposant à des émanations de glutaraldéhyde, les travaux de désinfection impliquant des ammoniums quaternaires ainsi que la fabrication et l'utilisation de détergents peuvent-être à l'origine d'asthmes et de rhinites d'origine professionnelle mais aussi d'entraîner des insuffisances respiratoires chroniques chez des sujets asthmatiques au préalable (tableau RG66 <https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%2066>).

La fabrication de détergents à base d'enzymes est également reconnue comme cause des affections cutanées et respiratoires professionnelles précédemment citées (Tableau RG 63 <https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%2063>). Des mesures d'encapsulation des enzymes utilisées dans les produits de nettoyage ont depuis été prises par les industriels pour limiter les niveaux d'expositions et le risque de sensibilisation allergique [263].

### 3. Objectifs de thèse

---

L'objectif général de la thèse est d'étudier les associations entre les expositions professionnelles aux irritants, notamment les solvants et les produits de nettoyage, et l'asthme et son contrôle, dans deux grandes cohortes françaises, Constances et NutriNet-Santé, avec trois objectifs spécifiques.

Le premier objectif était d'examiner les associations entre des expositions professionnelles à des solvants spécifiques et l'asthme au sein de la cohorte Constances, en estimant les expositions professionnelles à l'aide de deux méthodes : la déclaration des participants par questionnaire et une matrice emplois-expositions basée sur cette déclaration.

Le second objectif était d'étudier les associations entre les expositions professionnelles aux irritants, dont les PND et solvants, et l'asthme, au sein de la cohorte Constances, en évaluant les expositions par la matrice emplois-expositions spécifique à l'asthme OAsJEM [180].

Le troisième objectif portait sur l'étude des associations entre l'exposition professionnelle aux irritants, incluant les PND et les solvants, et l'asthme actuel et son contrôle. À cette fin, nous avons aussi utilisé la matrice emplois-expositions OAsJEM [180] dans la cohorte NutriNet-Santé.

Les principales hypothèses de ce travail sont que les expositions professionnelles aux irritants, dont les PND et solvants, augmentent le risque d'asthme et de mauvais contrôle de la maladie chez des sujets asthmatiques. Dans les objectifs 2 et 3, nous avons aussi évalué les associations entre expositions aux sensibilisants et l'asthme, pour lesquels une association est attendue car ceux-ci sont des asthmogènes reconnus.

## 4. Méthodes

---

### 4.1. Etude Constances et NutriNet santé

#### 4.1.1. La cohorte Constances

L'étude Constances est une cohorte basée sur la population générale française et coordonnée par l'Inserm UMS 11 (IP : Pr Marie Zins). Entre 2012 et fin 2021, plus de 220 000 participants âgés de 18 à 69 ans ont été inclus au travers de 22 centres de santé répartis dans 20 départements de France métropolitaine [264, 265]. Seuls les participants affiliés au régime général de l'assurance maladie française ont été inclus, ce qui représente plus de 85% de la population française et comprend tous les salariés/employés actifs, inactifs ou retraités, mais exclut les régimes spéciaux tels que les agriculteurs et les auto-entrepreneurs [264]. Les sujets éligibles ont été tirés au sort par sondage stratifié avec probabilités inégales, en sur-représentant les individus ayant une probabilité de non volontariat plus forte en fonction des variables usuelles : âge, sexe, Professions et Catégories Socio-professionnelles (PCS). Le tirage au sort a été effectué par la Caisse Nationale d'Assurance Vieillesse dans le Répertoire national inter-régimes des bénéficiaires de l'assurance maladie (RNIAM), apparié au Système National de Gestion des Carrières (SNGC). Une fois invités et recrutés, les participants ont dans un premier temps reçu deux questionnaires sur leur mode de vie et leur santé et sur leur historique professionnel à remplir à leur domicile. Puis, ils ont été invités à effectuer un examen de santé dans leur centre de santé d'inclusion et à remplir de nouveaux questionnaires notamment sur leurs expositions professionnelles ainsi qu'un questionnaire spécifique sur la santé pour les femmes. Dans le cadre de leur suivi, les participants ont ensuite été invités à remplir un auto-questionnaire chaque année, puis tous les 4 ans à effectuer un nouvel examen de santé dans leur centre d'inclusion où ils devaient en plus compléter un nouveau questionnaire spécifique [264]. En sus, ces informations peuvent être couplées avec les données médico-administratives recueillies annuellement dans le Système National des Données de Santé (SNDS) [265]. La cohorte Constances couvre un large éventail de conditions de santé et déterminants pouvant impacter la santé et met notamment l'accent sur les facteurs professionnels et environnementaux. Pour cette thèse, nous utiliserons les informations recueillies à l'inclusion sur la santé respiratoire et l'historique professionnel ainsi que les données de santé respiratoire

recueillies lors des suivis annuels et à 4 ans. Ces dernières étaient disponibles en 2022, uniquement pour les participants inclus avant 2018 et ayant pu effectuer leur visite de suivi à 4 ans.

#### 4.1.2. L'étude NutriNet-Santé

L'étude NutriNet-Santé est une web-cohorte française lancée en mai 2009 et coordonnée par l'équipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN, Inserm U1153 / Inra U1125 / Cnam / Université Paris 13, IP : Dr Mathilde Touvier) [266]. Son but principal est d'évaluer les relations entre la nutrition et les maladies chroniques et d'étudier le rôle de divers déterminants (sociologiques, économiques, culturels, biochimiques) sur l'alimentation. A ce jour plus de 171 000 participants adultes volontaires ayant accès à internet ont été inclus et sont suivis via le site web dédié à la cohorte (<http://www.etude-nutrinet-sante.fr>). A l'inclusion, 5 questionnaires sur l'activité physique, l'anthropométrie, le régime alimentaire actuel, le mode de vie et la santé ont été proposés aux « nutrinautes ». Pour être définitivement inclus, les participants doivent compléter intégralement l'ensemble des questionnaires d'inclusion. Dans le cadre du suivi, ce set de questionnaires doit de nouveau être complété tous les ans. Des questionnaires supplémentaires sont également proposés ponctuellement aux nutrinautes et des informations sur de nouvelles thématiques telles que la santé respiratoire, les expositions et calendriers professionnels, les modifications sur le mode de vie dues à la Covid, la santé mentale, ont ainsi pu être recueillies. Des participants ont aussi été sélectionnés pour obtenir des échantillons biologiques en centre de santé.

Des questionnaires de suivi 2016, 2017, 2018 et 2020 sur la santé respiratoire, ainsi qu'un questionnaire sur les carrières professionnelles en 2018 ont été soumis aux nutrinautes. Nous avons notamment utilisé les données issues du projet de recherche DEP-AsthmA sur les déterminants environnementaux et professionnels de l'asthme de l'adulte (IP : Pr. Christophe Paris) qui a permis le recueil de données sur les expositions professionnelles et domestiques en 2018.



Tableau 13 : Comparatif des données disponibles dans les cohortes Constances et NutriNet-Santé

	<b>Constances</b>	<b>NutriNet-Santé</b>
<b>Santé respiratoire</b>	Questionnaires standardisés* à l'inclusion et au suivi à 4 ans Variables disponibles : (i) Asthme vie ; (ii) asthme actuel ; (iii) Score de symptômes d'asthme	Questionnaires standardisés* en 2016, 2017, 2018 et 2020 Variables disponibles : (i) Asthme vie ; (ii) asthme actuel ; (iii) Score de symptômes d'asthme ; (iv) Contrôle de l'asthme
<b>Calendriers professionnels</b>	Carrières professionnelles entières renseignées à l'inclusion (2012-2021) et codées en PCS2003/NAF2008 Transcodage vers ISCO-88 en seconde intention (début 2022)	Carrières professionnelles entières renseignées en 2018 Codées en ISCO-88 pour les asthmatiques vie/symptomatiques et un groupe de témoins appariés sur âge et sexe
<b>Expositions professionnelles</b>	Questionnaire à l'inclusion sur les expositions professionnelles (solvants, fumées...) : réponses binaires et années d'exposition durant la carrière entière ; Questions spécifiques sur 5 solvants ainsi que 2 produits en contenant (peintures/vernis et encres/teintures)	Questionnaires sur les expositions actuelles et leur fréquence hebdomadaire (2018) Expositions professionnelles renseignées (n=52)
<b>Matrice emplois-expositions</b>	(i) MEE basée sur la déclaration des participants pour évaluer les expositions professionnelles aux solvants (développée dans le cadre de cette thèse) (ii) MEE OAsJEM	MEE OAsJEM
*Questionnaires similaires à celui utilisé dans l'ECRHS		

## 4.2. Evaluation de la santé respiratoire

Au sein de grandes études sur la population générale, la santé respiratoire est évaluée à l'aide de questionnaires standardisés. Les cohortes Constances et NutriNet-Santé ont ainsi utilisé un questionnaire similaire sur la santé respiratoire (Annexe 6 et Annexe 7), basé sur celui utilisé dans les cohortes ECRHS et EGEA [267, 268]. Ces questionnaires proposés à l'inclusion et au suivi nous ont permis d'étudier différentes définitions de l'asthme.

#### 4.2.1. Asthme

Le statut asthmatique vie a été défini, de la même manière dans les études Constances et NutriNet-Santé, par une réponse positive à au moins une des deux questions standardisées suivantes : « Avez-vous déjà eu des crises d'asthme ? », « Avez-vous déjà eu des crises d'étouffement au repos avec des sifflements dans la poitrine ? » (Annexe 6 et Annexe 7).

Parmi les sujets avec un asthme vie, le statut asthmatique « actuel » correspondait à des sujets ayant déclaré aussi avoir eu au cours des 12 derniers mois soit une crise d'asthme, soit des traitements, soit un des 5 symptômes d'asthme à savoir des sifflements dans la poitrine, un réveil avec une sensation de gêne respiratoire, une crise d'essoufflement après un effort intense, une crise d'essoufflement au repos, un réveil dû à une crise d'essoufflement (Annexe 6 et Annexe 7). Ces définitions sont similaires à celles utilisées dans la cohorte ECRHS [267].

Enfin l'âge de début d'asthme a été pris en compte pour créer une variable séparant les non-asthmatiques, les asthmatiques adultes (>16 ans) et les asthmes de l'enfant ( $\leq 16$  ans). Pour nos travaux, étudier séparément asthme de l'adulte et asthme de l'enfant était pertinent car les expositions sur le lieu de travail peuvent induire un asthme ou aggraver un asthme préexistant.

#### 4.2.2. Score de symptômes d'asthme

Le score de symptômes d'asthme, décrit par Pekkanen et al. [78, 79], a été calculé dans nos populations d'intérêt pour chaque participant. Il prend des valeurs allant de 0 à 5 selon le nombre de réponses positives aux 5 questions sur la présence des symptômes suivants au cours des 12 derniers mois : sifflements dans la poitrine accompagnés d'un essoufflement, un réveil avec une sensation de gêne respiratoire, une crise d'essoufflement après un effort intense, une crise d'essoufflement au repos, un réveil dû à une crise d'essoufflement (Annexe 6).

#### 4.2.3. Contrôle de l'asthme

Le contrôle de l'asthme est évalué parmi les participants ayant un asthme actuel à l'aide des questions de l'Asthma Control Test (ACT) [80]. Ce test repose sur 5 questions à 5 propositions standardisées au sujet de la fréquence de symptômes respiratoires (journaliers ou nocturnes), l'utilisation de l'inhalateur de secours et la perception subjective de la maladie sur la vie quotidienne, et ce au cours des 4 dernières semaines (Annexe 8). Le score final va ainsi de 5 à

25 et indique respectivement un asthme non-contrôlé ou un asthme parfaitement contrôlé. Les questions de l'ACT étaient uniquement disponibles dans l'étude NutriNet-Santé.

### **4.3. Evaluation des expositions professionnelles**

#### **4.3.1. Questionnaires**

##### *Solvants dans la cohorte Constances*

Dans la cohorte Constances, nous avons dans un premier temps directement utilisé le questionnaire expositions professionnelles posé à l'inclusion. Celui-ci a recueilli des informations sur les expositions professionnelles chimiques, physiques, biologiques, durant l'ensemble de la carrière professionnelle. Nous nous sommes focalisés sur les expositions chimiques et plus particulièrement les expositions aux solvants ou produits en contenant. Dans le questionnaire Constances sur les expositions professionnelles, nous avons ainsi retenu les expositions à 5 solvants spécifiques à savoir l'essence, le trichloréthylène, le white spirit, le diluant cellulosique et le formaldéhyde. Les 4 premiers cités ont déjà fait l'objet de travaux récents concernant leurs associations avec la santé cognitive [269]. Nous nous sommes également intéressés aux déclarations d'expositions aux peintures/vernis et encres/teintures des participants, ces produits étant connus pour contenir de nombreux solvants.

Les produits chimiques qui ont été sélectionnés dans l'étude Constances appartiennent à différentes familles de solvants et leurs usages sont décrits dans le tableau ci-après (Tableau 14) ainsi que dans l'annexe 2. Ces produits chimiques ont été sélectionnés dans le questionnaire expositions professionnelles de la cohorte Constances car ils ont été considérés par des experts de l'environnement professionnel comme étant fréquemment utilisés et comme pouvant induire des cancers, des maladies respiratoires ou neurodégénératives [264]. En première intention, ces expositions semblaient particulièrement pertinentes dans le cadre d'études sur les cancers. De par leurs propriétés volatiles et leurs capacités à atteindre l'arbre respiratoire, ces expositions sont à prendre en compte dans le cadre de la santé respiratoire.

Tableau 14 : Descriptif des solvants du questionnaire expositions professionnelles de la cohorte Constances

<b>Solvants</b>	<b>Composants chimiques principaux</b>	<b>Usages</b>
<b>Essence</b>	Solvants pétroliers (essences A, B, C, E, F, G ou H) : mélanges complexes d'hydrocarbures paraffiniques, alicycliques et benzéniques	Dissoudre graisses, cires ou résines Composants de peintures, vernis, colles, adhésifs, produits d'entretien, d'imprimerie ou de parfumerie
<b>Trichloréthylène</b>	Hydrocarbure halogéné	Dégraissage des métaux et textiles, nettoyage à sec des vêtements, taxidermie Constituant des peintures, vernis, encres, décapants mais aussi pesticides et cosmétiques
<b>White spirit</b>	Solvants pétroliers, Hydrocarbures paraffiniques et cyclo paraffiniques, Hydrocarbures aromatiques	Diluants pour les peintures et encres, agents de nettoyage à sec, dégraissants en métallurgie, solvants dans l'industrie textile
<b>Diluant cellulosique</b>	Hydrocarbures aromatiques (toluène ou xylènes) et acétone	Constituant des peintures cellulosiques Agent nettoyant ou dégraissant
<b>Formaldéhyde</b>	Composé organique	Utilisé dans les industries de la chimie, la raffinerie du pétrole, la métallurgie, le textile, pour la fabrication de résines, en tant qu'adhésif/liant, production de plastiques et peintures, fixateur des tissus, biocide en milieu hospitalier. Utilisé en taxidermie pour fixer les tissus animaux.
<b>Peintures/Vernis</b>	Solvants (jusqu'à 50% de la composition) dont : cétones, hydrocarbures aromatiques (xylène, toluène), éthers de glycol ou esters, solvants pétroliers (white spirit ou essences spéciales), alcools	
<b>Encres/Teintures</b>	Alcools, éthers de glycols, solvants pétroliers, cétones	

### *Questionnaire expositions professionnelles dans la cohorte NutriNet-Santé*

La cohorte NutriNet-Santé a proposé en 2018 un questionnaire sur les expositions professionnelles au sein du métier exercé en 2018. Les participants pouvaient renseigner leurs expositions à 52 agents ainsi que la proportion de temps de travail durant laquelle ils étaient exposés. Ces questionnaires n'ont pas été utilisés dans nos analyses sur la cohorte NutriNet-Santé car nous avons privilégié une évaluation de l'exposition basée sur une matrice emplois-expositions pour limiter les potentiels biais de classement différentiels.

### 4.3.2. MEE Constances solvants

Nous avons construit, à partir des déclarations des participants de la cohorte Constances sur leurs expositions professionnelles, une MEE sur les expositions aux solvants [270]. Cette MEE attribue pour tous les codes métiers sous la norme française PCS 2003 des expositions aux agents suivants : l'essence, le trichloréthylène, le white spirit, le diluant cellulosique, le formaldéhyde, les encres/teintures et les peintures/vernis. Plus de détails sur la construction de cette MEE Constances solvants seront donnés dans la partie résultats (5.1.1.).

### 4.3.3. MEE OAsJEM

En plus des données expositions professionnelles déclarées, les participants des deux cohortes ont été invités à renseigner l'ensemble de leur historique professionnel. Dans la cohorte NutriNet-Santé, une experte en codage des métiers a attribué pour chaque métier exercé par les 8202 participants sélectionnés (1393 asthmatiques vie, 2708 symptomatiques et 4101 témoins sans asthme ni symptômes appariés sur l'âge et le sexe ; cf. description dans la partie résultats ; Figure 7) des codes à 4 chiffres suivant la classification internationale standardisée des professions de 1988 du Bureau International du Travail (ISCO-88). Dans l'étude Constances, les métiers ont été codés en première intention avec la nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles de 2003 (PCS-2003) ainsi que la nomenclature d'activités françaises (Naf5). Puis une équipe d'experts pluridisciplinaires français a réalisé les transcodages des codes ISCO-88 vers les codes PCS 2003 et a terminé ce travail au début de l'année 2022 comme décrit dans la partie résultats.

Nous avons ainsi pu appliquer la MEE spécifique de l'asthme (Occupational Asthma-specific Job-Exposure Matrix (OAsJEM) (<http://oasjem.vjf.inserm.fr/>) aux populations d'étude des deux cohortes [180]. Celle-ci a permis d'évaluer les expositions professionnelles à des asthmogènes. Elle a été construite par des experts internationaux. Cette MEE attribue à tous les métiers codés sous la norme ISCO-88 des expositions à 30 agents professionnels répartis dans les 3 grands groupes d'expositions suivants (Annexe 9) : irritants, sensibilisants de haut poids moléculaire (HMW) et sensibilisants de bas poids moléculaire (LMW). Ces expositions ont été quantifiées selon 3 niveaux : haute (haute probabilité d'exposition modérée à élevée), moyenne (probabilité faible à modérée d'exposition d'intensité faible) et non-exposés (exposition peu probable ou faible probabilité d'exposition de faible intensité). Des analyses de sensibilité ont

été menées sur l'exposition aux irritants en excluant tous les agents pouvant avoir des effets mixtes et classés à la fois comme irritants et sensibilisants LMW (Désinfectants chimiques de haut niveau, amines aliphatiques, isocyanates, acrylates, résines époxy, persulfates/henné, bois, métaux, fluides de coupes de métaux).

#### 4.3.4. Expositions vie, et actuelles ou dans les 5 dernières années

Ces différentes méthodes nous ont permis d'évaluer l'exposition professionnelle selon 3 différentes temporalités : (i) les expositions vie qui distinguaient les participants exposés au cours de leur vie professionnelle de ceux jamais exposés ; (ii) les expositions actuelles correspondaient aux sujets exposés au moment de l'étude (année d'inclusion pour Constances, année 2018 pour Nutrinet-Santé) ou dans les deux années précédentes vs. les sujets jamais exposés. Les sujets ayant été exposés plus de 2 années auparavant étaient classés dans une catégorie « expositions anciennes » et exclus des analyses ; (iii) les expositions dans les 5 dernières années correspondaient pour leur part à des expositions chez des sujets avec un emploi exposé dans les 5 années précédant l'inclusion vs les sujets jamais exposés.

Une temporalité d'exposition à 10 ans a été étudiée mais les résultats obtenus avec ces variables n'ont pas été présentés car ils étaient proches de ceux obtenus avec les expositions vie.

#### **4.4. Analyses statistiques**

Les associations entre les expositions professionnelles et l'asthme vie ou actuel ont été estimées avec des régressions logistiques. Pour les associations entre les expositions professionnelles et le score des symptômes de l'asthme, nous avons utilisé des régressions binomiales négatives. Ces dernières permettaient de calculer des rapports de scores moyens ou 'mean score ratios', et de mieux prendre en compte les phénomènes de surdispersion que des modèles de Poisson [78, 271]. Les analyses longitudinales sur l'incidence de symptômes d'asthme chez des sujets asymptomatiques et l'évolution du score de symptômes d'asthme chez des sujets déjà symptomatiques ont consisté respectivement en des régressions logistiques et des régressions logistiques multinomiales. Ces dernières permettaient d'évaluer les associations entre expositions professionnelles et une augmentation ou une diminution du score par rapport à un score stable. Les associations entre les expositions professionnelles et l'asthme actuel prenant en compte l'âge de sa survenue (asthme actuel de l'enfance et asthme actuel de l'adulte vs groupe de référence (ni asthme ni symptômes)), et les associations entre les expositions professionnelles et le contrôle de l'asthme (asthme contrôlé [score ACT  $\geq$  20] et asthme non contrôlé [score ACT  $<$  20] vs groupe de référence) ont été évaluées par des régressions logistiques multinomiales. Toutes les analyses ont été ajustées sur l'âge, le statut tabagique (non-fumeur, ancien fumeur ou fumeur actuel), l'IMC en 3 catégories ( $<$ 25, 25-29,9,  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>). Des analyses stratifiées sur le sexe ont systématiquement été conduites et des tests d'interaction entre exposition et sexe ont été réalisés.

Pour nos analyses principales, nous avons utilisé les expositions professionnelles estimées à l'aide des questionnaires Constances (Objectif 1) et des MEE Constances solvants (Objectif 1) et OAsJEM (Objectifs 2 et 3). Pour une exposition spécifique donnée, nous avons comparé les participants exposés à la catégorie de référence 'exposé à aucun agent', en excluant des analyses les participants exposés à d'autres agents que celui étudié. La taille de l'échantillon pour chaque analyse différait selon la méthode d'évaluation de l'exposition (questionnaire ou MEE) et la disponibilité des variables respiratoires (asthme actuel ou score symptômes d'asthme). Nous avons utilisé SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, Caroline du Nord, États-Unis) pour toutes nos analyses.

## 5. Résultats

---

### 5.1. Expositions professionnelles aux solvants et asthme dans la cohorte Constances

*Les résultats de cette partie ont fait l'objet d'une présentation orale au congrès de l'ERS 2019 et correspond à un article publié dans la revue International Journal of Environmental Research and Public Health.*

G Sit N Letellier, Y Iwatsubo, M Goldberg, B Leynaert, R Nadif, C Ribet, N Roche, Y Roquelaure, R Varraso, M Zins, A Descatha, N Le Moual and O Dumas. Occupational Exposures to Organic Solvents and Asthma Symptoms in the Constances Cohort. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 9258

Pour ce premier objectif, nous avons étudié dans un cadre transversal les associations entre expositions professionnelles vie aux solvants et l'asthme vie, l'asthme actuel ainsi que le score de symptômes d'asthme. Deux méthodes ont été utilisées pour évaluer les expositions aux solvants : la déclaration des participants aux questionnaires de la cohorte Constances ainsi qu'une MEE construite à partir des métiers et des réponses à ce questionnaire.

#### 5.1.1. Construction de la MEE à partir des déclarations

Pour construire la matrice emplois-expositions spécifiques aux solvants dans la cohorte Constances, j'ai croisé les données d'expositions actuelles avec les métiers exercés au moment des réponses aux questionnaires par les participants. L'axe « exposition » de la MEE comprenait 8 nuisances sélectionnées à partir des questionnaires Constances (essence, trichloréthylène, white spirit, diluant cellulosique, formaldéhyde, peintures/vernis, encres/teintures et au moins un solvant) et l'axe « emplois » comprenait 640 codes d'emploi sous la nomenclature PCS 2003 (486 codes à 4 chiffres et 154 codes à 3 chiffres).

Les méthodes utilisées pour développer cette MEE étaient proches de celles utilisées dans de précédents travaux portant sur une matrice emplois-tâches expositions sur les expositions aux produits de nettoyage, et sur une MEE sur les expositions à des poussières, gaz et vapeurs chimiques [164, 272]. J'ai utilisé les données complètes sur l'historique des emplois pour 131 057 participants qui étaient disponibles début 2020. Parmi eux, 106 734 travaillaient au moment de l'inclusion ou au cours des deux années précédentes. Parmi ces travailleurs actuels, nous avons sélectionné ceux qui avaient des données disponibles sur les expositions



professionnelles aux solvants et des codes d'emploi PCS-2003 ('Profession et Catégories Socio-professionnelles') à 3-4 chiffres (n=89 134).

Notre MEE a deux axes : un "axe emploi" avec tous les codes emploi existants de la classification française PCS-2003 disponibles dans Constances et un "axe exposition" avec 8 expositions (les 7 citées ci-dessus ainsi qu'une catégorie au moins un solvant correspondant à une exposition à au moins une des 8 expositions précédentes). Des MEE distinctes ont été construites pour les femmes et les hommes.

Parmi tous les emplois actuels des 89 134 participants, nous avons d'abord sélectionné tous les codes emplois complets à 4 caractères ayant 5 participants ou plus. Les codes emplois avec moins de 5 participants ont été regroupés avec un ou plusieurs codes emplois similaires à 3 caractères pour atteindre au moins 5 participants. Si, après regroupement, le nombre total de participants pour un code d'emploi à 3 caractères restait inférieur à 5, nous avons alors exclu tous les codes d'emploi à 4 chiffres concernés de notre MEE.

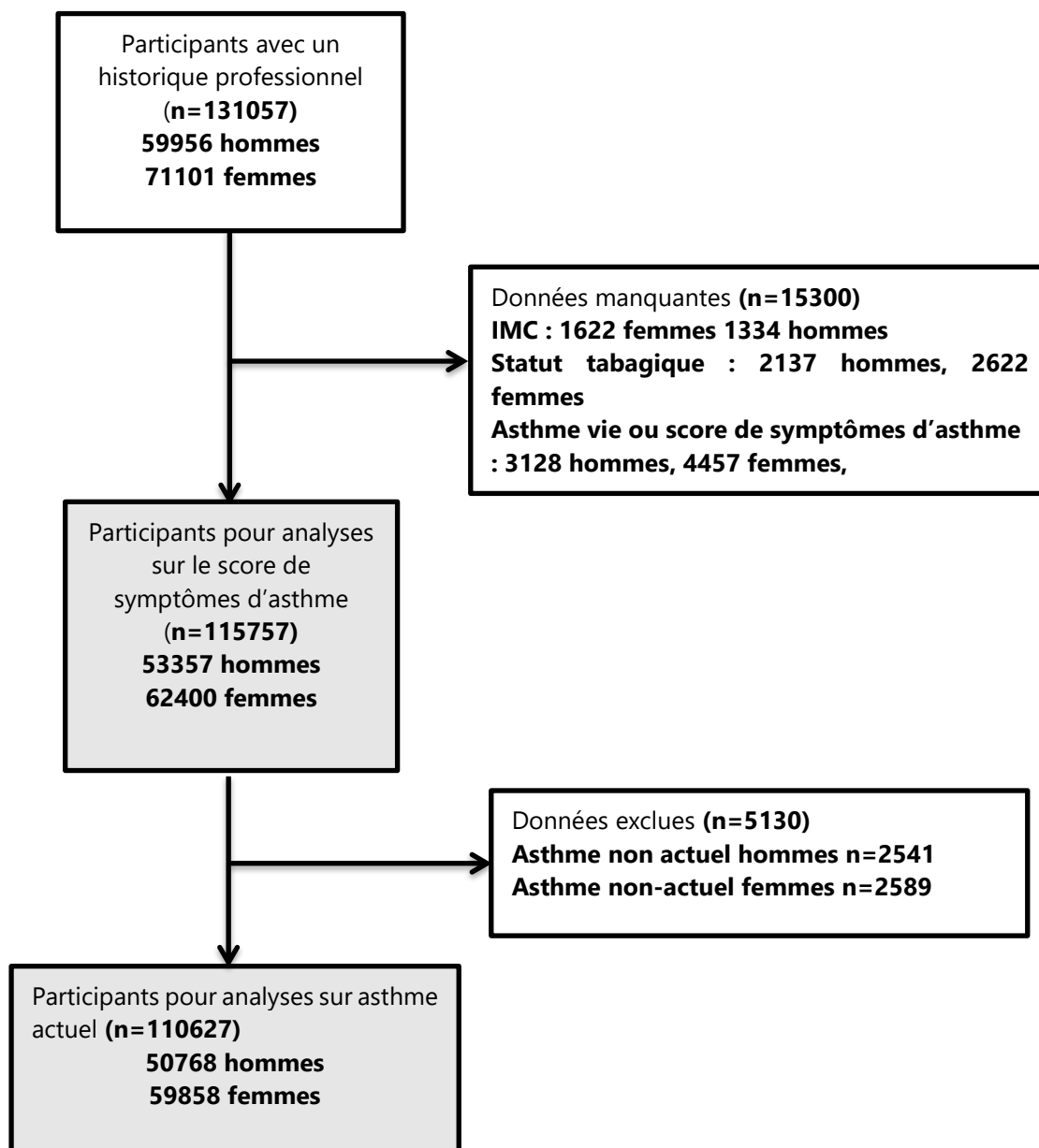
En ce qui concerne les expositions, nous avons utilisé les expositions actuelles auto-déclarées qui correspondent à une exposition au cours des deux dernières années. Nous avons choisi d'utiliser les expositions actuelles parce que nous pouvions les relier aux emplois actuels et qu'elles étaient moins sujettes au biais de mémoire que les expositions passées. Pour chaque emploi, nous avons évalué le pourcentage de participants qui ont déclaré avoir été exposés à chaque solvant, comme précédemment réalisé dans la littérature [164, 272]. En fonction de ces pourcentages, nous avons classé pour un solvant donné chaque emploi en 4 catégories : aucune exposition (pourcentage inférieur à 5%), faible probabilité d'exposition (pourcentage compris entre 5% et 9,9%), probabilité modérée d'exposition (pourcentage de 10% à 19,9%), forte probabilité d'exposition (pourcentage supérieur ou égal à 20%).

Pour toutes les analyses avec la MEE, les participants exposés à "d'autres solvants" ont été exclus, car nous avons considéré que cette exposition était trop large pour obtenir des estimations valides avec le MEE. Ainsi, l'exposition à au moins un solvant correspondait aux participants exposés à l'essence, au trichloréthylène, au white spirit, au diluant cellulosique, au formaldéhyde, aux peintures/vernis ou aux encres/teintes. La catégorie de référence correspondait aux participants n'ayant jamais été exposés à aucun solvant. Un extrait de la MEE chez les hommes est disponible en Annexe 10.

Ensuite, nous avons appliqué la MEE à l'emploi actuel pour évaluer les expositions actuelles, et à l'historique complet des emplois pour évaluer les expositions vie. Pour cette dernière, si un participant avait plusieurs emplois considérés comme exposés à un solvant donné au cours de la vie, le niveau d'exposition le plus élevé a été retenu. Nous avons également utilisé la MEE pour construire une classification binaire distinguant les participants « exposés au cours de leur vie » (combinant une probabilité d'exposition faible, modérée et élevée) et les participants "jamais exposés". Les analyses sur des expositions à des solvants spécifiques ont été réalisées en utilisant cette classification binaire.

## 5.1.2. Description population d'étude

Figure 3 : Flowchart illustrant la sélection de notre échantillon d'étude



Au moment de l'extraction des données début 2020, nous disposions des données de 202 045 sujets inclus dans la cohorte Constances depuis 2012. Les calendriers professionnels de 131 057 sujets ayant travaillé étaient codés à ce moment-là. Les données complètes pour nos analyses étaient disponibles pour 115 757 adultes (Figure 3). Les participants avec des données manquantes sur le tabagisme et l'IMC étaient semblables aux participants inclus ; les participants pour lesquels il manquait des données sur l'asthme étaient légèrement plus âgés, plus souvent fumeurs, en surpoids et exposés à des solvants (Annexe 11).

Les femmes représentaient 54% de l'échantillon et l'âge moyen était de 47 ans ; 13,6% des participants ont déclaré avoir déjà souffert d'asthme et 9,6% avaient un asthme actuel. Pour le score de symptômes d'asthme, 12,7% des femmes et 11,4% des hommes avaient un score  $\geq 2$  (Tableau 15). Les hommes ont déclaré être exposés à au moins un solvant plus fréquemment que les femmes (25,1% contre 11,7%). Les peintures/vernis et le formaldéhyde étaient les expositions les plus fréquemment rapportées par les hommes et les femmes, respectivement. Parmi les participants ayant déjà été exposés à des solvants, 31% reportaient également être exposés à des fumées de soudage ou à des poussières métalliques.

### 5.1.3. Méthodes statistiques

Les associations entre expositions professionnelles aux solvants et asthme vie/actuel ont été estimées à l'aide de régressions logistiques. Les associations entre expositions professionnelles aux solvants le score de symptômes ont été estimées à l'aide de régressions logistiques binomiales négatives.

Toutes les analyses étaient stratifiées sur le sexe et ajustées sur l'âge, l'IMC et le statut tabagique.

Tableau 15 : Description de la population d'étude

	<b>Hommes</b> <b>n = 53,357</b>	<b>Femmes</b> <b>n = 62,400</b>
<b>Age, moyenne (Ecart type)</b>	47.6 (12.9)	46.8 (12.9)
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>		
<25	49,0	64,9
25–29.9	38,7	23,5
≥30	12,3	11,6
<b>Statut tabagique</b>		
Non-fumeur	41,3	50,9
Fumeur actuel	20,1	17,8
Ancien fumeur	38,7	31,3
<b>Niveau d'études</b>		
< Bac	27.1	20.2
Bac	15.7	16.7
Bac +2-3	22.5	30.6
Bac +4-5	34.5	32.2
Autres	0.2	0.3
<b>Exposition aux solvants (déclarations)</b>		
Au moins un solvant *	25,1	11,7
Essence	8,6	1,3
Trichloréthylène	8,2	1,4
White spirit	8,7	1,7
Diluant cellulosique	4,5	0,6
Formaldéhyde	2,1	2,5
Autres solvants	11,1	6,8
Peintures/Vernis	9,1	2,4
Encres/Teintures	2,5	1,5
<b>Exposition aux solvants (MEE)</b>		
Au moins un solvant §	57,8	22,3
Essence	38,2	4,6
Trichloréthylène	21,5	2,7
White spirit	37,4	6,0
Diluant cellulosique	24,5	1,8
Formaldéhyde	8,9	8,1
Autres solvants	45,9	8,3
Peintures/Vernis	11,4	7,6
<b>Asthme vie</b>	13,6	13,6
<b>Asthme actuel</b>	9,2	9,9
<b>Score de symptômes d'asthme</b>		
0	70,5	66,9
1	18,1	20,4
≥2	11,4	12,7
Moyenne (Sd)	0,5 (0,9)	0,5 (1.0)

Résultats présentés en pourcentages, sauf indication contraire. IMC - indice de masse corporelle ; MEE - matrice emploi-exposition. \* Exposition à au moins un solvant (déclaration) : essence, trichloréthylène, white spirit, diluant cellulosique, formaldéhyde, autres solvants, peintures/verniss ou encres/teintures, § Exposition à au moins un solvant (MEE) : essence, trichloréthylène, white spirit, diluant cellulosique, formaldéhyde, peintures/verniss ou encres/teintures.

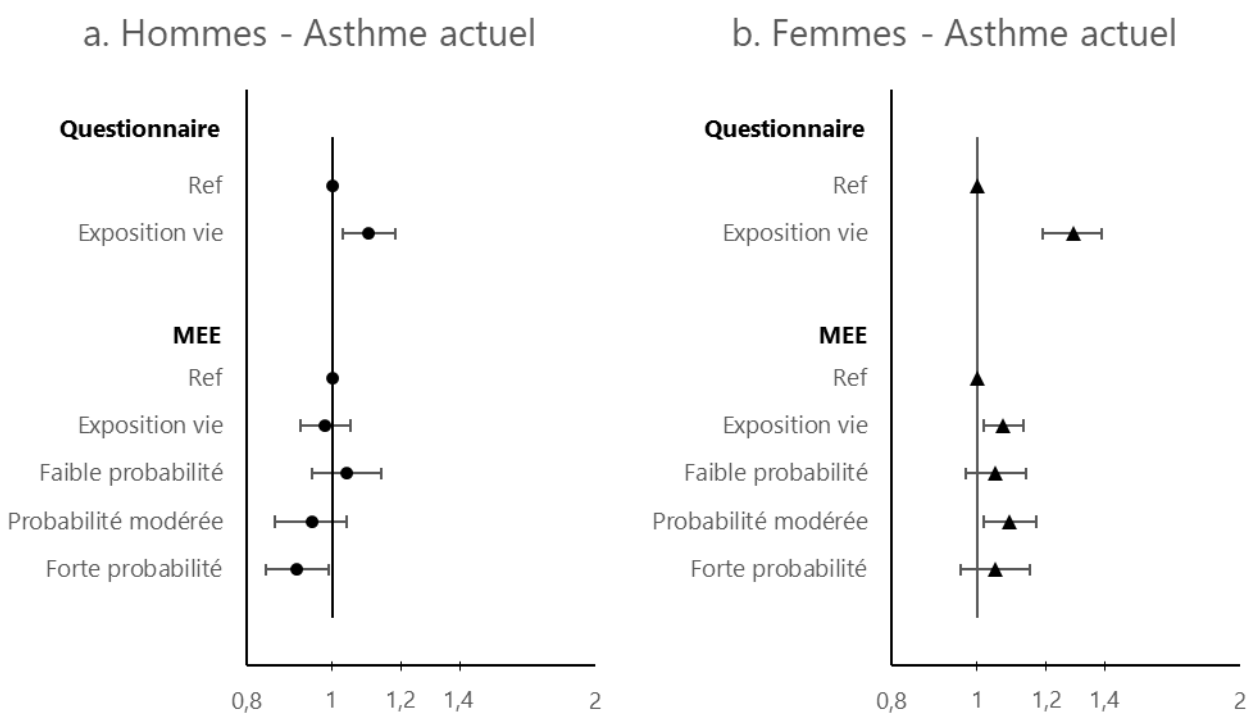
### 5.1.4. Solvants et asthme actuel

Nos analyses sur les associations entre expositions professionnelles aux solvants et asthme actuel ont été faites en deux parties avec d'abord des estimations des expositions par questionnaire, puis en utilisant la MEE construite à partir de ces déclarations des sujets.

#### *Expositions évaluées par questionnaire et l'asthme actuel*

Dans un premier temps, en estimant l'exposition professionnelle par questionnaire, nous avons observé une association positive et significative entre l'exposition au cours de la vie à au moins un solvant et l'asthme actuel (OR ajusté 1,10, IC 95 % 1,03-1,18 chez les hommes ; 1,29, 1,19-1,39 chez les femmes, Figure 4 a,b).

Figure 4 : Association entre expositions vie à au moins un solvant estimées par questionnaire ou MEE et asthme actuel



En ce qui concerne les expositions spécifiques, la plupart des solvants étudiés étaient positivement associés à l'asthme actuel chez les femmes et les hommes (Tableau 16), à l'exception du diluant cellulosique et du formaldéhyde, qui n'étaient pas associés à l'asthme actuel chez les hommes. Les associations étaient plus fortes lorsque le nombre de solvants spécifiques déclarés était plus élevé, tant chez les femmes que chez les hommes. Les associations étaient également plus fortes chez les femmes que chez les hommes, avec une interaction significative pour les expositions à au moins un solvant, à l'essence, au

trichloréthylène, au white spirit et aux peintures. En excluant les participants exposés aux fumées de soudage et aux poussières métalliques, les associations entre l'exposition aux solvants au cours de la vie et l'asthme actuel étaient similaires (Annexe 12).

Dans nos analyses sur les expositions actuelles à au moins un solvant et l'asthme actuel (Annexe 13), nous avons observé des associations faibles mais significatives uniquement chez les femmes. Les résultats ne suggéraient pas d'effet des expositions actuelles sur l'asthme actuel chez les hommes.

En prenant en compte l'âge de début d'asthme chez les participants avec un asthme actuel (Annexe 14), nous avons observé une association significative entre l'exposition vie aux solvants et l'asthme actuel débuté à l'âge adulte chez les hommes et les femmes. Pour l'asthme actuel ayant débuté dans l'enfance, une association significative a été observée uniquement chez les femmes, avec toutefois un OR plus faible que pour l'asthme actuel ayant débuté à l'âge adulte.

Tableau 16 : Association entre exposition professionnelle vie évaluée par questionnaire et asthme actuel ou score de symptômes d'asthme.

	Asthme actuel					Score de symptômes d'asthme				
	Hommes (n = 46,786)		Femmes (n = 54,157)			Hommes (n = 49,206)		Femmes (n = 56,483)		
	n	Odds Ratio (95% IC)	n	Odds Ratio (95% IC)	p inter	n	Mean Score Ratio (95% IC)	n	Mean Score (95% IC)	Ratio p Inter
Non-exposés (réf.)	34,040	1	47,196	1		35,816	1	49,216	1	
Au moins un solvant*	12,746	<b>1,10 [1,03–1,18]</b>	6961	<b>1,29 [1,19–1,39]</b>	0,001	13,390	<b>1,34 [1,30–1,40]</b>	7267	<b>1,36 [1,31–1,42]</b>	0,75
1 solvant	5547	1,03 [0,93–1,13]	4567	<b>1,27 [1,15–1,39]</b>		5850	<b>1,22 [1,16–1,29]</b>	4770	<b>1,29 [1,23–1,36]</b>	0,28
2 solvants	3039	1,07 [0,95–1,22]	1530	<b>1,25 [1,07–1,47]</b>	0,003	3190	<b>1,32 [1,23–1,41]</b>	1596	<b>1,41 [1,30–1,53]</b>	
3 ou plus solvants	4160	<b>1,24 [1,11–1,38]</b>	864	<b>1,46 [1,20–1,78]</b>		4350	<b>1,52 [1,44–1,61]</b>	901	<b>1,62 [1,46–1,80]</b>	
<i>p-trend</i>		0,0002		<0,0001			<0,0001		<0,0001	
Essence	4367	<b>1,14 [1,02–1,27]</b>	782	<b>1,41 [1,15–1,74]</b>	0,02	4563	<b>1,45 [1,37–1,53]</b>	803	<b>1,60 [1,43–1,78]</b>	0,16
Trichloréthylène	4164	<b>1,17 [1,04–1,32]</b>	831	<b>1,47 [1,20–1,81]</b>	0,01	4359	<b>1,40 [1,32–1,48]</b>	864	<b>1,57 [1,41–1,75]</b>	0,05
White spirit	4453	<b>1,17 [1,05–1,30]</b>	1002	<b>1,51 [1,26–1,81]</b>	0,01	4650	<b>1,53 [1,45–1,61]</b>	1045	<b>1,70 [1,55–1,87]</b>	0,10
Diluant cellulosique	2286	1,07 [0,92–1,24]	326	1,30 [0,93–1,82]	0,16	2376	<b>1,49 [1,38–1,60]</b>	342	<b>1,71 [1,45–2,01]</b>	0,17
Formaldéhyde	1023	1,21 [0,92–1,48]	1513	<b>1,31 [1,12–1,54]</b>	0,50	1095	<b>1,44 [1,29–1,61]</b>	1580	<b>1,23 [1,13–1,35]</b>	0,04
Autres solvants	5614	<b>1,17 [1,07–1,29]</b>	4033	<b>1,17 [1,06–1,30]</b>	0,98	5926	<b>1,33 [1,27–1,40]</b>	4219	<b>1,28 [1,21–1,35]</b>	0,25
Peintures/Vernis	4631	<b>1,23 [1,11–1,36]</b>	1422	<b>1,49 [1,28–1,73]</b>	0,02	4856	<b>1,48 [1,40–1,56]</b>	1486	<b>1,63 [1,50–1,76]</b>	0,11
Encre/Teintures	1236	<b>1,22 [1,01–1,46]</b>	2334	<b>1,34 [1,10–1,63]</b>	0,34	1336	<b>1,58 [1,43–1,74]</b>	960	<b>1,51 [1,37–1,68]</b>	0,49

IC—Intervalles de Confiance ; p inter—p interaction entre sexe et exposition, Régressions logistiques ou régressions binomiales négatives ajustées sur âge, IMC et statut tabagique. Expositions professionnelles déclarées manquantes pour l'asthme actuel : 3982 hommes et 5701 femmes. Expositions professionnelles déclarées manquantes pour le score de symptômes d'asthme : 4151 hommes et 5917 femmes. \*Expositions à au moins un solvant : essence, trichloroéthylène, white spirit, diluant cellulosique formaldéhyde, autres solvants, peintures/verniss, ou encres/teintures.



### *Exposition évaluée par la MEE solvants et l'asthme actuel*

Dans un second temps nous avons employé la MEE solvants construite à partir des déclarations des sujets dans Constances. Nous n'observons aucune association entre les expositions vie aux solvants et l'asthme actuel chez les hommes (OR 0,98, 95%IC 0,91-1,05, Figure 4a), alors que les associations entre les expositions vie à au moins un solvant et l'asthme actuel étaient significatives chez les femmes (OR 1,12, 95%IC 1,05-1,20, Figure 4b). En utilisant la MEE en 4 catégories, il n'y avait pas de tendance observée pour les plus fortes probabilités d'exposition (Figure 4 a,b). En examinant des solvants spécifiques, nous n'observons pas d'association significative chez les hommes excepté une association négative pour l'essence (Tableau 17), alors que les expositions vie à l'essence, au diluant cellulosique, aux peintures et encres étaient significativement associées à l'asthme actuel chez les femmes. Les Odds Ratio étaient similaires peu importe le nombre d'expositions aux solvants considéré sans aucune tendance significative chez les hommes ( $p$  de tendance = 0.14), alors qu'une tendance significative étaient observée chez les femmes ( $p$  de tendance = 0.001, Tableau 17).

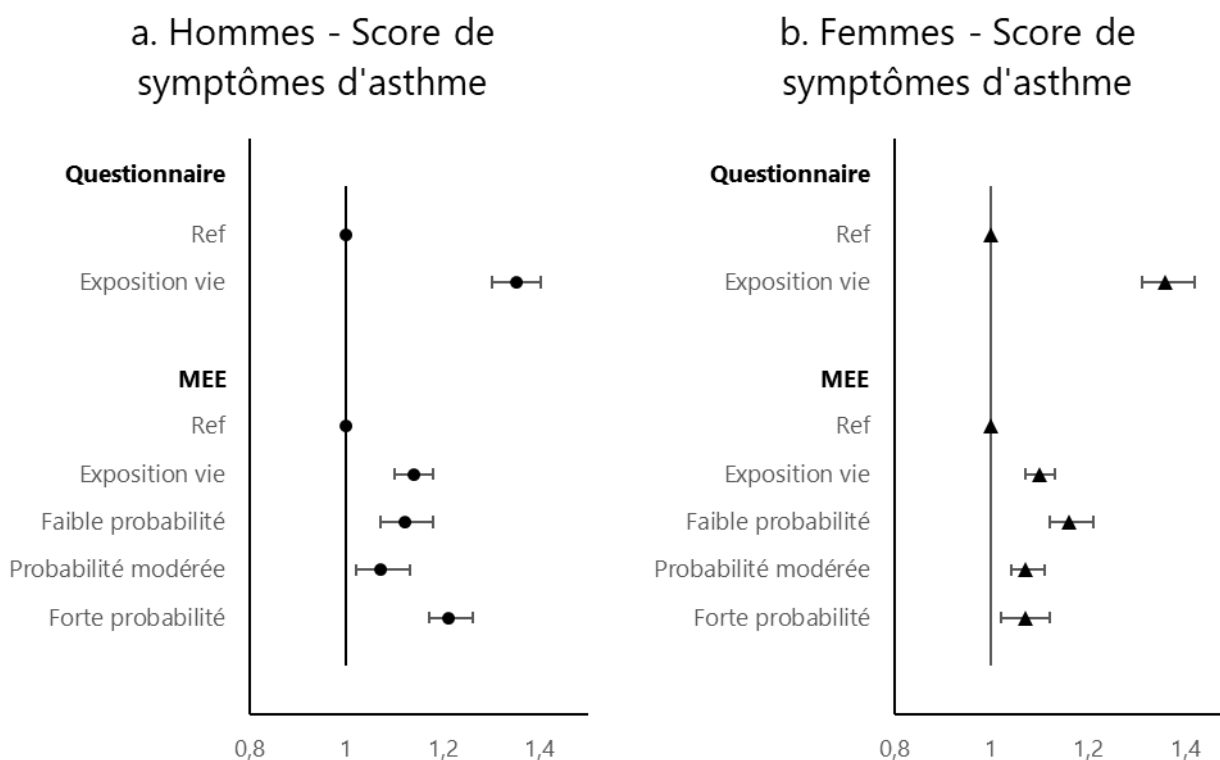
Les analyses différenciant les asthmes actuels ayant débuté à l'âge adulte ou durant l'enfance ont conduit à des observations similaires. Il n'y avait aucune association significative avec l'asthme de l'enfant ou l'asthme de l'adulte chez les hommes (Tableau 17). A l'inverse des associations significatives étaient observées pour les femmes que ce soit pour l'asthme de l'enfant et l'asthme de l'adulte.

### 5.1.5. Solvants et score de symptômes d'asthme

Comme précédemment pour l'asthme actuel, nos analyses sur les associations entre les expositions aux solvants et le score de symptômes d'asthme ont été effectuées d'abord en évaluant l'expositions par questionnaire, puis avec la MEE Constances solvants.

Les sujets ayant été exposés aux solvants au cours durant leur vie avaient un score de symptômes d'asthme moyen significativement plus élevé que celui des sujets non-exposés et ce chez les hommes comme chez les femmes, quelle que soit la méthode d'évaluation de l'exposition (Figure 5 c,d). Dans les analyses utilisant le MEE avec quatre niveaux d'exposition, nous avons observé des associations significatives pour toutes les probabilités d'exposition, mais sans observer des associations significatives plus fortes avec les probabilités d'exposition les plus élevées.

Figure 5 : Association entre expositions vie à au moins un solvant estimées par questionnaire ou MEE et asthme actuel ou score de symptômes d'asthme



Pour les expositions à des solvants spécifiques, nous avons observé des associations significatives quel que soit la méthode d'évaluation, bien que la force des associations ait été moins prononcée avec la MEE. Les femmes et les hommes ayant déclaré avoir été exposés au cours de leur vie à au moins un solvant avaient un score de symptômes d'asthme plus élevé que ceux jamais exposés, avec des ratios de scores moyens ajustés (MSR) allant de 1,23 à 1,71

chez les femmes et de 1,33 à 1,58 chez les hommes (Tableau 16). Pour la plupart des solvants, à l'exception du formaldéhyde, les associations étaient légèrement plus élevées chez les femmes que chez les hommes, mais les interactions n'étaient généralement pas significatives. Avec la MEE, nous avons également observé que les expositions à tous les solvants étudiés, à l'exception du formaldéhyde chez les femmes (MSR 0,94, 95%CI 0,89-0,99) étaient associées à des scores de symptômes d'asthme plus élevés (Tableau 17). Des interactions significatives entre le sexe et l'exposition ont été observées uniquement pour le formaldéhyde et les encres/teintures. Les MSR variaient de 0,94 à 1,24 chez les femmes et de 1,10 à 1,26 chez les hommes. Si l'on considère le nombre d'expositions aux solvants, les associations étaient plus fortes avec un nombre d'expositions plus élevé en utilisant à la fois le questionnaire et la MEE ( $p$  de tendance  $<0,001$ ). L'exclusion des participants exposés aux fumées de soudage et aux poussières métalliques n'a pas modifié les résultats (Annexe 12). En examinant les expositions actuelles à au moins un solvant et le score des symptômes d'asthme (Annexe 13), des associations significatives et à la limite de la signification ( $p = 0,09$ ) ont été observées à la fois avec le questionnaire et la MEE chez les hommes et les femmes.

Les analyses sur le score des symptômes de l'asthme stratifiées selon le statut d'asthme vie (asthmatique vie/non-asthmatique) ont montré des associations significatives entre les expositions à au moins un solvant et un score de symptômes d'asthme plus élevé, quel que soit le statut d'asthme vie et ce avec les deux méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle (Annexe 15). L'interaction entre le statut asthmatique et les solvants était significative dans la plupart de ces analyses. Les OR étaient plus élevés chez les participants sans asthme que chez ceux ayant eu un asthme vie.

Tableau 17 : Association entre expositions vie aux solvants estimées avec la MEE et asthme actuel ou score de symptômes d'asthme

	Asthme actuel			Score de symptômes d'asthme						
	Hommes (n = 46,579)		Femmes (n = 45,574)	Hommes (n = 48,925)		Femmes (n = 47,450)				
	n	Odds Ratio (IC 95%)	n	Odds Ratio (IC 95%)	p Inter	n	Mean Score Ratio (IC 95%)	n	Mean Score Ratio (IC 95%)	p Inter
Non-exposés (ref.)	15,545	1	32,089	1		16,423	1	33,405	1	
Au moins un solvant‡	31,034	0,98 [0,91–1,05]	13,485	<b>1,12 [1,05–1,20]</b>	<0,001	32,502	<b>1,14 [1,09–1,18]</b>	14,045	<b>1,10 [1,07–1,15]</b>	0,25
1 solvant	9072	1,01 [0,92–1,10]	8065	<b>1,12 [1,03–1,21]</b>		9543	<b>1,09 [1,04–1,15]</b>	8431	<b>1,08 [1,04–1,12]</b>	0,77
2 solvants	3488	1,07 [0,94–1,21]	2249	<b>1,17 [1,02–1,34]</b>	0,04	3679	<b>1,14 [1,07–1,23]</b>	2337	<b>1,18 [1,10–1,27]</b>	
3 ou plus solvants	18,474	0,94 [0,87–1,02]	3171	1,08 [0,96–1,22]		19,280	<b>1,16 [1,11–1,20]</b>	3277	<b>1,12 [1,06–1,20]</b>	
p-trend		0,14		0,001			<0,0001		<0,0001	
Essence	21,564	0,92 [0,86–0,99]	3479	<b>1,18 [1,05–1,32]</b>	<0,001	22,606	<b>1,14 [1,10–1,19]</b>	3595	<b>1,22 [1,15–1,29]</b>	0,07
Trichloroéthylène	11,184	0,93 [0,85–1,02]	1640	1,03 [0,88–1,22]	0,12	11,634	<b>1,16 [1,11–1,22]</b>	1694	<b>1,10 [1,01–1,19]</b>	0,26
White spirit	19,856	0,96 [0,89–1,04]	4250	1,10 [0,99–1,22]	0,01	20,731	<b>1,16 [1,11–1,21]</b>	4396	<b>1,16 [1,10–1,22]</b>	0,88
Diluant cellulosique	12,677	0,94 [0,87–1,03]	1125	<b>1,29 [1,07–1,55]</b>	<0,001	13,204	<b>1,18 [1,13–1,24]</b>	1167	<b>1,24 [1,13–1,37]</b>	0,47
Formaldéhyde	4872	1,02 [0,91–1,14]	4814	1,02 [0,92–1,13]	0,96	5151	<b>1,10 [1,04–1,17]</b>	5022	<b>0,94 [0,89–0,99]</b>	<0,001
Peintures/Vernis	24,620	0,98 [0,91–1,05]	5111	<b>1,15 [1,05–1,27]</b>	0,001	25,723	<b>1,16 [1,11–1,20]</b>	5313	<b>1,18 [1,13–1,24]</b>	0,71
Encres/Teintures	5909	0,99 [0,89–1,10]	4609	<b>1,18 [1,06–1,30]</b>	0,004	6180	<b>1,26 [1,19–1,33]</b>	4804	<b>1,15 [1,10–1,22]</b>	0,01

IC—Intervalles de Confiance ; p inter—p d'interaction entre sexe et exposition. Régressions logistiques ou régressions binomiales négatives ajustées sur âge, IMC et statut tabagique. Données manquantes pour l'exposition estimée par MEE et asthme actuel : 9 hommes et 29 femmes. Données manquantes pour les expositions estimées par MEE et le score de symptômes d'asthme : 14 hommes et 31 femmes.

‡ Exposition à au moins un solvant : essence, trichloréthylène, white spirit, diluant cellulosique, formaldéhyde, peintures/verniss ou encres/teintures.

### 5.1.6. Synthèse des résultats

Dans cette très large cohorte française en population générale, nous avons étudié les expositions à des solvants spécifiques en relation avec l'asthme actuel et les symptômes de l'asthme. Nous avons observé des associations significatives entre les expositions aux solvants déclarées au cours de la vie et l'asthme actuel chez les femmes et les hommes. En utilisant la MEE solvants, des associations significatives ont été observées uniquement chez les femmes. Nous avons également observé des associations modestes mais significatives entre les expositions professionnelles au cours de la vie à presque tous les solvants et un score plus élevé de symptômes d'asthme chez les femmes et les hommes, quelle que soit la méthode d'évaluation de l'exposition utilisée. Ces résultats renforcent les preuves de l'impact des expositions professionnelles aux solvants sur l'expression de l'asthme, fournissant des cibles importantes pour la prévention primaire et secondaire de l'asthme.

### 5.1.7. Comparaison des résultats avec la littérature

Nos résultats sont cohérents avec ceux de Torén et al. et LeVan et al. qui suggéraient que les solvants sont associés à l'asthme à l'âge adulte [31, 32]. Nos résultats sont également cohérents avec quelques études sur le trichloréthylène et les peintures [218, 223, 228], qui suggéraient une association entre ces produits chimiques et l'asthme ou les maladies respiratoires. Des associations entre les encres, qui contiennent des acrylates, et l'asthme à l'âge adulte ont également été rapportées [241]. Les associations entre le formaldéhyde, un asthmogène connu, et l'asthme observées dans nos analyses n'étaient pas toujours cohérentes avec la littérature, en particulier pour les femmes chez lesquelles nous n'observions pas d'associations significatives avec l'asthme actuel ou le score de symptômes d'asthme. Cependant, le formaldéhyde étant désormais classé comme cancérigène pour l'homme par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) [210], son utilisation a probablement diminué depuis 2012. A notre connaissance, les expositions professionnelles à l'essence, au diluant cellulosique et au white spirit n'ont jamais été étudiées en relation avec l'asthme ou les maladies respiratoires. Cette étude est la première à montrer des associations significatives entre plusieurs solvants spécifiques et l'asthme et également la première à examiner les associations entre les expositions professionnelles aux solvants et le score des symptômes de l'asthme. Dans l'ensemble, nos résultats fournissent des preuves supplémentaires soutenant le

lien entre l'exposition aux solvants dans un environnement professionnel et l'apparition ou l'aggravation de l'asthme [29, 31, 32, 202, 229]. Cependant, nous ne pouvons pas identifier les mécanismes sous-jacents induits par les expositions aux irritants et sensibilisants. Si les solvants sont connus comme des irritants respiratoires potentiels, l'exposition professionnelle aux solvants a également été associée à des troubles allergiques tels que la rhinite allergique ou la dermatite atopique [229].

### 5.1.8. Forces et limites de l'étude

L'un des points forts de cette partie de nos travaux est la grande taille de la cohorte Constances. C'est également l'une des seules cohortes dont le nombre de femmes exposées à des solvants spécifiques est suffisamment élevé pour permettre d'étudier les associations par sexe. Cependant, notre étude présente également quelques faiblesses, notamment son caractère transversal. En outre, nous n'avons pas pu prendre en compte les co-expositions potentielles à tous les asthmogènes connus, qui n'étaient pas disponibles dans Constances au moment de ces premières analyses. Cependant, en excluant les participants exposés aux fumées de soudage et aux poussières métalliques, les associations entre l'exposition aux solvants au cours de la vie et l'asthme actuel ou le score des symptômes d'asthme sont restées similaires et significatives, ce qui suggère que les associations que nous avons observées ne sont pas dues à ces asthmogènes spécifiques.

### 5.1.9. Conclusions

Les expositions professionnelles aux solvants étaient associées à un score de symptômes d'asthme plus élevé chez les hommes comme chez les femmes, quelles que soient les méthodes d'évaluation de l'exposition utilisées. Les associations étaient significatives pour la plupart des solvants étudiés, notamment l'essence, le white spirit, le trichloréthylène, le diluant cellulosique, les peintures et les encres. En ce qui concerne l'asthme actuel, les associations étaient significatives lors de l'estimation de l'exposition par questionnaire chez les hommes et les femmes, et seulement chez les femmes lors de l'évaluation par la MEE solvants. Les solvants étant une exposition professionnelle courante, leur impact sur la santé respiratoire et en particulier sur l'asthme pourrait bien être substantiel. Les cliniciens devraient considérer les expositions professionnelles aux solvants comme un potentiel facteur déclencheur ou facteur de risque d'asthme et recommander de réduire ces expositions chez les patients présentant des symptômes d'asthme. Les mécanismes sous-jacents impliqués dans la relation entre

solvants et asthme demeurent pour l'instant mal connus et des études supplémentaires à leur sujet sont encore nécessaires.

## 5.2. Expositions professionnelles à des asthmogènes et asthme dans la cohorte Constances

*Les résultats de cette partie font l'objet d'un article actuellement en préparation (portant sur les analyses transversales).*

G Sit, L Orsi, Y Iwatsubo, B Danaché, F Orsi, M Goldberg, B Leynaert, R Nadif, C Ribet, N Roche, Y Roquelaure, R Varraso, M Zins, C Pilorget, N Le Moual and O Dumas. Occupational Exposures evaluated by the OAsJEM and asthma in the Constances Cohort.

Le deuxième objectif de la thèse est d'estimer les associations entre les expositions professionnelles à des sensibilisants et des irritants et l'asthme et ses symptômes parmi les travailleurs de la cohorte Constances.

Pour ce faire, nous disposons des données d'inclusion de la cohorte Constances (calendrier professionnel, mode de vie et des questions standardisées sur la santé respiratoire), ainsi que des données de suivi avec notamment les données de 2<sup>ème</sup> visite en CES après 4 ans avec des questions sur la santé respiratoire identiques à celles du questionnaire d'inclusion.

L'exposition a été évaluée par la MEE OAsJEM et cinq groupes d'expositions ont été étudiés : les irritants incluant les produits de nettoyage et de désinfection (PND) et les solvants ainsi que l'exposition à des asthmogènes bien connus tels que les sensibilisants de haut poids moléculaire (HMW) et de bas poids moléculaire (LMW).

L'analyse principale consiste en des analyses transversales sur l'ensemble de la population à l'inclusion ayant déjà travaillé et disposant des données respiratoires et d'épisodes professionnels codés. Ces analyses ont évalué les associations entre les expositions professionnelles vie/actuelles et l'asthme et le score de symptômes d'asthme à l'inclusion. Puis, dans un second temps, nous avons réalisé des analyses longitudinales chez les participants disposant de données de suivi à 4 ans sur la santé respiratoire. Elles visaient à estimer les associations entre les expositions professionnelles vie et actuelles et l'évolution du score de symptômes d'asthme entre inclusion et suivi, l'incidence de ces symptômes ainsi que l'incidence de l'asthme. Ces analyses longitudinales ont été réalisées sur une population réduite par rapport à l'inclusion car cette dernière comprenait uniquement les sujets ayant pu effectuer leur visite de suivi en CES à 4 ans. Ce suivi avait été fortement impacté par l'épidémie de COVID-19 (fermeture des CES durant cette période). Ainsi, les données recueillies et celles dont nous disposons ont été en moindre quantité par rapport au projet initial de thèse. Les analyses



longitudinales sont présentées dans une partie séparée (5.2.5). Seuls les résultats des analyses transversales feront l'objet d'une publication dans le cadre de cette thèse.

### 5.2.1. Description de la population d'étude

Nos analyses se sont focalisées sur les travailleurs actuels.

Au total, 115 540 participants travaillaient au moment de leur inclusion et avaient des données respiratoires et leurs métiers codés au moment de l'inclusion (Figure 6). Les caractéristiques des participants inclus et exclus sont présentées dans les tableaux suivants (Tableau 18, Annexe 16). Deux populations d'analyse ont été sélectionnées (Figure 6) : un premier échantillon de 111 892 participants avec des données sur le score de symptômes et un second de 107 299 sujets avec des données sur l'asthme actuel. Les femmes représentent 55% de l'échantillon d'étude, et l'âge moyen était d'environ 43 ans. Deux tiers des participants avaient un diplôme supérieur à Bac+2, environ 20% des sujets étaient des fumeurs actuels et 40% étaient en surpoids ou obèses. Plus de 30% des participants avaient au moins un symptôme respiratoire durant les 12 derniers mois, 14% avaient déclaré avoir de l'asthme vie et 10% de l'asthme actuel. Au moment de l'inclusion, il a été estimé avec la MEE OAsJEM que 12,1% des participants étaient exposés aux sensibilisants HMW, 14,7 % aux sensibilisants LMW et 25% aux irritants, 14,6% aux PND et 9,6% aux solvants organiques.

### 5.2.2. Méthodes statistiques

Pour les analyses d'associations entre les expositions professionnelles estimées par la MEE OAsJEM et l'asthme et les symptômes d'asthme, nous avons respectivement utilisé des régressions logistiques et des régressions binomiales négatives ajustées sur l'âge, l'IMC et le statut tabagique. Pour nos analyses supplémentaires distinguant les asthmes ayant débuté à l'âge adulte (>16 ans) et ceux ayant débuté lors de l'enfance ( $\leq 16$  ans), nous avons employé des régressions logistiques multinomiales. Comme pour nos analyses précédentes dans Constances, toutes les associations ont été évaluées séparément chez les femmes et les hommes.

Figure 6 : Sélection population travailleurs actuels

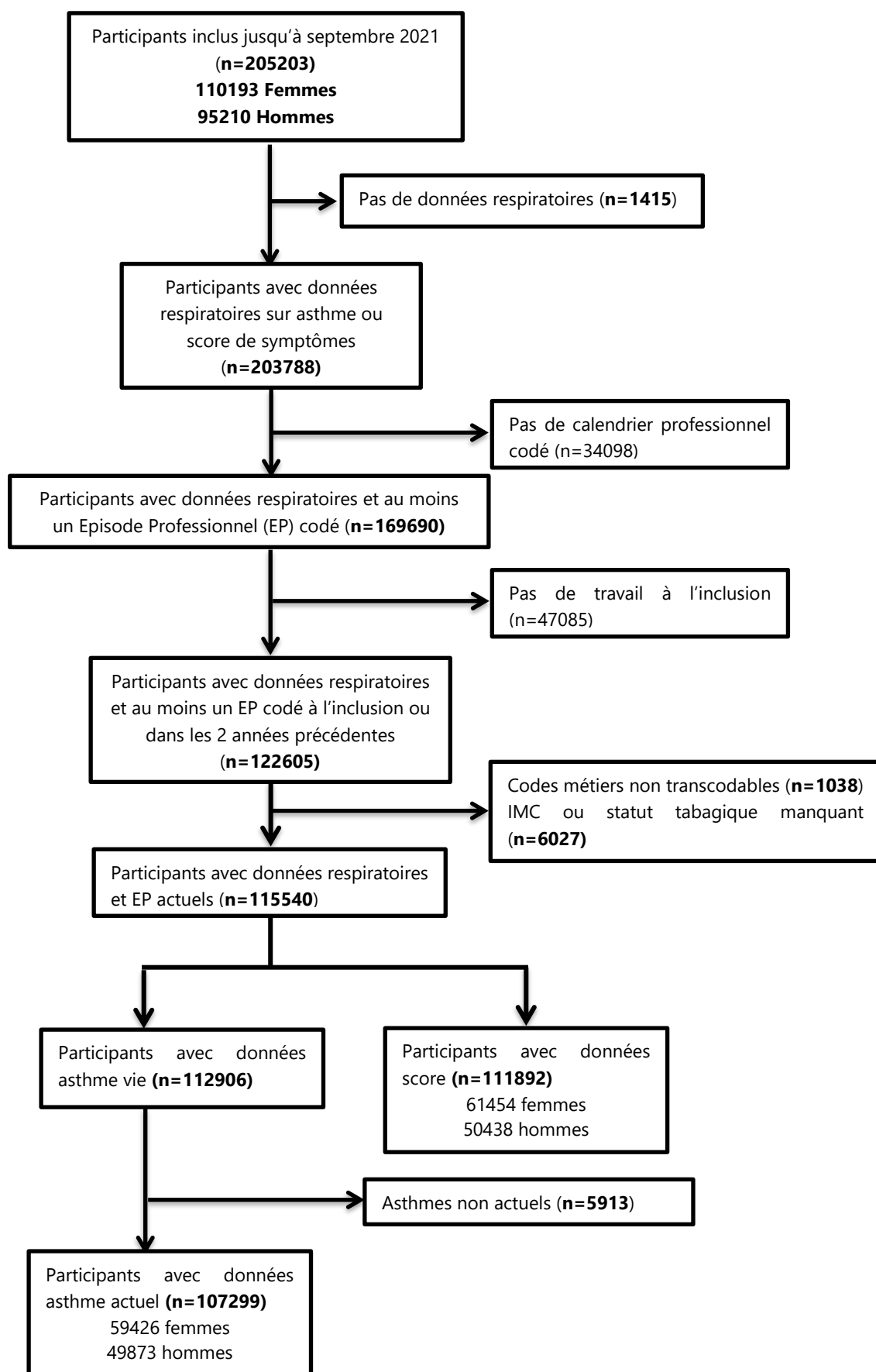


Tableau 18 : Description de la population d'étude pour analyses transversales

	<b>Hommes</b> <b>n = 51,865</b>	<b>Femmes</b> <b>n = 63,675</b>
<b>Age, Moyenne, (sd)</b>	43,3 (10,7)	43,0 (10,7)
<b>Score de symptômes d'asthme</b>		
0	71,8	67,8
1	17,4	19,8
2	6,2	7,1
3	2,6	3,0
4	1,3	1,5
5	0,8	0,8
Moyenne (sd)	0,5 (0,9)	0,5 (0,9)
<b>Asthme vie</b>	14,9	14,4
<b>Asthme actuel</b>	9,9	10,4
<b>Traitement pour l'asthme (parmi les participants avec un asthme actuel)</b>	71,7	69,0
<b>IMC</b>		
<25	53,2	67,1
25-29.9	36,4	22,2
≥30	10,4	10,7
<b>Niveau d'études</b>		
< Bac	20,7	15,0
Bac	14,7	15,1
Bac +2-3	27,9	32,9
Bac +4-5	39,4	36,8
Autres	0,2	0,2
<b>Statut tabagique</b>		
Non fumeur	45,2	50,9
Ancien fumeur	33,9	30,2
Fumeur actuel	20,9	18,9
<b>Expositions professionnelles actuelles à l'inclusion</b>		
Sensibilisants HMW	8,7	17,8
Sensibilisants LMW	16,0	17,3
Irritants	26,2	24,8
PND	9,5	21,6
Solvants organiques	15,2	7,5

Résultats présentés en pourcentages, sauf indication contraire. IMC - indice de masse corporelle

### 5.2.3. Expositions professionnelles aux sensibilisants et irritants et asthme actuel

#### *Expositions professionnelles vie et asthme actuel*

En premier lieu nous avons mené les analyses sur associations entre les expositions vie et l'asthme actuel. Nous avons mis en évidence des associations positives significatives pour les sensibilisants HMW et les PND chez les hommes comme chez les femmes (Tableau 19). D'autre part, des associations positives significatives ont aussi été mises en évidence pour l'exposition vie aux irritants, et une exposition modérée aux solvants organiques et l'asthme actuel (Tableau 19). En prenant en compte l'âge de début d'asthme, nous avons mis en évidence des associations significatives entre les expositions élevées aux sensibilisants HMW et un risque accru d'asthme actuel ayant débuté à l'âge adulte chez les hommes (Annexe 17). Nous avons aussi observé des associations significatives entre les expositions aux sensibilisants HMW ainsi qu'aux expositions moyennes aux PND et un risque accru d'asthme actuel ayant débuté dans l'enfance chez les hommes (Annexe 17). Chez les femmes nous avons observé des associations significatives entre les expositions élevées aux irritants et PND et un risque accru d'asthme ayant débuté à l'âge adulte (Annexe 18). Aucune association significative n'était observée avec l'asthme ayant débuté dans l'enfance chez les femmes.

#### *Expositions professionnelles actuelles et asthme actuel*

Concernant nos analyses sur les associations entre expositions professionnelles actuelles et l'asthme actuel, nous avons observé seulement des associations positives et significatives chez les hommes pour les sensibilisants HMW (OR ajusté 1.15, IC 95% 1.03-1.29, Tableau 20). Une association à la limite de la signification a été observée pour les hommes ayant des expositions moyennes aux PND. Aucune autre association positive et significative n'a été mise en évidence (Tableau 20). Chez les hommes, des associations négatives ont été mises en évidence pour les sensibilisants de petit poids moléculaire, les irritants et les solvants organiques. Chez les femmes, la très grande majorité des OR étaient inférieurs à 1 et des associations négatives significatives ont été mises en évidence pour les expositions aux sensibilisants HMW et LMW et aux solvants organiques et l'asthme actuel (Tableau 20).

## 5.2.4. Expositions professionnelles aux sensibilisants et irritants et score de symptômes d'asthme

### *Expositions vie et score de symptômes d'asthme*

Concernant le score de symptômes d'asthme, nous avons, chez les hommes, observé des associations positives significatives pour toutes les expositions professionnelles vie étudiées que ce soit pour les expositions en 2 classes ou les expositions modérées ou élevées (Tableau 19).

Nous avons observé chez les femmes des résultats similaires avec des associations significatives entre quasiment toutes les expositions vie et des scores moyens de symptômes d'asthme plus élevés (Tableau 19). Seules les expositions moyennes aux irritants et aux PND n'étaient pas associées au score de symptômes d'asthme.

### *Expositions professionnelles actuelles et score de symptômes d'asthme*

En ce qui concerne les analyses sur le score de symptômes et les expositions actuelles, nous avons observé des associations faibles mais significatives pour toutes les expositions étudiées chez les hommes (Tableau 20) avec des mean score ratios compris entre 1,05 et 1,15.

Chez les femmes, nous avons mis en évidence des associations positives significatives entre les expositions élevées aux irritants, PND, ainsi qu'aux expositions moyennes aux solvants organiques et un score de symptômes d'asthme moyen plus élevé (Tableau 20). Néanmoins, pour les expositions aux sensibilisants HMW et LMW, nous avons observé des associations significatives négatives avec des mean score ratios inférieurs à 1.

Tableau 19 : Associations entre expositions professionnelles vie et asthme actuel ou score de symptômes d'asthme à l'inclusion

	Asthme actuel				p Inter	Score de symptômes d'asthme				
	Hommes (n = 47,873)		Femmes (n = 59,426)			Hommes (n = 50,438)		Femmes (n = 61,454)		
	n	Odds Ratio (IC 95%)	n	Odds Ratio (IC 95%)		n	Mean Score Ratio (IC 95%)	n	Mean Score Ratio (IC 95%)	p Inter
Réf	26922	1	37157	1		28504	1	43315	1	
<b>Sensibilisants HMW</b>	38174		51180			35019		52958		
Exposés	6240	<b>1,12 [1,02-1,22]</b>	14023	<b>1,05 [0,98-1,11]</b>	0,41	6515	<b>1,16 [1,10-1,23]</b>	14471	<b>1,05 [1,02-1,09]</b>	0,001
Moyenne	3893	<b>1,09 [0,98-1,22]</b>	6670	1,00 [0,91-1,09]	0,51	4063	<b>1,17 [1,09-1,24]</b>	6704	<b>1,05 [1,01-1,10]</b>	0,01
Haute	2347	<b>1,16 [1,02-1,33]</b>	7533	<b>1,09 [1,00-1,18]</b>	0,94	2452	<b>1,16 [1,07-1,25]</b>	7767	<b>1,06 [1,01-1,11]</b>	0,04
<b>Sensibilisants LMW</b>	39307		50950			41377		52711		
Exposés	12385	0,96 [0,89-1,03]	13793	1,03 [0,96-1,09]	0,04	12873	<b>1,09 [1,05-1,14]</b>	14224	<b>1,04 [1,00-1,08]</b>	0,06
Moyenne	9353	0,95 [0,88-1,03]	12333	1,03 [0,97-1,11]	0,12	9733	<b>1,06 [1,02-1,12]</b>	12714	<b>1,03 [1,00-1,07]</b>	0,28
Haute	3032	0,99 [0,87-1,12]	1460	0,96 [0,81-1,14]	0,67	3140	<b>1,18 [1,10-1,27]</b>	1510	1,09 [0,99-1,19]	0,15
<b>Irritants</b>	47437		59004			49975		61012		
Exposés	20515	0,97 [0,91-1,03]	21847	<b>1,05 [1,00-1,11]</b>	0,01	21471	<b>1,11 [1,07-1,15]</b>	22525	<b>1,08 [1,05-1,11]</b>	0,14
Moyenne	12668	0,98 [0,91-1,05]	12516	1,00 [0,93-1,07]	0,12	13345	<b>1,07 [1,03-1,12]</b>	12997	0,99 [0,96-1,03]	0,004
Haute	7847	0,95 [0,87-1,04]	9331	<b>1,13 [1,05-1,22]</b>	<0,001	8126	<b>1,18 [1,12-1,24]</b>	9528	<b>1,19 [1,15-1,24]</b>	0,84
<b>PND</b>	37288		55354			34668		57215		
Exposés	6898	<b>1,10 [1,01-1,20]</b>	18197	<b>1,06 [1,00-1,12]</b>	0,87	7164	<b>1,21 [1,15-1,27]</b>	18725	<b>1,09 [1,06-1,13]</b>	0,005
Moyenne	4369	<b>1,12 [1,01-1,24]</b>	10175	0,98 [0,91-1,05]	0,005	4609	<b>1,17 [1,10-1,24]</b>	10570	1,00 [0,97-1,04]	<0,001
Haute	2529	1,06 [0,92-1,21]	8022	<b>1,17 [1,08-1,26]</b>	0,01	2555	<b>1,28 [1,18-1,38]</b>	8158	<b>1,20 [1,15-1,25]</b>	0,15
<b>Solvants organiques</b>	38393		45439			40448		46959		
Exposés	11471	0,93 [0,87-1,01]	8282	<b>1,06 [0,98-1,14]</b>	0,002	11944	<b>1,10 [1,05-1,15]</b>	8472	<b>1,14 [1,10-1,19]</b>	0,27
Moyenne	10640	0,93 [0,86-1,01]	7232	<b>1,09 [1,01-1,18]</b>	0,02	11096	<b>1,09 [1,04-1,14]</b>	7390	<b>1,14 [1,10-1,20]</b>	0,13
Haute	831	0,94 [0,74-1,19]	1050	0,85 [0,68-1,05]	0,35	848	<b>1,25 [1,11-1,42]</b>	1082	<b>1,12 [1,01-1,25]</b>	0,13

Régressions logistiques et binomiales négatives ajustées sur âge, IMC, statut tabagique

Résultats en gras statistiquement significatifs

Tableau 20 : Associations entre expositions professionnelles actuelles et asthme actuel ou score de symptômes d'asthme

	Asthme actuel				p Inter	Score de symptômes d'asthme				
	Hommes (n = 47,873)		Femmes (n = 59,426)			Hommes (n = 50,438)		Femmes (n = 61,454)		
	n	Odds Ratio (IC 95%)	n	Odds Ratio (IC 95%)		n	Mean Score Ratio (IC 95%)	n	Mean Score Ratio (IC 95%)	p Inter
Réf	34863	1	43996	1		36863	1	45550	1	
<b>Sensibilisants HMW</b>	38174		53633			40339				
Exposés	3311	<b>1,15 [1,03-1,29]</b>	9637	0,94 [0,87-1,01]	0,004	3476	<b>1,06 [1,00-1,14]</b>	10017	<b>0,94 [0,91-0,98]</b>	0,002
Moyenne	2151	<b>1,17 [1,02-1,33]</b>	4500	<b>0,88 [0,79-0,98]</b>	0,04	2259	1,07 [0,99-1,16]	4692	<b>0,93 [0,88-0,99]</b>	0,004
Haute	1160	1,13 [0,94-1,36]	5137	0,99 [0,90-1,09]	0,94	1217	1,06 [0,95-1,18]	5325	0,96 [0,91-1,01]	0,10
<b>Sensibilisants LMW</b>	41551		53110			43836		55064		
Exposés	6688	<b>0,91 [0,84-1,00]</b>	9174	0,93 [0,87-1,01]	0,48	6973	<b>1,05 [1,00-1,10]</b>	9514	<b>0,95 [0,91-0,99]</b>	0,002
Moyenne	5468	<b>0,90 [0,82-0,99]</b>	8491	0,95 [0,88-1,02]	0,08	5717	1,02 [0,97-1,08]	8798	<b>0,96 [0,92-1,00]</b>	0,04
Haute	1220	0,97 [0,80-1,18]	683	<b>0,77 [0,59-1,00]</b>	0,14	1256	<b>1,15 [1,03-1,28]</b>	716	<b>0,88 [0,77-1,00]</b>	0,002
<b>Irritants</b>	47310		58564			49846		55589		
Exposés	12447	<b>0,93 [0,87-1,00]</b>	14568	0,98 [0,92-1,04]	0,13	12943	<b>1,07 [1,03-1,12]</b>	15004	1,01 [0,97-1,04]	0,001
Moyenne	8298	0,94 [0,87-1,02]	9173	0,96 [0,89-1,04]	0,48	8701	<b>1,06 [1,02-1,11]</b>	9530	<b>0,92 [0,89-0,97]</b>	<0,001
Haute	4149	0,90 [0,81-1,01]	5395	1,00 [0,91-1,10]	0,07	4282	<b>1,10 [1,04-1,17]</b>	5474	<b>1,14 [1,09-1,20]</b>	0,39
<b>PND</b>	38538		56148			40701		58075		
Exposés	3675	1,08 [0,97-1,20]	12182	0,98 [0,92-1,05]	0,27	3838	<b>1,11 [1,03-1,17]</b>	12525	1,02 [0,98-1,05]	0,02
Moyenne	2315	<b>1,13 [0,99-1,29]</b>	7357	0,96 [0,89-1,04]	0,04	2434	<b>1,08 [1,00-1,17]</b>	7646	<b>0,93 [0,89-0,97]</b>	<0,001
Haute	1360	0,99 [0,83-1,19]	4825	1,02 [0,93-1,12]	0,17	1404	<b>1,14 [1,03-1,26]</b>	4879	<b>1,16 [1,10-1,22]</b>	0,80
<b>Solvants organiques</b>	41196		48012			43457		49642		
Exposés	6333	<b>0,89 [0,81-0,97]</b>	8150	0,93 [0,84-1,04]	0,31	6594	<b>1,05 [1,00-1,11]</b>	4092	<b>1,05 [1,00-1,12]</b>	0,93
Moyenne	6079	<b>0,89 [0,81-0,97]</b>	3910	0,96 [0,86-1,08]	0,11	6344	1,05 [0,99-1,10]	3694	<b>1,06 [1,00-1,13]</b>	0,79
Haute	254	0,91 [0,60-1,40]	379	<b>0,68 [0,47-0,98]</b>	0,23	250	1,20 [0,95-1,50]	398	0,98 [0,83-1,17]	0,14

Régressions logistiques et binomiales négatives ajustées sur âge, IMC, statut tabagique

Résultats en gras statistiquement significatifs

## 5.2.5. Analyses complémentaires longitudinales

### *Descriptif population analyses longitudinales*

En complément des analyses transversales, nous avons mené des analyses longitudinales pour estimer les associations entre expositions professionnelles actuelles et respectivement l'évolution du score de symptômes d'asthme (chez des sujets symptomatiques à l'inclusion), l'incidence de symptômes d'asthme et l'incidence de l'asthme. Environ 140 000 participants de Constances étaient éligibles à la visite de suivi à 4 ans début 2022 (Annexe 19). Comme expliqué précédemment, seuls 36 564 participants avaient effectué ce suivi. En croisant les données respiratoires à l'inclusion et au suivi ainsi que les données professionnelles, nous avons pu faire nos analyses sur 21 322 sujets actifs au moment de l'inclusion et ayant renseigné les données nécessaires. Les participants sélectionnés sont décrits ci-après (Annexe 20). L'échantillon d'étude avait un âge moyen de 45 ans (2 années plus âgé que la population utilisée pour les analyses transversales), comprenait 53% de femmes, et 27% de symptomatiques à l'inclusion. Au niveau de l'incidence d'asthme, il y avait 251 cas d'asthme incidents selon une définition large prenant en compte les participants déclarant un asthme vie au suivi et 189 cas d'asthme incidents en considérant seulement ceux ayant un asthme actuel au suivi. Concernant l'incidence des symptômes d'asthme, 2156 cas incidents ont été observés. Enfin, parmi les 5783 participants avec au moins un symptôme à l'inclusion, 1459 étaient stables, 659 avaient une détérioration des symptômes et 3665 une amélioration des symptômes lors du suivi.

### *Méthodes pour analyses statistiques longitudinales*

Les associations entre expositions professionnelles actuelles et asthme actuel incident sont présentées en annexe 20 et ont été évaluées à l'aide de régressions logistiques ajustées sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et l'IMC. Contrairement aux analyses longitudinales qui suivent sur le score de symptômes d'asthme, il n'a pas été possible ici de stratifier sur le sexe au vu du faible nombre de cas d'asthmes incidents.

Les annexes 21 (femmes) et 22 (hommes) présentent d'une part les associations entre les expositions actuelles à l'inclusion et l'incidence de symptômes d'asthme (score $\geq$ 1), chez des sujets sans symptômes ni asthme à l'inclusion, et d'autre part les associations entre expositions professionnelles actuelles à l'inclusion et l'évolution du score de symptômes d'asthme chez des participants symptomatiques à l'inclusion (amélioration du score ou détérioration du score vs



score stable). Nous avons respectivement utilisé des régressions logistiques et des régressions logistiques multinomiales ajustées sur l'âge, le statut tabagique et l'IMC.

Nous avons réalisé dans un premier temps des analyses sur l'ensemble des sujets disposant des données de suivi et des données d'inclusion nécessaires (n=21 322).

#### *Expositions actuelles à l'inclusion et asthme actuel incident*

Malgré le faible nombre de cas d'asthme actuel incident (n=189, Annexe 20), nous avons réalisé des analyses préliminaires concernant les expositions professionnelles actuelles et l'incidence de l'asthme actuel. Ces analyses ont été faites sur un échantillon réduit de 17732 sujets (avec 3590 manquants par rapport aux analyses sur le score de symptômes d'asthme, dus à des données manquantes sur l'asthme à l'inclusion ou au suivi, ou des incohérences sur l'âge de début d'asthme au suivi). Les régressions logistiques utilisées pour estimer les associations entre les expositions professionnelles actuelles et l'asthme incident n'ont pas donné lieu à des résultats significatifs, quel que soit l'agent étudié (Annexe 21).

#### *Expositions actuelles à l'inclusion et incidence de symptômes d'asthme à 4 ans*

Chez les femmes, nous n'avons pas observé d'associations positives significatives entre les expositions professionnelles actuelles et l'incidence de symptômes d'asthme, avec une majorité d'ORs inférieurs à 1 (Annexe 22). Il y avait une unique association significative négative entre l'exposition moyenne aux sensibilisants HMW et l'incidence de symptômes d'asthme. Chez les hommes, nous avons observé une association significative et positive entre l'exposition aux PND et l'incidence de symptômes d'asthme, notamment pour des expositions élevées (Annexe 23). Il y avait aussi des associations à la limite de la significativité entre les expositions aux irritants et aux solvants organiques et l'incidence de symptômes d'asthme. Par contre il n'y avait aucune association significative pour les sensibilisants.

#### *Expositions actuelles à l'inclusion et évolution du score de symptômes d'asthme à 4 ans*

Concernant l'amélioration ou la détérioration du score de symptômes d'asthme, nous n'avons pas observé d'associations significatives positives quel que soit l'exposition professionnelle concernée, tant chez les hommes que chez les femmes. Chez les femmes, nous avons observé une association significative et négative entre l'exposition modérée à des sensibilisants HMW et la détérioration du score de symptômes d'asthme. Nous avons aussi observé une association

significative et négative entre l'exposition aux sensibilisants LMW et la détérioration du score de symptômes d'asthme (Annexe 22).

### 5.2.6. Synthèse des résultats

Les résultats des analyses transversales sur les expositions aux solvants organiques évaluées avec la MEE OAsJEM sont cohérents avec nos travaux de l'objectif 1 qui utilisent la MEE solvants. Nous avons observé des associations significatives entre les expositions vie aux solvants organiques évaluées par la MEE OAsJEM et un risque accru d'asthme actuel chez les femmes uniquement. Nous avons aussi observé des associations significatives entre les expositions vie aux solvants organiques et un score plus élevé de symptômes d'asthme chez les hommes et les femmes. Enfin, à l'image de nos résultats précédents sur les expositions actuelles à des solvants spécifiques, nous avons mis en évidence des associations significatives entre expositions actuelles aux solvants organiques et un score plus élevé de symptômes d'asthme. Par contre, nous avons observé des associations significatives négatives entre les expositions actuelles aux solvants organiques et l'asthme actuel chez les hommes et les femmes.

Nous avons observé des associations significatives entre toutes les expositions vie et un score plus élevé de symptômes d'asthme chez les hommes comme chez les femmes, à l'exception des solvants chez les hommes. Moins d'associations significatives ont été mises en évidence pour l'asthme actuel que pour le score de symptômes. Nous avons observé des associations significatives avec l'asthme actuel pour les expositions vie aux sensibilisants HMW et les PND chez les hommes et les femmes, et pour les irritants uniquement chez les femmes. En prenant en compte l'âge de début d'asthme, nous avons observé des associations significatives entre les expositions vie élevées aux sensibilisants HMW chez les hommes, les expositions vie élevées aux irritants et PND chez les femmes et l'asthme actuel débuté à l'âge adulte. Les résultats obtenus avec les expositions actuelles étaient plus contrastés que pour l'exposition vie. De plus, alors que des associations positives significatives entre les expositions actuelles aux sensibilisants de haut et petit poids moléculaire et le score de symptômes d'asthme chez les hommes, chez les femmes des associations significatives négatives ont été mises en évidence. Ces différences notables dans les résultats obtenus avec les expositions vie ou les expositions actuelles peuvent être dues au biais du travailleur sain que nous allons plus détailler dans la discussion générale.

Les analyses longitudinales préliminaires ont mis en évidence des associations positives et significatives entre les expositions actuelles aux irritants et notamment aux PND et l'incidence de symptômes d'asthme chez les hommes. Des associations à la limite de la signification ont également été observées pour les expositions actuelles aux solvants et l'incidence de symptômes d'asthme chez les hommes. Aucune association positive n'a été mise en évidence chez les femmes mais nous avons en revanche observé des associations négatives inattendues entre les expositions aux sensibilisants HMW et l'incidence de symptômes d'asthme et entre les expositions aux sensibilisants LMW et la détérioration du score de symptômes d'asthme. Aucune association significative n'a été observée avec l'incidence d'asthme.

### 5.2.7. Comparaison des résultats transversaux à la littérature

Nos résultats montrent des associations significatives entre l'exposition professionnelle vie aux PND et l'asthme actuel, chez les femmes et les hommes en cohérence avec ceux obtenus dans de précédentes études transversales [28, 248]. Nous avons en sus, observé des associations significatives entre l'exposition vie aux irritants dont les PND et le score de symptômes d'asthme, chez les femmes et les hommes. A notre connaissance très peu d'études précédentes évaluaient spécifiquement les associations entre les expositions professionnelles aux irritants ou aux PND avec le score standardisé de symptômes d'asthme [271, 273].

### 5.2.8. Forces et limites de l'étude

Ces travaux sont parmi les premiers à évaluer les associations entre des expositions professionnelles au cours de la vie aux irritants, estimées à l'aide de la nouvelle MEE OAsJEM, et l'asthme et le score de symptômes d'asthme au sein de la grande cohorte Constances issue de la population générale. L'une des principales forces de cette partie de nos travaux réside dans la grande taille de la cohorte qui favorise la détection d'associations même modestes. L'originalité ici est d'évaluer l'asthme selon plusieurs définitions standardisées dans une cohorte issue de la population générale et non dans un échantillon professionnel ciblé. Cependant, une limite de ce travail est le faible nombre de participants ayant à ce jour pu effectuer le suivi au sein de la cohorte Constances ainsi que le faible nombre de cas d'asthme incidents. Il en découle pour les analyses longitudinales une importante sélection au niveau de notre échantillon utilisé pour nos analyses ainsi qu'un manque de puissance notamment concernant l'incidence d'asthme.

### 5.2.9. Conclusions

Concernant l'exposition vie aux solvants, les résultats sur les expositions aux solvants organiques, évaluées avec la MEE OAsJEM, sont cohérents avec nos précédents résultats évaluant l'exposition par la MEE solvants. En évaluant l'exposition par ces deux MEE, des associations significatives ont été mise en évidence entre les expositions vie aux solvants et d'une part un risque accru d'asthme actuel chez les femmes et d'autre part un score plus élevé de symptômes d'asthme chez les hommes et les femmes. De plus, ces résultats d'analyses transversales corroborent l'hypothèse d'un rôle délétère d'une exposition aux irritants, notamment des PND et solvants, vis-à-vis de l'asthme et ses symptômes. Les associations négatives observées avec l'exposition actuelle notamment chez les femmes pourraient être le reflet d'un biais du travailleur sain.

Le suivi de Constances étant toujours en cours et ayant été fortement ralenti par la pandémie de COVID-19, les données disponibles au moment de la thèse ont été en conséquence limitées, avec de petits effectifs notamment pour étudier l'incidence de l'asthme. Les résultats actuels des analyses longitudinales nous semblent trop préliminaires pour permettre de conclure sur d'éventuelles associations avec l'incidence d'asthme et de ses symptômes.

### **5.3. Expositions professionnelles et asthme/contrôle de l'asthme dans la cohorte NutriNet-Santé**

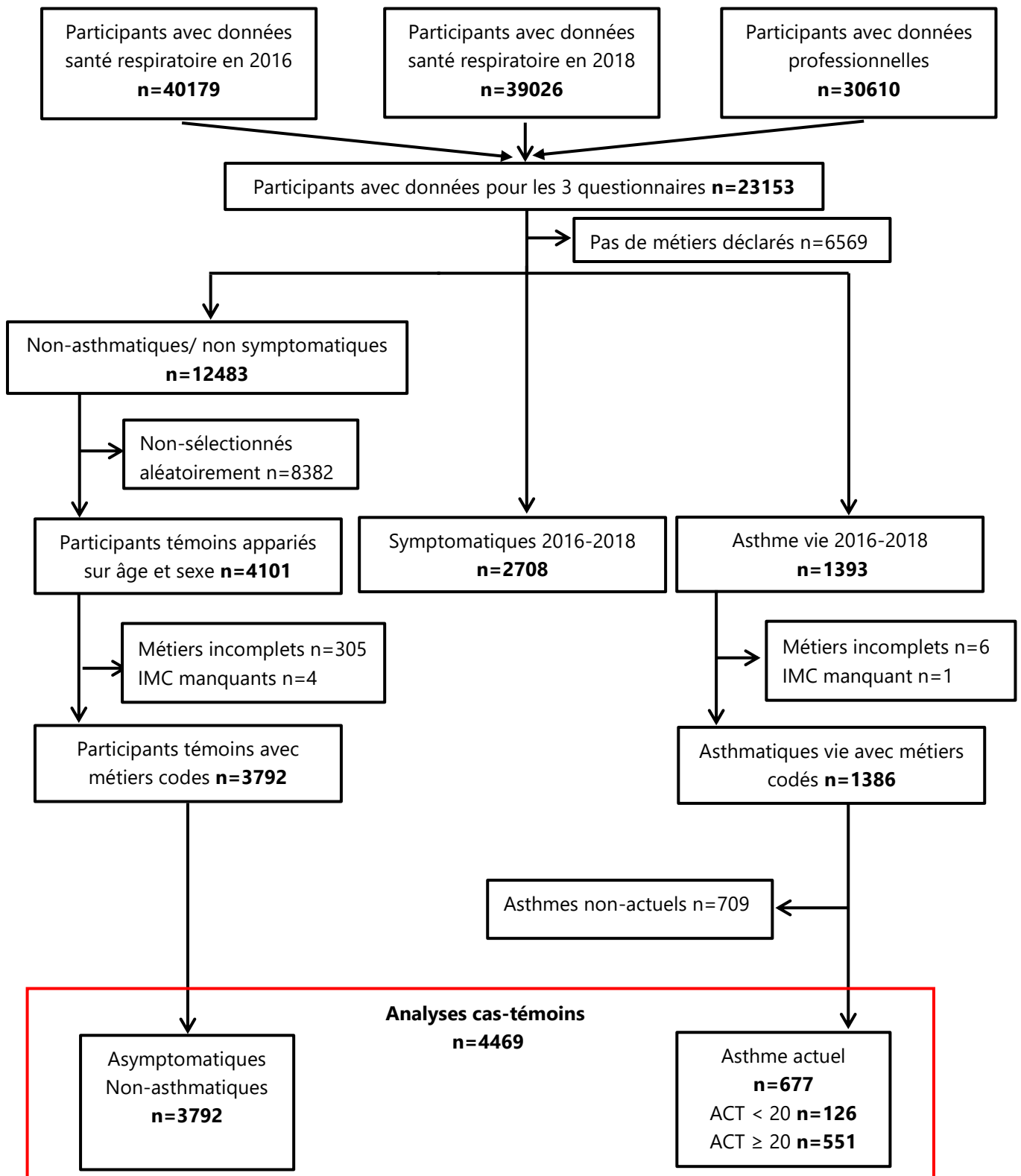
Ces travaux ont fait l'objet d'un poster présenté au congrès ERS 2022 et *correspond à un article publié dans la revue Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.*

G Sit, R Varraso, LK. Fezeu, P Galan, F Orsi, E Pacheco Da Silva, M Touvier, S Hercberg, C Paris, N Le Moual, O Dumas. Occupational exposures to irritants and sensitizers, asthma and asthma control in the NutriNet-Santé cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Sep 12:S2213-2198(22)00933-3. doi: 10.1016/j.jaip.2022.08.047.

Réduire les expositions professionnelles responsables de l'apparition d'un asthme, mais aussi de son mauvais contrôle peut avoir un impact bénéfique sur la santé respiratoire [13].

Nous avons étudié ici les associations entre les expositions professionnelles à des irritants, incluant les produits de nettoyage et de désinfection (PND) et les solvants, ainsi que l'exposition à des asthmogènes bien connus tels que les sensibilisants de haut poids moléculaire (HMW) et de bas poids moléculaire (LMW), et l'asthme actuel ayant débuté à l'âge adulte ainsi que l'asthme mal/non contrôlé dans la cohorte NutriNet-santé.

Figure 7 : Flowchart de la sélection de la population cas-témoins pour les analyses



### 5.3.1. Description population d'étude

Sur les 171 000 « nutrinautes », respectivement 40 179, 39 026 et 30 610 ont complété les questionnaires santé respiratoire de 2016, 2018 et les calendriers professionnels (Figure 7). Au final, 23 153 participants ont répondu aux 3 questionnaires. Parmi ceux-ci, 4101 « cas » ont été identifiés, comprenant l'intégralité des participants avec de l'asthme (1393 sujets) ou des symptômes d'asthme (2708 sujets). Parmi les participants sans symptômes ni asthme, 4101 « témoins » ont été sélectionnés. Les témoins étaient appariés aux cas sur l'âge (plus ou moins 5 ans) et le sexe. Les métiers de ces 8202 sujets ont ensuite été codés par une experte sous la nomenclature ISCO-88.

Après avoir exclu les participants présentant des symptômes mais ne souffrant pas d'asthme (n=2708), et ceux dont les antécédents professionnels étaient inexistantes ou incomplets, pour lesquels des valeurs manquaient pour l'IMC ou qui n'avaient pas d'asthme actuel (Figure 7), des analyses ont été effectuées sur 4469 participants. Parmi eux, 677 avaient un asthme actuel, dont 551 participants avec un asthme contrôlé et 126 avec un asthme non contrôlé (Tableau 21, Figure 7). Les participants étaient âgés de 54 ans en moyenne (écart-type 12,6), 75,9% étaient des femmes et 68,9% étaient des travailleurs actifs. Parmi les participants souffrant d'asthme actuel, 52,8 % avaient un asthme ayant débuté à l'âge adulte. Par rapport aux participants du groupe de référence, les asthmatiques actuels ayant débuté à l'âge adulte étaient plus susceptibles d'être obèses ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ; 21,5 % vs 8,7 %,  $p < 0,001$ ) alors qu'il n'y avait pas de différence significative sur le niveau d'études et le statut tabagique (Tableau 21). En ce qui concerne les expositions professionnelles, 37,5% des participants ont déjà été exposés à des irritants, 22,5% aux PND, 9,9% à des solvants organiques, 20,9% à des sensibilisants HMW et 21,9% à des sensibilisants LMW (Tableau 21).

Tableau 21 : Descriptif population d'étude

	Groupe de référence		Asthme actuel		Contrôle de l'asthme	
	n=4469	n=3792	Asthme ≤ 16 ans n=317	Asthme > 16 ans n=354	ACT ≥ 20 n=551	ACT < 20 n=126
Femmes	75,9	75,6	74,8	80,8	77,3	78,6
Age, Moyenne, (sd)	54,0 (12,6)	54,3 (12,6)	48,9 (12,5)	56,1 (11,9)	52,4 (12,7)	54,1 (12,8)
Score de symptômes d'asthme						
0	87,6	-	15,8	20,9	21,8	3,2
1	3,9	-	24,0	26,8	29,8	8,0
≥2	8,5	-	60,2	52,3	48,4	88,8
Moyenne ± écart type	0,3 (0,9)	-	2,1 (1,5)	1,8 (1,5)	1,7 (1,4)	3,1 (1,3)
Asthme débuté après 16 ans	52,8	-	-	-	51,7	54,8
Traitements actuels pour la respiration	15,0	3,1	80,1	83,6	78,2	96,8
IMC						
<25	64,1	65,8	56,5	53,4	56,4	46,8
25-29,9	25,6	25,5	27,4	25,1	25,8	29,4
≥30	10,3	8,9	16,1	21,5	17,9	23,8
Niveau d'études						
< Bac	14,0	14,6	7,6	12,8	8,0	20,8
Bac	10,9	11,1	8,6	11,3	10,2	9,6
Bac+2	32,8	32,5	36,3	32,0	33,2	36,8
Bac+4/5	41,5	40,9	46,5	43,1	47,8	31,2
Autres	0,8	0,7	1,0	0,9	0,8	1,7
Statut tabagique						
Non fumeur	47,4	47,4	50,8	43,8	48,5	41,3
Ancien fumeur	42,6	42,8	37,8	45,8	41,0	46,0
Fumeur actuel	10,0	9,8	11,4	10,4	10,5	12,7
Travailleur actuel	68,9	68,5	80,8	62,4	73,0	61,9
Expositions professionnelles vie						
Sensibilisants HMW	20,9	20,4	19,2	28,0	22,3	30,2
Sensibilisants LMW	21,9	21,6	20,2	26,8	23,8	23,0
Irritants	37,5	37,3	35,0	41,5	37,0	44,4
PND	22,5	22,1	21,5	28,8	23,4	32,5
Solvants organiques	9,9	10,0	10,1	8,5	9,1	9,5

Données présentées comme % sauf mention contraire ; données manquantes pour l'âge de début d'asthme n=6

IMC = Indice de Masse Corporelle; HMW = High Molecular Weight; LMW = Low Molecular Weight;

PND = Produits de nettoyage et de désinfection

Traitements actuels pour la respiration : utilisation de traitements médicamenteux pour améliorer la santé respiratoire ou traitement contre l'asthme au cours des 12 derniers mois



### 5.3.2. Méthodes statistiques

Les associations entre les expositions professionnelles et l'asthme actuel selon l'âge de survenue (asthme actuel de l'enfance et asthme actuel ayant débuté à l'âge adulte vs groupe de référence), et les associations entre les expositions professionnelles et le contrôle de l'asthme (asthme contrôlé [score ACT  $\geq 20$ ] et asthme non contrôlé [score ACT  $< 20$ ] vs. groupe de référence [ni asthme ni symptômes]) ont été évaluées par des régressions logistiques multinomiales. Parmi les participants présentant un asthme actuel, nous avons également examiné le contrôle de l'asthme en comparant les participants présentant un asthme non contrôlé à ceux présentant un asthme contrôlé (régression logistique). Les analyses ont été ajustées sur le sexe, l'âge, le statut tabagique (non-fumeur, ancien ou actuel fumeur) et l'indice de masse corporelle (IMC) en 3 catégories ( $<25$ ,  $25-29,9$ ,  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Dans toutes les analyses, le groupe de référence pour les expositions était les participants sans aucune exposition. Les analyses de sensibilité comprenaient des analyses restreintes aux femmes (75 % de la population étudiée) et aux travailleurs actuels, respectivement, et étaient stratifiées selon l'IMC ( $\leq 25$ ,  $>25$  kg/m<sup>2</sup>) et le statut tabagique. Nous avons également effectué des analyses avec une variable d'exposition aux irritants excluant tous les agents qui sont classés à la fois comme irritants et sensibilisants LMW [29].

### 5.3.3. Sensibilisants/irritants/produits de nettoyage et asthme actuel

Dans nos analyses principales, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre les expositions professionnelles passées, actuelles ou au cours des 5 dernières années et l'asthme dans l'enfance (Tableau 22).

En revanche, des associations positives et significatives ont été observées entre les expositions professionnelles aux sensibilisants HMW et LMW, aux irritants et aux PND, et l'asthme ayant débuté à l'âge adulte, que ce soit pour les expositions vie, actuelles ou au cours des 5 dernières années. En utilisant les variables d'exposition en trois catégories, une exposition élevée aux sensibilisants HMW et une exposition moyenne aux PND étaient significativement associées à l'asthme ayant débuté à l'âge adulte. Les OR étaient généralement plus élevés pour la catégorie d'exposition élevée (Tableau 22). Nous avons observé un OR plus élevé tant pour l'exposition actuelle que pour l'exposition vie. Aucune association significative n'a été observée pour les expositions aux solvants organiques.

En excluant les substances classées à la fois comme sensibilisants et irritants de nos analyses, nous observons toujours des associations significatives entre les expositions vie et actuelles et l'asthme actuel ayant débuté à l'âge adulte (Tableau 23). Les associations étaient très similaires pour les analyses restreintes respectivement aux femmes (Tableau 24) et aux travailleurs actuels, bien que légèrement atténuées pour ces derniers (Tableau 25). Lors de la stratification sur l'IMC, des associations significatives avec l'asthme actuel ayant débuté à l'âge adulte ont été observées pour les sensibilisants HMW, les sensibilisants LMW et les PND uniquement chez les participants ayant un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (Tableau 26).

Les différences avec les participants ayant un IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> n'étaient toutefois pas significatives ( $p > 0,05$  pour toutes les interactions, Tableau 26).

Dans nos analyses stratifiées sur le statut tabagique, nous observons des associations significatives entre les expositions professionnelles vie aux sensibilisants LMW, irritants et PND et l'asthme actuel ayant débuté à l'âge adulte uniquement chez les non-fumeurs. Il n'y avait néanmoins aucune interaction significative entre l'exposition et le statut tabagique (Tableau 27,  $p$  d'interaction  $> 0,05$  pour toutes les expositions).

Tableau 22 : Associations entre expositions professionnelles et asthme actuel prenant en compte l'âge de début d'asthme

	Exposition vie			Exposition dans les 5 dernières années			Exposition actuelle		
		Asthme ≤ 16 ans	Asthme > 16ans		Asthme ≤ 16 ans	Asthme > 16ans		Asthme ≤ 16 ans	Asthme > 16ans
<b>Asthmogènes</b>	n	Odds ratio (IC95%)	Odds ratio (IC95%)	n	Odds ratio (IC95%)	Odds ratio (IC95%)	n	Odds ratio (IC95%)	Odds ratio (IC95%)
<b>Sensibilisants HMW</b>	3239			2718			2070		
Ref.	2306	1	1	2176	1	1	1641	1	1
Exposé	933	0,92 [0,68-1,25]	<b>1,53 [1,18-2,00]</b>	542	0,89 [0,62-1,29]	<b>1,49 [1,06-2,08]</b>	429	0,89 [0,60-1,34]	<b>1,82 [1,24-2,65]</b>
Moyenne	466	0,70 [0,45-1,09]	1,27 [0,88-1,82]	264	0,68 [0,39-1,18]	1,10 [0,67-1,81]	213	0,59 [0,31-1,12]	1,14 [0,63-2,04]
Haute	467	1,16 [0,80-1,70]	<b>1,81 [1,31-2,50]</b>	278	1,12 [0,71-1,77]	<b>1,88 [1,25-2,83]</b>	216	1,23 [0,75-2,01]	<b>2,54 [1,63-3,97]</b>
<b>Sensibilisants LMW</b>	3284			2726			2075		
Ref.	2306	1	1	2176	1	1	1641	1	1
Exposé	978	0,92 [0,68-1,24]	<b>1,42 [1,09-1,87]</b>	550	0,81 [0,56-1,19]	<b>1,43 [1,01-2,00]</b>	434	0,81 [0,54-1,23]	<b>1,74 [1,19-2,55]</b>
Moyenne	862	0,95 [0,70-1,30]	<b>1,49 [1,13-1,97]</b>	523	0,87 [0,60-1,26]	<b>1,44 [1,02-2,03]</b>	411	0,87 [0,57-1,31]	<b>1,75 [1,19-2,58]</b>
Haute	116	-	-	27	-	-	23	-	-
<b>Irritants</b>	3979			2945			2248		
Ref.	2306	1	1	2176	1	1	1641	1	1
Exposé	1673	0,91 [0,71-1,18]	<b>1,32 [1,03-1,68]</b>	769	0,83 [0,60-1,15]	<b>1,36 [1,01-1,84]</b>	607	0,80 [0,56-1,16]	<b>1,64 [1,16-2,31]</b>
Moyenne	1301	0,97 [0,74-1,28]	<b>1,30 [1,00-1,69]</b>	659	0,90 [0,65-1,26]	<b>1,37 [1,00-1,99]</b>	534	0,82 [0,57-1,20]	<b>1,59 [1,11-2,28]</b>
Haute	372	0,71 [0,43-1,17]	1,36 [0,92-2,00]	110	-	-	73	-	-
<b>PND</b>	3313			2771			2113		
Ref.	2306	1	1	2176	1	1	1641	1	1
Exposé	1007	0,93 [0,69-1,25]	<b>1,43 [1,10-1,85]</b>	595	0,82 [0,57-1,18]	<b>1,43 [1,03-2,12]</b>	472	0,80 [0,53-1,19]	<b>1,69 [1,17-2,43]</b>
Moyenne	808	1,00 [0,73-1,37]	<b>1,39 [1,05-1,85]</b>	524	0,91 [0,63-1,32]	<b>1,45 [1,03-2,04]</b>	431	0,84 [0,56-1,26]	<b>1,66 [1,13-2,42]</b>
Haute	199	0,63 [0,32-1,27]	1,54 [0,97-2,46]	71	-	-	41	-	-
<b>Solvants organiques</b>	2746			2317			1744		
Ref.	2306	1	1	2180	1	1	1641	1	1
Exposé	440	0,99 [0,66-1,48]	0,96 [0,63-1,46]	141	0,79 [0,45-1,36]	0,27 [0,04-1,99]	103	0,49 [0,20-1,25]	0,82 [0,32-2,10]
Moyenne	392	1,04 [0,68-1,56]	1,10 [0,73-1,68]	135	-	-	99	0,51 [0,20-1,28]	0,86 [0,34-2,20]
Haute	48	-	-	2	-	-	4	-	-

Régressions logistiques multinomiales ajustées sur âge, sexe, statut tabagique et IMC ; - Pas assez de sujets pour les analyses

Haute : haute probabilité d'exposition à intensité haute ou modérée, Moyenne : probabilité moyenne ou faible d'exposition de faible intensité

Tableau 23 : Associations entre expositions professionnelles vie et actuelles aux irritants et asthme actuel, en prenant en compte l'âge de début d'asthme

	Exposition vie			Exposition actuelle		
		Asthme ≤ 16 ans	Asthme > 16 ans		Asthme ≤ 16 ans	Asthme > 16 ans
	n	Odds ratio (IC95%)	Odds ratio (IC95%)	n	Odds ratio (IC95%)	Odds ratio (IC95%)
<b>Irritants sans LMW sensibilisants*</b>	3771			2101		
Ref.	2	1	1	1641	1	1
Exposés	1465	0,91 [0,70-1,20]	<b>1,34 [1,04-1,72]</b>	460	0,79 [0,53-1,19]	<b>1,85 [1,29-2,66]</b>
Moyenne	1124	1,00 [0,75-1,34]	<b>1,32 [1,00-1,74]</b>	389	0,81 [0,52-1,25]	<b>1,82 [1,24-2,68]</b>
Haute	341	0,62 [0,36-1,07]	1,37 [0,92-2,04]	71	-	-

Régressions logistiques multinomiales ajustées sur âge, sexe, statut tabagique et IMC

Haute : haute probabilité d'exposition à intensité haute ou modérée

Moyenne : probabilité moyenne ou faible d'exposition de faible intensité

\*Exposition aux irritants excluant les agents également classés comme LMW sensibilisants

Tableau 24 : Associations entre expositions professionnelles et asthme actuel prenant en compte l'âge de début d'asthme chez les femmes uniquement

	Expositions vie			Expositions actuelles		
	n	Asthme ≤ 16 ans Odds ratio (IC95%)	Asthme > 16 ans Odds ratio (IC95%)	n	Asthme ≤ 16 ans Odds ratio (IC95%)	Asthme > 16 ans Odds ratio (IC95%)
<b>Asthmogènes</b>						
<b>Sensibilisants HMW</b>	2727			1777		
Ref.	1948	1	1	1404	1	1
Exposés	779	0,87 [0,62-1,22]	<b>1,49 [1,12-1,98]</b>	373	0,85 [0,55-1,32]	<b>1,78 [1,18-2,67]</b>
Moyenne	372	0,69 [0,42-1,13]	1,20 [0,81-1,79]	181	0,62 [0,32-1,21]	1,04 [0,54-2,00]
Haute	407	1,05 [0,69-1,60]	<b>1,75 [1,25-2,47]</b>	192	1,10 [0,64-1,89]	<b>2,52 [1,57-4,04]</b>
<b>Sensibilisants LMW</b>	2695			1767		
Ref.	1948	1	1	1404	1	1
Exposés	747	0,84 [0,59-1,19]	<b>1,39 [1,04-1,86]</b>	363	0,87 [0,56-1,35]	<b>1,73 [1,14-2,62]</b>
Moyenne	687	0,88 [0,62-1,26]	<b>1,49 [1,10-2,00]</b>	347	0,91 [0,59-1,42]	<b>1,76 [1,16-2,67]</b>
Haute		-	-	16	-	-
<b>Irritants</b>	2992			1897		
Ref.	1948	1	1	1404	1	1
Exposés	1044	0,92 [0,69-1,25]	<b>1,29 [0,99-1,69]</b>	493	0,79 [0,53-1,18]	<b>1,58 [1,09-2,31]</b>
Moyenne	801	1,01 [0,73-1,38]	<b>1,31 [0,98-1,76]</b>	447	0,81 [0,54-1,22]	<b>1,56 [1,06-2,30]</b>
Haute	243	0,64 [0,34-1,21]	1,24 [0,79-1,96]	46	-	-
<b>PND</b>	2807			1824		
Ref.	1948	1	1	1404	1	1
Exposés	859	0,91 [0,66-1,26]	<b>1,39 [1,05-1,84]</b>	420	0,80 [0,52-1,22]	<b>1,63 [1,10-2,41]</b>
Moyenne	679	0,96 [0,68-1,36]	<b>1,38 [1,02-1,88]</b>	383	0,84 [0,55-1,30]	<b>1,67 [1,12-2,50]</b>
Haute	180	0,72 [0,36-1,44]	1,42 [0,87-2,33]	37	-	-
<b>Solvants organiques</b>	2215			1474		
Ref.	1948	1	1	1404	1	1
Exposés	267	0,82 [0,48-1,40]	0,73 [0,43-1,35]	70	0,42 [0,13-1,37]	0,49 [0,12-2,05]
Moyenne	235	0,86 [0,50-1,48]	0,85 [0,49-1,46]	67	0,43 [0,13-1,42]	0,52 [0,12-2,17]
Haute	32	-	-	3	-	-

Régressions logistiques multinomiales ajustées sur âge, statut tabagique et IMC

Haute : haute probabilité d'exposition à intensité haute ou modérée ; Moyenne : probabilité moyenne ou faible d'exposition de faible intensité

Tableau 25 : Associations entre expositions vie et asthme actuel chez les travailleurs actuels

		<b>Expositions vie</b>	
		Asthme ≤ 16 ans	Asthme > 16 ans
<b>Asthmogènes</b>	n	Odds ratio (IC95%)	Odds ratio (IC95%)
<b>Sensibilisants HMW</b>			
Ref.	1644	1	1
Exposés	685	0,89 [0,63-1,24]	<b>1,49 [1,07-2,08]</b>
<b>Sensibilisants LMW</b>			
Ref.	1644	1	1
Exposés	711	0,82 [0,58-1,15]	1,37 [0,98-1,92]
<b>Irritants</b>			
Ref.	1644	1	1
Exposés	1156	0,85 [0,64-1,13]	1,28 [0,95-1,73]
<b>PND</b>			
Ref.	1644	1	1
Exposés	757	0,85 [0,61-1,17]	<b>1,41 [1,02-1,95]</b>
<b>Solvants organiques</b>			
Ref.	1644	1	1
Exposés	304	0,79 [0,49-1,30]	1,09 [0,66-1,78]

Régressions logistiques multinomiales ajustées sur âge, sexe, statut tabagique et IMC

Tableau 26 : Associations entre expositions vie et asthme actuel ayant débuté à l'âge adulte, stratifiées selon l'IMC

		<b>IMC ≤ 25</b>		<b>IMC &gt; 25</b>	
		Asthme > 16 ans		Asthme > 16 ans	
<b>Asthmogènes</b>	n	Odds ratio (IC95%)	n	Odds ratio (IC95%)	p
<b>Sensibilisants HMW</b>		2015	987		
Ref.	1450	1	680	1	
Exposés	565	1,33 [0,93-1,90]	307	<b>1,75 [1,18-2,62]</b>	0,33
<b>Sensibilisants LMW</b>		2038	1006		
Ref.	1450	1	680	1	
Exposés	588	1,27 [0,88-1,82]	326	<b>1,60 [1,06-2,40]</b>	0,49
<b>Irritants</b>		2376	1316		
Ref.	1450	1	680	1	
Exposés	926	1,14 [0,82-1,58]	636	<b>1,51 [1,06-2,16]</b>	0,39
<b>PND</b>		2042	1027		
Ref.	1450	1	680	1	
Exposés		1,30 [0,91-1,85]	347	<b>1,58 [1,06-2,34]</b>	0,48
<b>Solvants organiques</b>		1682	856		
Ref.	1450	1	680	1	
Exposés	232	0,97 [0,54-1,73]	176	0,93 [0,51-1,68]	0,86

Régressions logistiques multinomiales ajustées sur âge, sexe, et statut tabagique

Tableau 27 : Associations entre expositions professionnelles vie et asthme actuel ayant débuté à l'âge adulte stratifiées sur le statut tabagique

	Non-fumeur		Fumeur vie		p
	n	Asthme >16 ans Odds ratio (IC95%)	n	Asthme >16 ans Odds ratio (IC95%)	
<b>Asthmogènes</b>					
<b>Sensibilisants HMW</b>	1580		1659		
Ref.	1147	1	1159	1	
Exposés	433	<b>1,71 [1,14-2,55]</b>	500	<b>1,44 [1,01-2,06]</b>	0,17
<b>Sensibilisants LMW</b>	1587		1697		
Ref.	1147	1	1159	1	
Exposés	440	<b>1,61 [1,07-2,41]</b>	538	1,34 [0,93-1,92]	0,13
<b>Irritants</b>	1871		2108		
Ref.	1147	1	1159	1	
Exposés	724	<b>1,42 [0,99-2,06]</b>	949	1,25 [0,90-1,72]	0,27
<b>PND</b>	1604		1709		
Ref.	1147	1	1159	1	
Exposés	457	<b>1,55 [1,05-2,31]</b>	550	1,36 [0,96-1,93]	0,11
<b>Solvants organiques</b>	1323		1423		
Ref.	1147	1	1159	1	
Exposés	176	1,05 [0,55-2,00]	264	0,92 [0,53-1,59]	0,05

Régressions logistiques multinomiales ajustées sur âge, sexe, et IMC

#### 5.3.4. Sensibilisants/irritants/produits de nettoyage et contrôle de l'asthme

Nous avons mis en évidence des associations positives significatives avec des OR > 2 entre les expositions passées à tous les agents, à l'exception des solvants organiques, et l'asthme non contrôlé de l'adulte : 2,69 (95%CI 1,52-4,78) pour les sensibilisants HMW, 2,27 (1,24-4,37) pour les sensibilisants LMW, 2,32 (1,36-3,95) pour les irritants et 2,59 (1,48-4,54) pour les PND (Figure 8). En utilisant des variables d'exposition en trois catégories, les associations étaient significatives entre les niveaux moyens et élevés d'exposition à des irritants, aux PND et aux sensibilisants HMW et LMW, et l'asthme non contrôlé (Tableau 28). Les associations étaient également significatives pour les expositions professionnelles actuelles, avec des Odds Ratio plus élevés : 3,43 (1,26-9,34) pour les sensibilisants HMW, 2,81 (0,99-8,00) pour les sensibilisants LMW, 3,62 (1,55-8,45) pour les irritants et 3,76 (1,54-9,18) pour les PND. Aucune association n'a été trouvée entre les expositions professionnelles vie et l'asthme contrôlé, alors que des associations significatives entre les expositions actuelles aux sensibilisants HMW et LMW et l'asthme contrôlé ont été observées.

En utilisant les participants dont l'asthme est contrôlé comme référence, des associations significatives ont été observées entre les expositions vie aux sensibilisants HMW (OR 2,07,

95%CI 1,08-3,94), aux irritants (2,10, 1,14-3,84) et aux PND (2,24, 1,18-4,26) et l'asthme non contrôlé (Tableau 29). Aucune association significative n'a été observée pour les analyses sur les expositions actuelles.



Tableau 28 : Associations entre expositions professionnelles et contrôle de l'asthme chez des participants avec un asthme ayant débuté à l'âge adulte

	Exposition vie			Exposition actuelle		
		ACT≥20	ACT<20		ACT≥20	ACT<20
	n	Odds ratio (IC95%)	Odds ratio (IC95%)	n	Odds ratio (IC95%)	Odds ratio (IC95%)
<b>Sensibilisants HMW</b>	3007			1894		
Réf.	2134	1	1	1497	1	1
Exposés	873	1,32 [0,98-1,77]	<b>2,69 [1,52-4,78]</b>	397	<b>1,61 [1,08-2,40]</b>	<b>3,43 [1,26-9,34]</b>
Moyenne	443	1,06 [0,70-1,59]	<b>2,60 [1,28-5,30]</b>	202	1,10 [0,60-2,01]	-
Haute	430	<b>1,59 [1,11-2,27]</b>	<b>2,80 [1,40-5,59]</b>	195	<b>2,15 [1,33-3,49]</b>	<b>5,67 [1,96-16,4]</b>
<b>Sensibilisants LMW</b>	3049			1901		
Réf.	2134	1	1	1497	1	1
Exposés	915	1,27 [0,94-1,70]	<b>2,27 [1,24-4,37]</b>	404	<b>1,57 [1,05-2,34]</b>	2,81 [0,99-8,00]
Moyenne	805	1,30 [0,96-1,78]	<b>2,45 [1,39-4,63]</b>	381	-	-
Haute	110	0,98 [0,44-2,16]	-	23	-	-
<b>Irritants</b>	3698			2062		
Réf.	2134	1	1	1497	1	1
Exposés	1564	1,12 [0,86-1,47]	<b>2,32 [1,36-3,95]</b>	565	1,37 [0,94-1,98]	<b>3,62 [1,55-8,45]</b>
Moyenne	1211	1,11 [0,83-1,48]	<b>2,34 [1,33-4,13]</b>	496	1,28 [0,86-1,90]	<b>4,10 [1,75-9,61]</b>
Haute	353	1,16 [0,75-1,80]	<b>2,24 [1,01-4,92]</b>	69	2,02 [0,93-4,42]	-
<b>PND</b>	3073			1937		
Réf.	2134	1	1	1497	1	1
Exposés	939	1,20 [0,90-1,61]	<b>2,59 [1,48-4,54]</b>	440	1,43 [0,96-2,12]	<b>3,76 [1,54-9,18]</b>
Moyenne	749	1,18 [0,86-1,63]	<b>2,49 [1,36-4,57]</b>	400	1,36 [0,90-2,06]	<b>4,08 [1,67-9,95]</b>
Haute	190	1,27 [0,75-2,17]	<b>2,92 [1,22-7,03]</b>	40	-	-
<b>Solvants organiques</b>	2542			1595		
Réf.	2134	1	1	1497	1	1
Exposés	408	0,84 [0,52-1,33]	1,51 [0,63-3,63]	98	0,63 [0,23-1,83]	-
Moyenne	362	0,95 [0,60-1,52]	1,74 [0,72-4,20]	94	-	-
Haute	46	-	-	4	-	-

Régressions logistiques multinomiales ajustées sur âge, sexe, IMC et statut tabagique

Exposition a été évaluée avec le MEE OAsJEM (<http://oasjem.vjf.inserm.fr/>)

Figure 8 : Associations entre expositions professionnelles et contrôle de l'asthme chez des participants avec un asthme de l'adulte

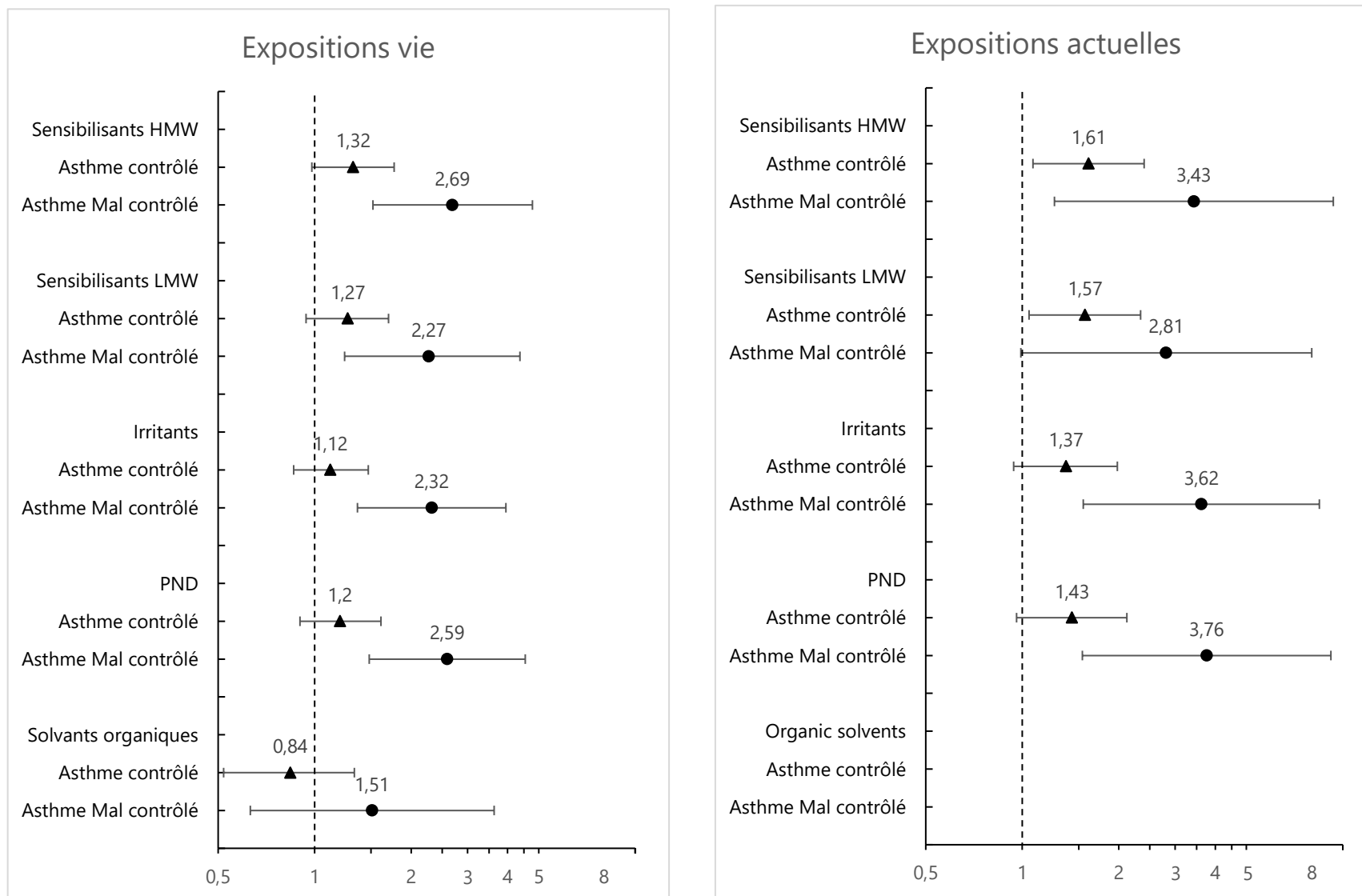


Tableau 29 : Associations entre expositions professionnelles et asthme non-contrôlé chez des participants avec un asthme ayant débuté à l'âge adulte

	Exposition vie		Exposition actuelle	
	n	ACT<20 Odds ratio (IC95%)	n	ACT<20 Odds ratio (IC95%)
<b>Sensibilisants HMW</b>	263		148	
Réf.	164	1	104	1
Exposés	99	<b>2,07 [1,08-3,94]</b>	44	1,48 [0,49-4,44]
<b>Sensibilisants LMW</b>	259		147	
Réf.	164	1	104	1
Exposés	95	1,84 [0,93-3,65]	43	1,19 [0,38-3,79]
<b>Irritants</b>	311		162	
Réf.	164	1	154	1
Exposés	147	<b>2,10 [1,14-3,84]</b>	58	2,21 [0,86-5,69]
<b>PND</b>	266		152	
Réf.	164	1	104	1
Exposés	102	<b>2,24 [1,18-4,26]</b>	48	2,13 [0,79-5,71]
<b>Solvants organiques</b>	194		109	
Réf.	164	1	104	1
Exposés	30	2,11 [0,69-6,45]	5	2,97 [0,20-43,80]

Régressions logistiques multinomiales ajustées sur âge, sexe, IMC et statut tabagique

Exposition a été évaluée avec le MEE OAsJEM (<http://oasjem.vjf.inserm.fr/> )

Haute : haute probabilité d'exposition à intensité haute ou modérée

Moyenne : probabilité moyenne ou faible d'exposition de faible intensité

HMW: High Molecular Weight

LMW: Low Molecular Weight

PND: Produits de nettoyage et de désinfection

Tableau 30 : Associations entre expositions professionnelles et contrôle de l'asthme ayant débuté à l'âge adulte

	Exposition vie			Exposition actuelle		
	n	ACT $\geq$ 20 Odds ratio (IC95%)	ACT<20 Odds ratio (IC95%)	n	ACT $\geq$ 20 Odds ratio (IC95%)	ACT<20 Odds ratio (IC95%)
<b>Irritants</b>	3504			1926		
<b>Excluant les sensibilisants LMW *</b>						
Réf.	2134	1	1	1497	1	1
Exposés	1370	1,13 [0,86-1,50]	<b>2,37 [1,37-4,09]</b>	429	1,50 [1,00-2,23]	<b>4,57 [1,95-10,71]</b>
Moyenne	1044	1,16 [0,83-1,53]	<b>2,38 [1,32-4,27]</b>	362	1,39 [0,90-2,15]	<b>5,38 [2,29-12,65]</b>
Haute	326	1,16 [0,74-1,81]	<b>2,34 [1,07-5,17]</b>	67	2,09 [0,96-4,59]	-

Régressions logistiques multinomiales ajustées sur âge, sexe, IMC et statut tabagique

Exposition a été évaluée avec le MEE OAsJEM (<http://oasjem.vjf.inserm.fr/> )

Haute : haute probabilité d'exposition à intensité haute ou modérée

Moyenne : probabilité moyenne ou faible d'exposition de faible intensité

\*Exposition aux irritants excluant les agents également classés comme LMW sensibilisants

Enfin, nous avons mené des analyses de sensibilité avec une variable sur les expositions aux irritants qui excluait toutes les expositions mixtes irritants/sensibilisants LMW., Nous avons observé des associations significatives et similaires à celles observées dans nos analyses principales (Tableau 30). Les résultats étaient également similaires aux analyses principales lorsqu'ils étaient limités aux femmes (non montré). En stratifiant sur l'IMC, nous avons observé des associations significatives entre toutes les expositions étudiées, y compris les solvants organiques, et un risque accru d'asthme non contrôlé uniquement chez les participants ayant un IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> (interaction p allant de 0,05 à 0,10, Tableau 31). Nous avons observé des associations similaires chez les fumeurs et les non-fumeurs (Tableau 32, toutes les interactions p > 0,05).

Tableau 31 : Associations entre expositions professionnelles vie et contrôle de l'asthme chez des sujets avec un asthme ayant débuté à l'âge adulte, stratifiées sur l'IMC

	<b>IMC ≤ 25</b>		<b>IMC &gt; 25</b>		p*
	n	ACT < 20 Odds ratio (IC95%)	n	ACT < 20 Odds ratio (IC95%)	
<b>Sensibilisants HMW</b>	2016		991		
Réf.	1451	1	683	1	
Exposés	565	<b>4,76 [2,00-11,32]</b>	308	1,49 [0,66-3,33]	0,05
<b>Sensibilisants LMW</b>	2039		1010		
Réf.	1451	1	683	1	
Exposés	588	<b>4,05 [1,63-10,04]</b>	327	1,28 [0,56-2,95]	0,07
<b>Irritants</b>	2378		1320		
Réf.	1451	1	683	1	
Exposés	927	<b>4,23 [1,82-9,86]</b>	637	1,40 [0,70-2,80]	0,06
<b>PND</b>	2043		1030		
Réf.	1451	1	683	1	
Exposés	592	<b>4,31 [1,79-10,37]</b>	347	1,66 [0,79-3,51]	0,10
<b>Solvants organiques</b>	1683		859		
Réf.	1451	1	683	1	
Exposés	232	<b>4,17 [1,29-13,45]</b>	176	-	-

Régressions logistiques multinomiales ajustées sur âge, sexe et statut tabagique

\*p d'interaction entre exposition et IMC

Tableau 32 : Associations entre expositions vie et contrôle de l'asthme chez des sujets avec un asthme ayant débuté à l'âge adulte adultes, stratification sur le statut tabagique

	<b>Non-fumeurs</b>		<b>Fumeurs vie</b>		p
	n	ACT<20 Odds ratio (IC95%)	n	ACT<20 Odds ratio (IC95%)	
<b>Sensibilisants HMW</b>	1452		1555		
Réf.	1044	1	1090	1	
Exposés	408	<b>3,15 [1,36-7,33]</b>	465	<b>2,34 [1,06-5,13]</b>	0,26
<b>Sensibilisants LMW</b>	1458		1591		
Réf.	1044	1	1090	1	
Exposés	414	2,37 [0,95-5,90]	501	2,17 [0,97-4,86]	0,15
<b>Irritants</b>	1727		1971		
Réf.	1044	1	1090	1	
Exposés	683	<b>2,36 [1,05-5,28]</b>	881	<b>2,26 [1,11-4,68]</b>	0,28
<b>PND</b>	1474		1599		
Réf.	1044	1	1090	1	
Exposés	430	<b>2,54 [1,08-5,97]</b>	509	<b>2,61 [1,24-5,52]</b>	0,25
<b>Solvants organiques</b>	1210		1332		
Réf.	1044	1	1090	1	
Exposés	166	1,60 [0,43-6,06]	242	-	-

Régressions logistiques multinomiales ajustées sur âge, sexe et IMC

\*p d'interaction entre exposition et Statut tabagique

### 5.3.5. Synthèse des résultats

Dans une vaste étude française en population, nous avons observé des associations significatives entre l'exposition professionnelle à des irritants, des désinfectants et des produits de nettoyage, des sensibilisants HMW et LMW et l'asthme actuel ayant débuté à l'âge adulte. Nous avons également observé des associations significatives entre ces expositions et l'asthme non contrôlé ayant débuté à l'âge adulte, à la fois par rapport au groupe de référence et par rapport aux participants dont l'asthme est contrôlé.

### 5.3.6. Comparaison des résultats à la littérature

En ce qui concerne les sensibilisants de haut et bas poids moléculaires (HMW, LMW), nos résultats sont cohérents avec les études épidémiologiques précédentes qui ont mis en évidence des associations significatives avec l'asthme incident [166, 256], l'asthme actuel [30] ou l'asthme ayant débuté à l'âge adulte non contrôlé [33].

Nos résultats sur ce 3<sup>ème</sup> objectif de thèse apportent de nouvelles preuves d'une association positive entre les expositions professionnelles chroniques aux irritants et l'asthme. Deux études avaient mis en évidence des associations entre l'exposition à des niveaux faibles/modérés

d'irritants et l'asthme [30] ou avec un endotype spécifique d'asthme actuel de l'adulte basé sur la présence de symptômes, de traitements, d'un niveau élevé des biomarqueurs de stress oxydant et une inflammation neutrophilique [274]. D'autres publications, évaluant toutes l'exposition par l'AsJEM (Asthma-specific JEM) [179], n'ont pas détecté d'associations entre les expositions professionnelles à des doses faibles ou modérées d'irritants et l'asthme [275], la sévérité de l'asthme [276] ou son développement [277].

Les associations entre l'exposition chronique à des irritants professionnels et le contrôle de l'asthme sont encore moins documentées. En dehors des études sur les produits de nettoyage (Tableau 12), très peu d'études ont porté sur les irritants en général et leurs associations avec l'asthme non contrôlé. Chez les participants de deux études de cohorte danoises, Skaaby et al. n'ont pas trouvé d'associations significatives entre les expositions professionnelles aux irritants et les exacerbations de l'asthme, ce qui est un concept différent du contrôle, qui n'était pas évalué [278]. Dans l'ECRHS, aucune association n'a été observée entre les expositions aux irritants, évaluées par l'AsJEM, et l'asthme non contrôlé chez l'adulte [33].

### 5.3.7. Forces et limites de l'étude

À notre connaissance, ce travail est l'une des seules études à utiliser l'OAsJEM dans une grande cohorte et à étudier les associations entre les expositions professionnelles à des irritants, y compris les PND, et l'asthme ayant débuté à l'âge adulte et l'asthme ayant débuté à l'âge adulte non contrôlé. L'un des points forts de nos travaux au sein de cet objectif 3 est la grande taille de la cohorte NutriNet-Santé, qui permet d'avoir une puissance suffisante pour nos analyses. Notre étude est également l'une des premières pour le contrôle à porter sur une population générale (c'est-à-dire non limitée à des travailleurs spécifiques). Cependant, notre étude présente également certaines limites, notamment sa conception transversale. En outre, cette cohorte peut ne pas être adéquate pour étudier le rôle des solvants dans l'asthme, car l'exposition aux solvants est rare dans cette population, qui comprend surtout des femmes ayant un niveau d'études élevé. De plus, notre population d'étude n'est pas représentative de la population française générale en raison notamment de la surreprésentation des femmes et des participants plus instruits.

### 5.3.8. Conclusions

En conclusion, les résultats de cette vaste étude française montrent que l'exposition professionnelle aux sensibilisants, aux irritants et au PND est associée à l'asthme actuel ayant débuté à l'âge adulte et à un mauvais contrôle de l'asthme. Les PND et les irritants étant des expositions courantes au travail, leurs effets néfastes sur la santé respiratoire, y compris l'asthme et le mauvais contrôle de l'asthme, peuvent être conséquents et coûteux. Ces expositions doivent être considérées avec attention sur les lieux de travail pour prévenir l'asthme et améliorer la qualité de vie des travailleurs. Les médecins du travail doivent prendre en compte ces expositions et conseiller de les réduire ou envisager une amélioration des conditions de travail, en particulier chez les travailleurs souffrant d'asthme.



## 6. Discussion générale

---

### 6.1. Discussion et synthèse générale des résultats

Cette thèse a pour principal objectif d'étudier l'impact des expositions aux irritants, comprenant en particulier les PND et les solvants, sur l'asthme. Elle s'articule ainsi autour de 3 objectifs principaux pour examiner les associations entre les expositions aux irritants et l'asthme actuel, évalué de façon dichotomique et semi-quantitative, ainsi que son contrôle, et ce en utilisant trois différentes méthodes d'évaluation des expositions professionnelles. Dans un premier temps nous avons étudié, dans la cohorte Constances, les associations entre les expositions professionnelles à des irritants spécifiques, les solvants, et l'asthme actuel ainsi que le score de symptômes d'asthme. Nous avons ensuite examiné 3 grands groupes d'agents : les irritants avec une attention particulière portée aux PND et aux solvants et les sensibilisants de haut poids moléculaire (HMW) et de bas poids moléculaire (LMW) qui sont des asthmogènes connus. Nous avons étudié, dans la cohorte Constances, l'impact des irritants en général notamment des PND et solvants sur l'asthme actuel, et le score de symptômes. Enfin, dans la cohorte NutriNet-Santé, nous avons évalué l'effet des irritants en milieu professionnel sur l'asthme actuel et son contrôle, en tenant compte de l'âge de début d'asthme.

#### 6.1.1. Principaux résultats

Mes travaux de thèse ont montré que les expositions professionnelles à plusieurs groupes d'agents sensibilisants et irritants, peuvent jouer un rôle dans l'asthme. Comme attendu, nous avons observé que les expositions professionnelles vie aux deux types de sensibilisants (asthmogènes connus) étaient significativement associées à un risque accru de symptômes d'asthme, d'asthme actuel, en particulier pour l'asthme de l'adulte, et à son mauvais contrôle. Concernant les irritants, nos analyses transversales dans la cohorte Constances ont montré que ces expositions vie étaient associées à un risque accru d'asthme actuel et à un score de symptômes d'asthme plus élevé. Dans la cohorte NutriNet-Santé, nous avons en plus mis en évidence des associations significatives entre les expositions actuelles aux irritants et l'asthme actuel ayant débuté à l'âge adulte ainsi que son mauvais contrôle. Aucune association n'a été mise en évidence pour l'asthme ayant débuté dans l'enfance. Parmi les irritants, les analyses dans les deux cohortes ont permis de montrer que les *expositions vie et actuelles* aux PND

étaient associées à un risque accru de symptômes d'asthme, d'asthme actuel ayant débuté à l'âge adulte, et à son mauvais contrôle, chez les hommes et les femmes. En revanche, pour les expositions aux solvants, les résultats dans les deux cohortes différaient. Les expositions *vie* aux solvants étaient associées à un score plus élevé de symptômes chez les hommes et les femmes, quel que soit la méthode d'évaluation utilisée, dans la cohorte Constances. Par contre dans la cohorte NutriNet-Santé, aucune association significative n'a été mise en évidence entre l'exposition aux solvants et l'asthme ou son contrôle.

Sur l'ensemble de mes travaux, les résultats obtenus sur les expositions aux irritants étaient cohérents pour suggérer leur rôle délétère dans l'asthme et son contrôle. Toutefois les résultats différaient parfois entre les deux cohortes, et pouvaient varier selon plusieurs facteurs notamment le sexe, la définition de l'asthme (asthme actuel ou score de symptômes), la méthode d'évaluation des expositions et la temporalité de l'exposition.

Des différences dans les résultats entre hommes et femmes étaient parfois observées. Ainsi, pour les *expositions vie* aux solvants dans la cohorte Constances, nous avons observé des associations positives significatives avec l'asthme actuel chez les femmes, quel que soit la méthode d'évaluation de l'exposition (questionnaire ; MEEs), alors que chez les hommes une association significative était observée seulement lorsque l'exposition était évaluée par questionnaire (Tableaux 16, 17 & 19). Des résultats discordants selon l'évaluation de l'asthme actuel (dichotomique ( $OR < 1$ ), semi-quantitative ( $MSR > 1$ )) étaient observés pour l'exposition *vie* à des sensibilisants de petit poids moléculaire et les irritants chez les hommes, ce qui n'était pas le cas chez les femmes (Tableau 19). Pour les *expositions actuelles* aux sensibilisants de haut poids moléculaire, des associations positives et significatives étaient observées avec l'asthme actuel et le score de symptômes d'asthme chez les hommes uniquement (Tableau 20). Au contraire, chez les femmes, des associations significatives négatives ont été mises en évidence pour les expositions actuelles aux sensibilisants de haut poids moléculaire, et ceci quel que soit la méthode d'évaluation de l'asthme (Tableau 20).

Selon les différentes méthodes d'estimation des expositions professionnelles utilisées, notamment concernant les solvants (questionnaire, MEE solvants et MEE OAsJEM), les résultats pouvaient varier. Nous avons obtenu plus d'associations significatives et/ou des associations plus fortes en employant les questionnaires qu'avec les MEE solvants ou OAsJEM.

Enfin, les différentes temporalités d'exposition professionnelle (*vie* ou *actuelle*) aboutissaient à des résultats parfois dissemblables. Dans la cohorte Constances, nous observions plus

d'associations significatives et des ORs plus élevés avec les expositions *vie* qu'avec les expositions *actuelles*. Nous avons au contraire constaté dans la cohorte NutriNet-Santé que les associations significatives étaient plus fortes avec les expositions *actuelles* pour tous les outcomes respiratoires étudiés. Ces différences dans les associations selon la temporalité pouvaient aussi varier selon le genre, comme précédemment discuté.

### 6.1.2. Aspects étiologiques

Les résultats de cette thèse sur les expositions aux sensibilisants confirment les connaissances, issues de nombreuses études notamment sur le rôle délétère des sensibilisants de haut poids moléculaire dans l'asthme [23], et leurs associations avec l'asthme de l'adulte, son mauvais contrôle et le score de symptômes d'asthme [30, 33, 166, 256, 279, 280].

L'apport majeur de mes travaux de thèse porte sur l'impact d'une exposition chronique à des irritants dans l'asthme. Ces travaux apportent des preuves supplémentaires sur les associations entre *l'exposition professionnelle vie et actuelle* aux irritants, et l'asthme, les symptômes d'asthme ainsi qu'un mauvais contrôle de l'asthme. Le rôle d'une exposition chronique à des irritants dans l'asthme est encore très discuté aujourd'hui, alors que ces expositions sont très courantes. De plus, il a été suggéré que les asthmatiques peuvent-être sensibles à de plus faibles niveaux d'irritants que des personnes sans asthme [281]. Peu d'études ont évalué l'impact des irritants en général et la plupart des publications scientifiques sur cette thématique se focalisaient soit sur les PND ou soit sur les expositions aiguës aux irritants. Certaines études épidémiologiques mettaient en évidence des associations significatives entre des expositions chroniques à niveau faible d'irritants, évalué par la AsJEM et l'asthme [30] alors que d'autres ne mettaient pas en évidence d'associations ni avec l'asthme, ni avec sa sévérité [33, 275–277]. Ces différences dans les résultats pourraient en partie s'expliquer par l'évaluation différente de l'exposition chronique aux irritants (AsJEM et OAsJEM). En utilisant la matrice OAsJEM, des associations ont été mises en évidence entre l'exposition actuelle à des irritants et un endotype spécifique d'asthme actuel de l'adulte [274]. Il n'y a actuellement pas d'étude épidémiologique qui se focalise sur les expositions professionnelles chroniques aux irritants en général et le contrôle de l'asthme. Les rares études impliquant des irritants professionnels dans le mauvais contrôle de l'asthme se concentrent sur les seuls PND [34] ou combinent des expositions irritantes et sensibilisantes [33, 35, 36]. Il est donc grandement nécessaire de renforcer les connaissances épidémiologiques sur ce sujet.

Parmi les irritants, nous avons porté un intérêt particulier aux PND et aux solvants qui sont des expositions professionnelles courantes. Lors de la dernière décennie, les preuves d'un rôle délétère des PND sur l'asthme ont été confortées avec notamment plusieurs études épidémiologiques parmi les personnels de soins, les infirmières et les personnels de ménage qui mettaient en évidence de associations significatives avec un risque accru d'asthme [242, 248, 282, 283]. Les associations significatives que nous avons observé, dans cette thèse, entre les expositions aux PND et un risque accru d'asthme actuel et un score plus élevé de symptômes d'asthme se rapprochent des précédentes données de la littérature. Les résultats significatifs que nous avons observé sur l'asthme de l'adulte dans NutriNet-Santé sont également en accord avec les rares études qui différencient les asthmes débutés à l'âge adulte ou lors de l'enfance [33, 256, 276]. Enfin, nos résultats sur les associations entre expositions actuelles aux PND et un mauvais contrôle de l'asthme de l'adulte dans NutriNet-Santé viennent renforcer les connaissances limitées sur le sujet [33, 34] et confirment le rôle délétère de ces agents dans l'asthme, ses symptômes et son contrôle. Les résultats observés dans l'étude NutriNet-Santé sur les expositions vie et actuelle aux PND et le mauvais contrôle de l'asthme de l'adulte sont cohérents avec ceux de l'étude ECRHS qui évaluait l'exposition avec la MEE AsJEM [33], avec des ORs du même ordre de grandeur. Dans ces 2 études aucune association n'avait été mise en évidence avec l'asthme de l'enfance.

De plus, dans un cadre longitudinal dans Constances, nous avons observé, lors d'analyses préliminaires, des associations significatives entre les expositions actuelles aux PND et la survenue de symptômes d'asthme chez les hommes, en cohérence avec ceux observés dans la cohorte ECRHS [284]. Néanmoins, aucune association n'a été mise en évidence chez les femmes alors qu'elles étaient plus exposées aux PND que les hommes (Tableau 18). Nos résultats préliminaires ne semblent pas cohérents avec ceux obtenus dans la littérature puisque certaines études ont mis en évidence des associations significatives entre expositions aux PND et augmentation du risque de symptômes respiratoires chez les femmes uniquement [285] ou des associations significatives et plus élevées chez les femmes que chez les hommes entre expositions professionnelles et asthme ou crises d'essoufflement [286].

Au sujet des solvants, nous avons étudié des solvants spécifiques (objectif 1) avec des questionnaires et la MEE solvants dans Constances puis les solvants organiques dans leur globalité avec la MEE OASJEM dans Constances puis NutriNet-Santé (objectifs 2 et 3). Nos résultats sont les premiers, à notre connaissance, portant sur les associations entre des

expositions professionnelles à des solvants spécifiques et l'asthme ou le score de symptômes d'asthme. Nous avons ainsi observé dans la cohorte Constances des associations positives et significatives entre les *expositions vie* à des solvants spécifiques et l'asthme actuel et le score de symptômes d'asthme. Pour les solvants en général, que ce soit avec le questionnaire, la MEE solvants construite à partir des réponses aux questionnaires ou avec la MEE OAsJEM, nous avons observé, dans la cohorte Constances, des associations positives et significatives entre les *expositions professionnelles vie et actuelles* aux solvants et un niveau plus élevé du score de symptômes d'asthme. Pour leur part, les analyses sur les solvants organiques dans la cohorte NutriNet-Santé n'ont pas mis en évidence d'association significative entre ces expositions (OAsJEM) et l'asthme actuel de l'adulte ou le mauvais contrôle de l'asthme. La population de cette cohorte, qui comprend une majorité de femmes et de personnes avec un niveau de diplôme élevé, avait une faible proportion de participants exposés aux solvants et n'était donc pas la plus adaptée pour examiner ces associations spécifiques. Les résultats obtenus sur les solvants dans Constances étaient cohérents avec ceux de deux précédentes études épidémiologiques transversales sur les solvants et vapeurs de solvants [31, 32] qui observaient des associations significatives entre ces expositions professionnelles et l'asthme de l'adulte ainsi que des symptômes respiratoires (toux sèche chronique).

Par contre, nos résultats sur les solvants et l'asthme actuel étaient différents selon les méthodes d'évaluation des expositions professionnelles employées. Pour les expositions aux solvants étudiés en tant que groupe unique, nous avons observé des associations positives et significatives lorsque nous avons employé les questionnaires mais pas lorsque nous avons utilisé les 2 MEE. L'évaluation de l'exposition par questionnaire pourrait induire une surestimation des associations entre expositions professionnelles et asthme. De plus, les proportions d'exposés aux solvants estimées étaient légèrement plus importantes avec la MEE solvants construite à partir des déclarations (18,4% avec une forte probabilité d'exposition) ou les questionnaires (15%) que celles obtenues avec la MEE OAsJEM (10%). Ces différences entre OAsJEM et questionnaire pourraient s'expliquer du fait que ce dernier prend en compte dans les expositions aux solvants les peintures/vernis et encres/teintures qui contiennent des solvants mais ne peuvent pas stricto sensu être classés comme tels.

D'un point de vue de santé publique, ces travaux montrent qu'il est important pour les cliniciens de considérer toutes ces expositions professionnelles aux irritants non seulement dans la prévention mais aussi le suivi des sujets asthmatiques.

### 6.1.3. Aspects méthodologiques

Mes travaux présentent plusieurs aspects méthodologiques originaux et cette partie discute en premier lieu des définitions standardisées d'asthme utilisées, puis des biais liés aux différentes méthodes d'évaluation des expositions professionnelles et enfin, des différences observées dans les résultats selon les temporalités d'expositions et du biais du travailleur sain.

#### *Evaluation de l'asthme*

Nous avons dans le cadre de nos travaux utilisé plusieurs définitions standardisées de l'asthme en épidémiologie : l'asthme vie, l'asthme actuel de l'enfant ( $\leq 16$  ans) et de l'adulte, le score de symptômes d'asthme.

Les définitions dichotomiques de l'asthme vie et l'asthme actuel sont les plus couramment utilisées dans les études épidémiologiques. Toutefois, ces définitions sont basées sur des questions différentes. Des questionnaires standardisés permettant de définir les variables asthme vie et asthme actuel ont été développés dans les cohortes ECRHS [287] et EGEA [268]. Ces définitions standardisées ont été utilisées dans plusieurs études épidémiologiques qui ont mis en évidence des associations positives et significatives entre les expositions professionnelles aux astmogènes, notamment aux PND, et l'asthme [33, 288]. Néanmoins ces définitions standardisées ne sont pas systématiquement utilisées, notamment dans les travaux épidémiologiques concernant l'exposition professionnelle aux solvants [31, 224, 289]. Le score de symptômes d'asthme [78] qui est un score continu présente des avantages par rapport aux définitions dichotomiques classiques de l'asthme. Il augmente la puissance pour détecter les facteurs de risque par rapport aux définitions dichotomiques de l'asthme [78, 79, 290]. De plus, dans le cadre d'analyses sur des expositions professionnelles, le score est particulièrement pertinent car l'asthme professionnel est sous-diagnostiqué et sous-estimé [291]. En effet, l'utilisation du score permet d'étudier les associations en incluant des sujets symptomatiques qui n'ont pas été identifiés ou diagnostiqués comme asthmatiques [23, 78]. Dans la cohorte Constances, des associations significatives entre les expositions aux irritants et un niveau élevé du score de symptômes d'asthme, ont ainsi été observées quel que soit le statut asthmatique vie des participants, confirmant l'effet délétère de ces agents sur la santé respiratoire. Les

associations entre les expositions et le score de symptômes d'asthme ou l'asthme actuel étaient parfois différentes. Bien que ces différentes estimations des associations ne soient pas directement comparables (ratios de score moyen vs. odds ratios), nous avons observé des associations plus souvent significatives et plus fortes entre les expositions vie et le score de symptômes d'asthme qu'avec l'asthme actuel, notamment lorsque les expositions ont été évaluées avec les MEE solvants et OAsJEM. Ces disparités dans les résultats obtenus avec le score de symptômes et l'asthme actuel pourraient s'expliquer par une méconnaissance et un sous-diagnostic de l'asthme au travail [241]. Le biais du travailleur sain peut également contribuer à ces résultats différents. Les asthmatiques actuels pourraient être amenés à choisir des emplois non exposés ou faire le choix de changer d'emploi pour modifier leurs conditions de travail dans une plus large mesure que les participants présentant des symptômes mais non identifiés comme asthmatiques, ce qui pourrait conduire à une sous-estimation des associations entre exposition professionnelle et asthme actuel [165]. Malgré l'utilisation de définitions standardisées et validées de l'asthme, des erreurs de diagnostic et de classement de la maladie sont toujours possibles car l'asthme provoqué par des irritants partage des symptômes communs avec d'autres pathologies telles que le syndrome de dysfonctionnement des cordes vocales [25].

Nous avons également étudié le contrôle de l'asthme chez des sujets avec un asthme actuel. Comme discuté précédemment, le contrôle de l'asthme est l'objectif à atteindre dans la prise en charge de la maladie. En épidémiologie comme en clinique (notamment pour le choix et l'adaptation des traitements), le contrôle de l'asthme est maintenant considéré comme plus pertinent à étudier que la sévérité de l'asthme [292]. Nous avons utilisé une définition validée incorporant différents aspects tels que les symptômes, l'impact et la perception de la maladie sur la vie quotidienne [70]. Les déterminants professionnels de la sévérité [276] et du contrôle de l'asthme [34, 36] ont fait l'objet d'un nombre limité d'études épidémiologiques. Ainsi, notre étude fournit des données supplémentaires concernant l'impact négatif d'une exposition professionnelle aux irritants et aux PND sur le contrôle de l'asthme.

#### *Biais liés à l'évaluation des expositions professionnelles : forces et faiblesses des questionnaires et MEE*

Dans notre étude, nous avons utilisé à la fois des questionnaires et des MEE pour évaluer les expositions professionnelles. Nos premiers résultats sur les expositions aux solvants et l'asthme

étaient basés sur les déclarations dans les questionnaires de la cohorte Constances. Ils étaient cohérents avec les deux études précédentes sur les solvants et l'asthme qui ont utilisé cette méthode d'évaluation [31, 32]. Dans une étude précédente dans Constances, des associations significatives avaient également été observées entre l'exposition aux solvants déclarée par questionnaire et de moins bonnes performances cognitives [269]. La déclaration est une des méthodes d'évaluation des expositions professionnelles les plus courantes mais elle peut introduire des biais de classement [164], notamment des biais de classement différentiels, dus à une déclaration différente des expositions chez les asthmatiques par rapport aux non-asthmatiques et qui pourraient conduire à une surestimation ou une sous-estimation des associations [183]. Pour réduire ce type de biais, nous avons construit une MEE spécifique aux solvants, basée sur les réponses aux questionnaires des participants de la cohorte Constances. Avec cette MEE qui attribue une exposition selon le métier et indépendamment du statut asthmatique ou symptomatique du sujet, le risque d'erreur de classement différentielle est réduit [164]. Toutefois, cette méthode peut potentiellement induire, comme toutes les MEE, des biais de classement non différentiels, en partie dus à l'hétérogénéité (tâches, conditions de travail) entre les sujets au sein d'un même emploi, et pourrait ainsi sous-estimer les associations entre les expositions et l'asthme [176]. La MEE que nous avons développé a également ses propres limites. Nous avons généré la MEE avec des données sur les expositions actuelles et les emplois actuels, puis nous l'avons utilisée pour évaluer les expositions vie entière en l'appliquant sur des historiques d'emplois complets. Les expositions dans un emploi donné peuvent changer au fil des années et les expositions actuelles peuvent être différentes des expositions antérieures dans le même emploi [293]. De façon inattendue, en utilisant la MEE avec 4 classes d'expositions (pas d'exposition, exposition faible, modérée ou élevée), nous n'avons pas observé d'associations plus élevées dans les groupes ayant la plus forte probabilité d'exposition, ce qui suggérait des erreurs de classement dans l'évaluation du niveau d'exposition. Nous avons donc utilisé la MEE avec 2 classes d'exposition (non-exposés vs exposés), ce qui favorisait la sensibilité. Il est à noter que, dans le cas d'une exposition répandue comme celle aux solvants, il a été suggéré que la sensibilité était à privilégier par rapport à la spécificité [176].

Pour une des premières fois dans la littérature, nous avons appliqué la MEE OAsJEM pour évaluer les expositions professionnelles actuelles et vie. Cette MEE construite par des experts est une MEE récente basée sur une mise à jour de l'AsJEM [179, 180]. Elle évalue l'exposition à

126



un plus grand nombre d'agents (30 vs 22 pour l'AsJEM), et notamment davantage d'agents irritants, et elle classe les expositions selon des paramètres semi-quantitatifs plus précis (non-exposés/exposition modérée/exposition élevée) que l'AsJEM (non-exposés/exposés). La mise à jour de cette MEE spécifique à l'asthme avait pour but d'améliorer l'évaluation des associations entre les expositions professionnelles et l'asthme. L'usage de MEEs différentes peut ainsi expliquer en partie les différences entre nos résultats, où nous mettions en évidence des associations significatives entre une exposition chronique aux irritants et l'asthme, et les plus anciennes publications avec l'AsJEM qui n'en observaient pas [275–277]. La OAsJEM conserve toutefois les faiblesses inhérentes à une MEE ; elle peut introduire des biais de classement non-différentiels, notamment car l'hétérogénéité des tâches entre individus exerçant un même métier n'est pas prise en compte. Il est conseillé lors de l'application de la MEE OAsJEM de réaliser une expertise des métiers les plus hétérogènes [180]. Néanmoins, ceci n'a pas pu être réalisé dans ces larges cohortes Constances et NutriNet-Santé.

#### *Temporalité des expositions et biais du travailleur sain*

Dans nos travaux nous avons principalement étudié deux temporalités d'expositions : l'exposition vie et l'exposition actuelle. Pour rappel la première considérait comme exposé tout travailleur ayant eu au moins un métier classé comme exposé à l'agent d'intérêt au cours de sa carrière professionnelle. La seconde considérait toute expositions au moment ou dans les 2 années précédant l'inclusion dans les cohortes. Avec ces différentes temporalités d'expositions, nous avons obtenu des résultats différents selon les cohortes. Dans la cohorte Constances, nous avons observé plus d'associations significatives et des associations plus fortes avec l'asthme actuel et ses symptômes en utilisant les expositions vie qu'en employant les expositions actuelles. De plus, chez les femmes notamment pour les produits sensibilisants (asthmogènes connus) et contrairement à l'exposition vie, nous avons observé des associations significatives négatives entre les expositions actuelles et tant l'asthme actuel que le score de symptômes. Ce phénomène pourrait s'expliquer potentiellement par le biais du travailleur sain. Pour rappel, ce biais très connu en épidémiologie professionnelle, a permis d'expliquer les taux de mortalité moins élevés observés dans les cohortes de travailleurs par rapport à la population générale. Il implique que les personnes actives sont en meilleure santé que les sujets sans activité professionnelle. C'est un biais de sélection qui peut agir à deux niveaux : à l'embauche puis au cours de l'emploi. Globalement, les sujets avec de l'asthme vont ainsi éviter de choisir

des métiers pouvant être néfastes pour leur santé respiratoire et une fois en poste vont modifier leurs conditions de travail voire quitter leur emploi en cas de dégradation de leur état de santé [294]. Au final, ce biais conduit à une sous-estimation de l'association entre l'exposition professionnelle d'intérêt et la maladie [294]. Dans notre situation, les plus faibles associations obtenues avec les expositions actuelles par rapport aux expositions vie pourraient s'expliquer par le fait que les sujets asthmatiques ou avec des symptômes d'asthme ont exercé des métiers ayant des expositions pouvant aggraver leur état de santé et les ont quittés depuis. Il a été suggéré que le biais de sélection en cours d'emploi est plus important chez les femmes que chez les hommes [294]. Cela pourrait expliquer en partie le plus grand nombre d'associations négatives pour les expositions actuelles (OAsJEM) chez les femmes que chez les hommes.

## **6.2. Principales forces et limites**

### **6.2.1. Cohortes en population générale**

Nos analyses s'appuient sur deux grandes cohortes issues de la population générale : Constances et NutriNet-Santé [264–266]. Elles couvraient un large panel de conditions et déterminants de santé et nous ont permis d'avoir de grands échantillons qui favorisaient la puissance des analyses et permettaient ainsi de mettre en évidence des associations mêmes modestes. De surcroît, les deux cohortes utilisées ici se complétaient au niveau des informations recueillies sur la santé respiratoire. Dans la cohorte NutriNet-santé des données était disponibles pour évaluer le contrôle de l'asthme, en plus des définitions dichotomiques ou semi-quantitatives de l'asthme actuel et du score de symptômes d'asthme étudiées dans Constances. La complémentarité de ces cohortes nous a permis de confirmer le rôle délétère des expositions professionnelles vie aux PND tant sur l'asthme actuel que son mauvais contrôle. Néanmoins, des faiblesses persistent avec ces deux cohortes généralistes. Les échantillons sélectionnés pour les analyses ne reflètent pas la population française et les résultats obtenus dans ces deux cohortes ne sont probablement pas généralisables.

Les participants à NutriNet-Santé sont en grande majorité des femmes avec un haut niveau de diplôme. Cette population était ainsi peu exposée à certains agents comme les solvants et donc peu adaptée pour étudier leurs associations avec l'asthme et son contrôle. A l'inverse, la population issue de Constances est plus proche de la population générale même si certains

travailleurs avec des métiers spécifiques n'ont pas été invités à participer (agriculteurs, auto-entrepreneurs). De façon complémentaire, il a ainsi été possible d'étudier des expositions peu fréquentes dans NutriNet-Santé comme celles aux solvants.

Les résultats obtenus dans ces deux cohortes étaient cohérents notamment pour les associations entre les expositions vie et actuelles aux PND et l'asthme actuel. A l'inverse, il existait quelques divergences dans les résultats concernant les expositions actuelles aux sensibilisants HMW et LMW ainsi que pour les irritants en général. Bien qu'il soit difficile d'expliquer ces différences avec précision, elles pourraient être liées à des différences dans les métiers exercés dans les deux cohortes, et ainsi dans les niveaux et types d'expositions spécifiques parmi ces larges groupes d'exposition.

### 6.2.2. Analyses transversales/Analyses longitudinales

L'une des faiblesses de nos travaux consiste en la transversalité de nos analyses. La plupart de nos résultats ont été obtenus dans ce cadre, ce qui ne nous permet pas de conclure à une causalité entre expositions et asthme. Des analyses longitudinales étaient prévues en première intention sur les données de suivi à 4 ans de la cohorte Constances. Celles-ci furent beaucoup plus limitées que prévues du fait du nombre réduit de personnes ayant effectué le suivi à 4 ans dans Constances dû à la fermeture des CES suite à la pandémie de COVID-19 et du très petit nombre de cas d'asthme incident. Des analyses sur les données de suivi seront poursuivies une fois que plus de participants auront effectué leur visite de suivi.

## 6.3. Impact et perspectives

### 6.3.1. Solvants spécifiques

Les solvants sont des irritants couramment utilisés en milieu professionnel et les preuves épidémiologiques de leur rôle dans l'asthme professionnel sont aujourd'hui encore limitées [31, 32, 223, 270], et doivent être renforcées à l'aide d'études sur des populations spécifiquement exposées (peintres, ouvriers en industrie...) et de travaux sur les mécanismes physiopathologiques impliqués.

Nos travaux apportent de nouvelles preuves indiquant que les cliniciens devraient prendre en considération l'exposition professionnelle aux solvants lorsqu'ils font face à des patients asthmatiques ou ayant des symptômes respiratoires.

Des travaux supplémentaires sur l'impact des expositions chroniques aux irritants sur la santé respiratoire et notamment des analyses longitudinales avec un plus grand nombre de sujets sont encore nécessaires pour renforcer ou confirmer nos résultats sur les solvants.

### *Mécanismes physiopathologiques*

En perspectives à ces travaux de thèse, il serait particulièrement utile d'effectuer des analyses permettant de mieux caractériser les mécanismes sous-jacents impliqués dans la relation solvants-asthme. Si certains solvants comme le formaldéhyde et les diisocyanates peuvent induire des symptômes respiratoires par des mécanismes sensibilisants ou irritants [155, 218], la plupart des solvants auraient des effets délétères sur le système respiratoire via des mécanismes irritants [199]. Caractériser les mécanismes sous-jacents le plus souvent impliqués entre les solvants et l'asthme permettrait de mieux identifier le phénotype d'asthme professionnel impliqué et d'améliorer la prise en charge en conséquence [274]. La cohorte Constances qui comprend des données biologiques, et notamment des informations sur les marqueurs inflammatoires, pourrait être une étude épidémiologique particulièrement adaptée pour évaluer les mécanismes impliqués.

### *Identification des produits contenant des solvants*

Les solvants sont des substances très couramment employées, notamment en milieu industriel, et leurs usages sont multiples. Au total, il a été estimé que sur les 548 000 tonnes de solvants consommées chaque année en France, 224 000 tonnes étaient utilisées directement dans le cadre d'opérations industrielles (fabrication d'emballages et articles en matières plastiques, confection de meubles, activités de peinture, blanchisserie, teinturerie, activités mécaniques...) et 324 000 tonnes servaient à la fabrication de préparation solvantées ou y étaient incorporées (peinture, vernis, encres mais aussi produits cosmétiques et agrochimiques) [189]. Si les personnels utilisant directement les solvants ou participant à la fabrication de préparation solvantées sont pour la plupart bien identifiés, il est plus difficile d'évaluer l'impact des préparation solvantées sur la santé. Les peintures, vernis, encres et teintures inclus dans nos analyses sont des produits connus comme pouvant contenir de grandes quantités de solvants. Ils représentent 44% de la consommation en solvants aboutissant à des préparations solvantées [189]. Le reste rassemble des produits d'utilisation courante (cosmétiques, détergents...) mais aux teneurs en solvants en général plus faibles. Les expositions aux solvants pourraient ainsi constituer des expositions domestiques chroniques fréquentes du fait de leur

incorporation dans des produits répandus. L'évaluation de ces expositions domestiques, bien que très faibles en comparaison à celles du milieu professionnel, pourrait avoir un intérêt de santé publique notamment chez des sujets non exposés en milieu professionnel. Cela constituerait toutefois une tâche ardue car elle nécessiterait d'identifier précisément les produits utilisés à domicile et de connaître à la suite leurs compositions détaillées. Les nouvelles approches innovantes avec des applications smartphones qui ont été utilisées dans le cadre d'études sur l'utilisation domestique des PND pourraient aider dans cette optique [295, 296]. Ces applications permettaient aux participants à des études épidémiologiques de scanner les produits utilisés à domicile. Une fois ceux-ci identifiés, il était possible, après recherche de la liste des ingrédients des PND sur le site des industriels, de connaître les composants exacts auxquels les participants étaient exposés.

### 6.3.2. Utilisation des PND et évaluation de leurs expositions

#### *Prévention de l'exposition aux PND*

Nous avons observé que les expositions professionnelles aux produits de nettoyage et désinfectants étaient significativement associées à un risque accru d'asthme, à un score de symptômes d'asthme plus élevé et à un mauvais contrôle de l'asthme. Les produits de nettoyage et de désinfection étant des expositions courantes au travail, leurs effets néfastes sur la santé respiratoire, y compris l'asthme et le mauvais contrôle de l'asthme, peuvent être conséquents et coûteux. Ces expositions doivent être considérées avec attention sur les lieux de travail pour prévenir l'asthme et améliorer la qualité de vie des travailleurs. Les médecins du travail doivent prendre en compte ces expositions en particulier chez les travailleurs souffrant d'asthme. Réduire les expositions aux agents délétères pour la santé respiratoire peut passer par l'utilisation d'équipements de protection (gants, masques, ventilation) ou par le remplacement par des produits moins nocifs tels que des produits « verts ». Dans l'étude Constances l'utilisation hebdomadaire à domicile des PND « verts » était associée à des risques plus faibles d'asthme actuel que pour les produits conventionnels [116]. D'autres études sur l'impact de ce type de PND dans l'asthme et son contrôle sont nécessaires. De plus, ces modifications d'usage de PND ne sont pas applicables sur tous les lieux de travail et ne permettront pas de réduire suffisamment les expositions néfastes pour la santé respiratoire.

Des choix plus drastiques sont parfois nécessaires comme changer de poste voire quitter son travail pour limiter les expositions. Même si l'arrêt complet des expositions est plus efficace qu'une réduction des expositions vis-à-vis des symptômes respiratoires, ces mesures peuvent aussi avoir des conséquences socio-économiques majeures, notamment un risque accru de chômage et des pertes de revenus allant de 20 à 50% [149, 151]. De ce fait, la cessation des expositions n'étant pas la disposition la plus facilement applicable, il est nécessaire d'accroître les connaissances sur les PND « verts » et autres alternatives pouvant remplacer les PND actuels, mais aussi sur l'efficacité des moyens physiques visant à limiter les expositions. De plus, la substitution des PND par des produits moins délétères pour la santé est très complexe à mettre en place sur certains lieux de travail comme en milieu hospitalier,

#### *PND spécifiques et tâches de nettoyages liées à l'asthme et ses symptômes*

Pour aller plus loin, il faudrait désormais identifier les types de PND ainsi que les tâches au travail qui seraient associées à l'asthme, ses symptômes et son contrôle. Ces travaux seront en partie l'objet du projet CONETRE (PI : Oriane Dumas) qui a débuté fin 2021. Ce projet a pour objectif d'examiner l'influence des expositions professionnelles aux PND sur la santé respiratoire. Pour ce projet, j'ai participé à la sélection de la population d'étude (participants de Constances travaillant dans des métiers potentiellement exposés aux PND) en identifiant 52 codes de métiers BIT88 considérés comme exposés aux PND par la OAsJEM puis en proposant une correspondance entre ces codes BIT88 et les codes PCS2003 (seule nomenclature disponible à ce moment dans Constances). Des questionnaires détaillés ont été proposés début 2022 aux participants de Constances exerçant des métiers exposés aux PND (personnels de santé, personnels d'entretien et de ménage et personnels de l'agro-alimentaire) et des données ont ainsi été recueillies sur différents types de produits de nettoyage et les tâches effectuées. Dans un premier temps, ces données vont permettre de créer une matrice emplois-tâches-expositions (METE) similaire à celle faite à partir des données de la Nurses' Health Study II [164]. Cette METE va permettre de prendre en compte la variabilité d'exposition au sein d'un même métier, de réduire la perte d'information suite au regroupement des expositions pour un métier, et ainsi d'évaluer les expositions plus précisément qu'avec une MEE classique.

Par la suite, il sera possible d'évaluer les associations entre l'exposition professionnelle à des PND spécifiques et l'incidence de l'asthme mais aussi l'évolution de la fonction ventilatoire et du score de symptômes d'asthme. L'objectif final est de permettre l'élaboration de stratégies

de prévention primaire et secondaire conduisant à l'amélioration de la santé respiratoire chez les nombreux travailleurs utilisant les PND.

### *Méthodes d'évaluation des expositions aux PND*

Comme nous l'avons vu en partie introductive, les PND sont composés de multiples produits chimiques aux caractéristiques variées. Chacun des composants d'un produit de nettoyage ou d'un désinfectant, peut avoir un effet sensibilisant, un effet irritant, voire les deux à la fois. Identifier les composés spécifiques au sein des PND qui ont un effet sur la santé respiratoire est d'un intérêt de santé publique. Il est néanmoins très difficile de déterminer quels sont les composants des PND à partir de questionnaires du fait de la méconnaissance de ceux-ci par les utilisateurs. De nouvelles approches permettant d'améliorer l'estimation des expositions aux PND et leurs composés est encore nécessaire. Des approches novatrices allant dans ce sens ont d'ores et déjà été lancées durant la dernière décennie, notamment avec des applications scannant les codes-barres des produits [295]. Cette dernière méthode, qui induit moins de biais de classement que les questionnaires, permet de connaître le nom et la marque de chaque produit utilisé, la forme du produit et la fréquence d'usage ainsi que leurs ingrédients grâce à une base de données mise en place en parallèle [296]. Le développement de tels outils épidémiologiques réduisant les erreurs d'évaluation de l'exposition professionnelle est essentiel pour améliorer les connaissances sur leurs effets sanitaires respiratoires. L'identification d'ingrédients précis potentiellement à risque de déclencher ou aggraver l'asthme est également d'un grand intérêt de santé publique car cela aidera à cibler des politiques de prévention mais aussi à comprendre les mécanismes mis en jeu dans la relation entre l'utilisation de PND et l'asthme.

Malgré l'importante progression dans le savoir sur les PND et la santé respiratoire depuis le début des années 2000 [234, 244, 250], l'incidence de l'asthme professionnel causé par les produits de nettoyage et de désinfection n'a pas diminuée sur cette période alors même qu'un déclin a pu être observé pour les asthmes professionnels non liés aux PND [244, 254, 297]. Ceci montre que les travaux sur cette thématique doivent être poursuivis afin de favoriser le développement de stratégies de prévention vis-à-vis des expositions aux produits de nettoyage et de désinfection. Cette tâche reste toutefois ardue du fait de l'indispensabilité sanitaire du nettoyage et de la désinfection, notamment en milieu hospitalier, et doit amener,

au-delà de méthodes d'évitement ou de l'utilisation de matériel de protection, à réfléchir sur le développement et l'évaluation sanitaire de nouvelles pratiques et de nouveaux produits.



## Bibliographie

---

1. Vos T, Lim SS, Abbafati C, 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. *Lancet* 2020; 396: 1204–1222.
2. Riviere S, Delmas M-C, Iwatsubo Y. Asthme et caractéristiques socioprofessionnelles en France en 2012. *Revue des Maladies Respiratoires* 2018; 35: 287–294.
3. Delmas M-C, Guignon N, Leynaert B, et al. Augmentation de la prévalence de l'asthme chez le jeune enfant en France. *Revue des Maladies Respiratoires* 2017; 34: 525–534.
4. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, et al. Asthma. *Nature Reviews Disease Primers* 2015; 1: 1–22.
5. Gadenne S, Pribil C, Chouaid C, et al. Le coût de l'asthme en France et les implications économiques du niveau de contrôle. *Revue des Maladies Respiratoires* 2011; 28: 419–426.
6. Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, et al. Under-diagnosis and Over-diagnosis of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 1012–1020.
7. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, et al. The public health implications of asthma. *Bulletin of the World Health Organization* 2005; 83: 548–554.
8. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The Asthma Epidemic. *n engl j med* 2006; 355: 2226–2235.
9. Vos T, Allen C, Arora M, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 2016; 388: 1545–1602.
10. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2018; 392: 1789–1858.
11. Soriano JB, Kendrick PJ, Paulson KR, et al. 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; 8: 585–596.
12. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, et al. Asthma. *The Lancet* 2018; 391: 783–800.
13. Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: is prevention possible? *Lancet* 2015; 386: 1075–1085.
14. Le Moual N, Dumas O. Asthme et produits ménagers. *La lettre du pneumologue* 2016; 19: 280–286.

15. Leynaert B, Le Moual N, Neukirch C, et al. Facteurs environnementaux favorisant le développement d'un asthme. *La Presse Médicale* 2019; 48: 262–273.
16. Kieninger E, Fuchs O, Latzin P, et al. Rhinovirus infections in infancy and early childhood. *Eur Respir J* 2013; 41: 443–452.
17. Seed MJ, Carder M, Gittins M, et al. Emerging trends in the UK incidence of occupational asthma: should we be worried? *Occup Environ Med* 2019; 76: 396–397.
18. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, et al. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 280–305.
19. Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR, et al. The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1312–1334.
20. Iwatsubo Y, Bénézet L, Bonnet N, et al. Observatoire national des asthmes professionnels II: bilan de la phase pilote et perspectives pour la surveillance des asthmes en lien avec le travail. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2016; 77: 449–450.
21. Paris C, Ngatchou-Wandji J, Luc A, et al. Work-related asthma in France: recent trends for the period 2001–2009. *Occup Environ Med* 2012; 69: 391–397.
22. Maestrelli P, Boschetto P, Fabbri LM, et al. Mechanisms of occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 531–542.
23. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational Asthma. *N Engl J Med* 2014; 370: 640–649.
24. Vandenplas O, Godet J, Hurdubaea L, et al. Are high- and low-molecular-weight sensitizing agents associated with different clinical phenotypes of occupational asthma? *Allergy* 2019; 74: 261–272.
25. Bernstein JA, Dumas O, de Blay F, et al. Irritant-Induced Asthma and Reactive Airways Dysfunction Syndrome. In: Tarlo SM, Vandenplas O, Bernstein DI, et al., editors. *Asthma in the workplace* 5th edition. Boca Raton, FL: CRC Press; 2021. p. 251–260.
26. Lantto J, Suojalehto H, Karvala K, et al. Clinical Characteristics of Irritant-Induced Occupational Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; : S2213219822002227.
27. Wiggans RE, Evans G, Fishwick D, et al. Asthma in furniture and wood processing workers: a systematic review. *Occup Med (Lond)* 2016; 66: 193–201.
28. Folletti I, Siracusa A, Paolucci G. Update on asthma and cleaning agents. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017; 17: 90–95.
29. Vandenplas O, Wiszniewska M, Raulf M, et al. EAACI position paper: irritant-induced asthma. *Allergy* 2014; 69: 1141–1153.
30. Dumas O, Laurent E, Bousquet J, et al. Occupational irritants and asthma: an Estonian cross-sectional study of 34 000 adults. *Eur Respir J* 2014; 44: 647–656.

31. Torén K, Balder B, Brisman J, et al. The risk of asthma in relation to occupational exposures: a case control study from a Swedish city. *Eur Respir J* 1999; 13: 496–501.
32. LeVan TD, Koh W-P, Lee H-P, et al. Vapor, Dust and Smoke Exposure in relation to adult-onset asthma and chronic respiratory symptoms: The Singapore Chinese Health Study. *American journal of epidemiology* 2006; 163: 1118–1128.
33. Le Moual N, Carsin A-E, Siroux V, et al. Occupational exposures and uncontrolled adult-onset asthma in the European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J* 2014; 43: 374–386.
34. Dumas O, Wiley AS, Quinot C, et al. Occupational exposure to disinfectants and asthma control in US nurses. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700237.
35. Braido F, Brusselle G, Guastalla D, et al. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The INTERNATIONAL CROSS-SECTIONAL AND LONGITUDINAL ASSESSMENT ON ASTHMA CONTROL (LIAISON) study. *Respir Res* 2016; 17: 51.
36. Abrahamsen R, Gundersen GF, Svendsen MV, et al. Possible risk factors for poor asthma control assessed in a cross-sectional population-based study from Telemark, Norway. Plavec D, editor. *PLoS One* 2020; 15: e0232621.
37. Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *The Lancet* 2013; 382: 1360–1372.
38. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Eur Respir J* 2022; 59: 2102730.
39. Asher MI, García-Marcos L, Pearce NE, et al. Trends in worldwide asthma prevalence. *Eur Respir J* 2020; 56: 2002094.
40. To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012; 12: 204.
41. Delmas M-C, Bénézet L, Ribet C, et al. Prévalence de l'asthme chez l'adulte en France, données de la cohorte Constances. *Revue des Maladies Respiratoires* 2021; 38: 797–806.
42. Delmas M-C, Fuhrman C. L'asthme en France: synthèse des données épidémiologiques descriptives. *Revue des Maladies Respiratoires* 2010; 27: 151–159.
43. Schoettler N, Strek ME. Recent Advances in Severe Asthma. *Chest* 2020; 157: 516–528.
44. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012; 18: 716–725.
45. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *The Lancet* 2006; 368: 804–813.
46. Begne C, Chanez P. Les phénotypes de l'asthme. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 2015; 7: 69–71.

47. Kiley J, Smith R, Noel P. Asthma phenotypes. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 19–23.
48. Pavord I. Asthma Phenotypes. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 645–652.
49. Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, et al. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2020; 8: 429–440.
50. Nadif R, Saviouré M. The heterogeneity of asthma: From phenotypes to endotypes. *Asthma in the 21st century:: New Research Avances* 1st edition. Academic Press; 2022.
51. Ricciardolo FLM, Sprio AE, Baroso A, et al. Characterization of T2-Low and T2-High Asthma Phenotypes in Real-Life. *Biomedicines* 2021; 9: 1684.
52. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving Concepts of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 660–668.
53. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front. Pediatr.* 2019; 7: 246.
54. Comberiati P, McCormack K, Malka-Rais J, et al. Proportion of Severe Asthma Patients Eligible for Mepolizumab Therapy by Age and Age of Onset of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 2689-2696.e2.
55. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *The Lancet* 2008; 372: 1049–1057.
56. Leynaert B, Sunyer J, Garcia-Esteban R, et al. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. *Thorax* 2012; 67: 625–631.
57. Wenzel SE. Complex phenotypes in asthma: Current definitions. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26: 710–715.
58. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015; 5: S11–S16.
59. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 355–360.
60. Chupp GL, Kaur R, Mainardi A. New Therapies for Emerging Endotypes of Asthma. *Annu Rev Med* 2020; 71: 289–302.
61. GINA-2019-Guide de poche pour le traitement et la prévention de l'asthme [Internet]. Global Initiative for Asthma; 2019 p. 40 Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/09/GINA-2019-main-Pocket-Guide-French-wms.pdf>.
62. Aalbers R, Vogelmeier C, Kuna P. Achieving asthma control with ICS/LABA: A review of strategies for asthma management and prevention. *Respir Med* 2016; 111: 1–7.

63. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2011; 377: 650–657.
64. Janson C, Accordini S, Cazzoletti L, et al. Pharmacological treatment of asthma in a cohort of adults during a 20-year period: results from the European Community Respiratory Health Survey I, II and III. *ERJ Open Research* 2019; 5: 00073–02018.
65. Svenningsen S, Nair P. Asthma Endotypes and an Overview of Targeted Therapy for Asthma. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4: 1–10.
66. McMains KC. Assessment of asthma severity and control: Asthma severity and control. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015; 5: S31–S34.
67. Global Strategy for asthma and prevention 2019. 2019.
68. Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2022 p. 225 Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
69. Papaioannou AI, Kostikas K, Zervas E, et al. Control of asthma in real life: still a valuable goal? *Eur Respir Rev* 2015; 24: 361–369.
70. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, et al. Asthma Control Test: Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 549–556.
71. Beasley R, Braithwaite I, Semprini A, et al. Optimal Asthma Control: Time for a New Target. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 1480–1487.
72. Marinho S, Simpson A, Custovic A. Allergen avoidance in the secondary and tertiary prevention of allergic diseases: does it work? *Prim Care Respir J* 2006; 15: 152–158.
73. Accordini S, Corsico AG, Braggion M, et al. The Cost of Persistent Asthma in Europe: An International Population-Based Study in Adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160: 93–101.
74. Sullivan SD, Wenzel SE, Bresnahan BW, et al. Association of control and risk of severe asthma-related events in severe or difficult-to-treat asthma patients. *Allergy* 2007; 62: 655–660.
75. Alavinezhad A, Boskabady MH. The prevalence of asthma and related symptoms in Middle East countries. *Clin Respir J* 2018; 12: 865–877.
76. Song W-J, Lee S-H, Kang M-G, et al. Validation of the Korean version of the European Community Respiratory Health Survey screening questionnaire for use in epidemiologic studies for adult asthma. *Asia Pac Allergy* 2015; 5: 25–31.
77. Sonia T, Meriem M, Yacine O, et al. Prevalence of asthma and rhinitis in a Tunisian population. *Clin Respir J* 2018; 12: 608–615.

78. Sunyer J, Pekkanen J, Garcia-Esteban R, et al. Asthma score: predictive ability and risk factors. *Allergy* 2007; 62: 142–148.
79. Pekkanen J, Sunyer J, Anto JM, et al. Operational definitions of asthma in studies on its aetiology. *Eur Respir J* 2005; 26: 28.
80. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 59–65.
81. Lundbäck B, Backman H, Lötvall J, et al. Is asthma prevalence still increasing? *Expert Rev Respir Med* 2016; 10: 39–51.
82. Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OCP, et al. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy* 2010; 65: 152–167.
83. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, et al. Ambient Air Pollution and Adult Asthma Incidence in Six European Cohorts (ESCAPE). *Environ Health Perspect* 2015; 123: 613–621.
84. Fisher JA, Puett RC, Hart JE, et al. Particulate matter exposures and adult-onset asthma and COPD in the Nurses' Health Study. *Eur Respir J* 2016; 48: 921–924.
85. Ege MJ, Mayer M, Normand A-C, et al. Exposure to Environmental Microorganisms and Childhood Asthma. *n engl j med* 2011; 364: 701–709.
86. Navarro S, Cossalter G, Chiavaroli C, et al. The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways. *Mucosal Immunol* 2011; 4: 53–65.
87. Birzele LT, Depner M, Ege MJ, et al. Environmental and mucosal microbiota and their role in childhood asthma. *Allergy* 2017; 72: 109–119.
88. von Mutius E. The microbial environment and its influence on asthma prevention in early life. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016; 137: 680–689.
89. O'Connor GT, Lynch SV, Bloomberg GR, et al. Early-life home environment and risk of asthma among inner-city children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018; 141: 1468–1475.
90. Reponen T, Vesper S, Levin L, et al. High environmental relative moldiness index during infancy as a predictor of asthma at 7 years of age. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2011; 107: 120–126.
91. Toppila-Salmi S, Lemmetyinen R, Chanoine S, et al. Risk factors for severe adult-onset asthma: a multi-factor approach. *BMC Pulm Med* 2021; 21: 214.
92. Peiffer G, Underner M, Perriot J. Les effets respiratoires du tabagisme. *Revue de Pneumologie Clinique* 2018; 74: 133–144.
93. Forster F, Ege MJ, Gerlich J, et al. Trajectories of asthma and allergy symptoms from childhood to adulthood. *Allergy* 2022; 77: 1192–1203.

94. von Mutius E, Smits HH. Primary prevention of asthma: from risk and protective factors to targeted strategies for prevention. *Lancet* 2020; 396: 854–866.
95. Bouzigon E, Nadif R, Le Moual N, et al. Facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme et de l'allergie: synthèse des résultats de l'étude EGEA. *Rev Mal Respir* 2015; 32: 822–840.
96. Australian Asthma Genetics Consortium (AAGC) collaborators, Demenais F, Margaritte-Jeannin P, et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat Genet* 2018; 50: 42–53.
97. Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, et al. Genetics and Epigenetics in Asthma. *IJMS* 2021; 22: 2412.
98. Alashkar Alhamwe B, Alhamdan F, Ruhl A, et al. The role of epigenetics in allergy and asthma development. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* 2020; 20: 48–55.
99. Figueiredo RG, Costa RS, Figueiredo CA, et al. Genetic Determinants of Poor Response to Treatment in Severe Asthma. *IJMS* 2021; 22: 4251.
100. Siroux V, Bouzigon E. Asthma heterogeneity: the increasing genetic evidence. *The Lancet Respiratory Medicine* 2019; 7: 469–471.
101. Long A, Bunning B, Sampath V, et al. Epigenetics and the Environment in Airway Disease: Asthma and Allergic Rhinitis. In: Chang C, Lu Q, editors. *Epigenetics in Allergy and Autoimmunity* [Internet] Singapore: Springer Singapore; 2020. p. 153–181 Available from: [https://doi.org/10.1007/978-981-15-3449-2\\_6](https://doi.org/10.1007/978-981-15-3449-2_6).
102. Varraso R, Camargo CA. Novel dietary risk factors for asthma. *Expert Rev Respir Med* 2019; 13: 695–698.
103. Bédard A, Li Z, Ait-hadad W, et al. The Role of Nutritional Factors in Asthma: Challenges and Opportunities for Epidemiological Research. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 3013.
104. Andrianasolo RM, Julia C, Varraso R, et al. Association between an individual dietary index based on the British Food Standard Agency Nutrient Profiling System and asthma symptoms. *Br J Nutr* 2019; 122: 63–70.
105. Guilleminault L, Williams JE, Scott AH, et al. Diet and Asthma: Is It Time to Adapt Our Message? *Nutrients* 2017; 9: 1227–1253.
106. Andrianasolo RM, Hercberg S, Touvier M, et al. Association between processed meat intake and asthma symptoms in the French NutriNet-Santé cohort. *Eur J Nutr* 2019; 59: 1553–1562.
107. Brüske I, Flexeder C, Heinrich J. Body mass index and the incidence of asthma in children. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* 2014; 14: 155–160.

108. Deal BJ, Huffman MD, Binns H, et al. Perspective: Childhood Obesity Requires New Strategies for Prevention. *Advances in Nutrition* 2020; 11: 1071–1078.
109. Herr M, Just J, Nikasinovic L, et al. Influence of host and environmental factors on wheezing severity in infants: findings from the PARIS birth cohort. *Clin. Exp. Allergy* 2012; 42: 275–283.
110. Tosca MA, Schiavetti I, Ciprandi G, et al. Obesity and Asthma: An Intriguing Link in Childhood and Adolescence. *Int Arch Allergy Immunol* 2021; 182: 1222–1225.
111. Lang JE. Obesity and childhood asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2019; 25: 34–43.
112. Forno E. Childhood obesity and asthma: To BMI or not to BMI? *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017; 139: 767–768.
113. Matulonga B, Rava M, Siroux V, et al. Women using bleach for home cleaning are at increased risk of non-allergic asthma. *Respir Med* 2016; 117: 264–271.
114. Lemire P, Dumas O, Chanoine S, et al. Domestic exposure to irritant cleaning agents and asthma in women. *Environ Int* 2020; 144: 106017.
115. Dumas O, Bédard A, Marbac M, et al. Household cleaning and poor asthma control among elderly women. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2021; : S2213219821002026.
116. Pacheco Da Silva E, Sit G, Goldberg M, et al. Household use of green and homemade cleaning products, wipe application mode, and asthma among French adults from the CONSTANCES cohort. *Indoor Air* [Internet] 2022 [cited 2022 Aug 1]; 32 Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ina.13078>.
117. Casas L, Dumas O, Le Moual N. Indoor air and respiratory health: volatile organic compounds and cleaning products. *Asthma in the 21st century: New Research Advances* 1st ed. Academic Press; 2022. p. 27.
118. Bably M, Arif AA, Post A. Prenatal use of cleaning and scented products and its association with childhood asthma, asthma symptoms, and mental health and developmental comorbidities. *Journal of Asthma* 2021; 58: 46–51.
119. Tjalvin G, Svanes Ø, Igland J, et al. Maternal preconception occupational exposure to cleaning products and disinfectants and offspring asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2021; : S0091674921013993.
120. Rosenberg SL, Miller GE, Brehm JM, et al. Stress and asthma: Novel insights on genetic, epigenetic, and immunologic mechanisms. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014; 134: 1009–1015.



121. Loerbroks A, Ding H, Han W, et al. Work stress, family stress and asthma: a cross-sectional study among women in China. *Int Arch Occup Environ Health* 2017; 90: 349–356.
122. Hartmann B, Leucht V, Loerbroks A. Work stress, asthma control and asthma-specific quality of life: Initial evidence from a cross-sectional study. *Journal of Asthma* 2017; 54: 210–216.
123. Guillien A, Bédard A, Dumas O, et al. Exposome Profiles and Asthma Among French Adults. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet] American Thoracic Society - AJRCCM; 2022 [cited 2022 Aug 1]; Available from: <https://doi.org/10.1164/rccm.202205-0865OC>.
124. Guillien A, Cadiou S, Slama R, et al. The Exposome Approach to Decipher the Role of Multiple Environmental and Lifestyle Determinants in Asthma. *IJERPH* 2021; 18: 1138.
125. Tiotiu AI, Novakova P, Nedeva D, et al. Impact of Air Pollution on Asthma Outcomes. *IJERPH* 2020; 17: 6212.
126. Kuruvilla ME, Vanijcharoenkarn K, Shih JA, et al. Epidemiology and risk factors for asthma. *Respiratory Medicine* 2019; 149: 16–22.
127. Schatz M. Predictors of asthma control: what can we modify? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 263–268.
128. Schatz M, Camargo CA. The relationship of sex to asthma prevalence, health care utilization, and medications in a large managed care organization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 553–558.
129. Ricciardolo FLM, Levra S, Sprio AE, et al. Asthma in the Real-World: The Relevance of Gender. *Int Arch Allergy Immunol* 2020; 181: 462–466.
130. Hemshekhar M, Mostafa DHD, Spicer V, et al. Sex Dimorphism of Allergen-Induced Secreted Proteins in Murine and Human Lungs. *Front. Immunol.* 2022; 13: 923986.
131. Shah R, Newcomb DC. Sex Bias in Asthma Prevalence and Pathogenesis. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2997.
132. Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, et al. Sex and gender in asthma. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 210067.
133. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Work-Exacerbated Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 368–378.
134. Fishwick D, Forman S. Health surveillance for occupational asthma. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* 2018; 18: 80–86.
135. Kenyon NJ, Morrissey BM, Schivo M, et al. Occupational Asthma. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2012; 43: 3–13.

136. Lemiere C, Bégin D, Camus M, et al. Occupational risk factors associated with work-exacerbated asthma in Quebec. *Occup Environ Med* 2012; 69: 901.
137. Tarlo SM. Update on work-exacerbated asthma. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 2015; 29: 369–374.
138. Fishwick D. Work aggravated asthma; a review of the recent evidence. *British Medical Bulletin* 2014; 110: 77–88.
139. Maestrelli P, Henneberger PK, Tarlo S, et al. Causes and Phenotypes of Work-Related Asthma. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 4713.
140. Quirce S, Bernstein JA. Old and New Causes of Occupational Asthma. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2011; 31: 677–698.
141. Jeebhay MF, Henneberger PK, Le Moual N, et al. Disease Occurrence and Risk Factors. *Asthma in the workplace* 5th edition. Boca Raton, FL: CRC Press; 2021. p. 15–34.
142. Vandenplas O, Suojalehto H, Cullinan P. Diagnosing occupational asthma. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 6–18.
143. Fishwick D, Bradshaw L, Davies J, et al. Are we failing workers with symptoms suggestive of occupational asthma? *Primary Care Respiratory Journal* 2007; 16: 304–310.
144. Taghiakbari M, Pralong J-A, Lemièrre C, et al. Novel clinical scores for occupational asthma due to exposure to high-molecular-weight agents. *Occupational and Environmental Medicine* 2019; 76: 495–501.
145. Vandenplas O, Suojalehto H, Aasen TB, et al. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur Respir J* 2014; 43: 1573–1587.
146. Iwatsubo Y, Imbernon E, Chabault E, et al. Surveillance épidémiologique des asthmes d'origine professionnelle: étude pilote avec l'Observatoire national des asthmes professionnels (Onap). *Santé Publique France*; 2008 p. 20.
147. Malo J-L, Ghezzi H, L'archevêque J, et al. Is the Clinical History a Satisfactory Means of Diagnosing Occupational Asthma? *Am Rev Respir Dis American Thoracic Society - AJRCCM*; 1991; 143: 528–532.
148. Nicholson PJ, Cullinan P, Burge S. Concise guidance: diagnosis, management and prevention of occupational asthma. *Clin Med* 2012; 12: 156–159.
149. Henneberger PK, Patel JR, Groene GJ, et al. The effectiveness of removal from exposure and reduction of exposure for managing occupational asthma: Summary of an updated Cochrane systematic review. *Am J Ind Med* 2021; 64: 165–169.
150. Choudat D. Déclaration, reconnaissance, indemnisation des maladies respiratoires professionnelles. *Revue des Maladies Respiratoires* 2000; 17: 1001–1008.

151. de Groene GJ, Pal TM, Beach J, et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. Cochrane Work Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet] 2011 [cited 2022 Aug 19]; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006308.pub3>.
152. Lemiere C, Lavoie G, Doyen V, et al. Irritant-Induced Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2022; : S2213219822006948.
153. Reilly MJ, Wang L, Rosenman KD. The Burden of Work-related Asthma in Michigan, 1988–2018. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17: 284–292.
154. Dumas O, Le Moual N. Do chronic workplace irritant exposures cause asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016; 16: 75–85.
155. Arif AA, Delclos GL, Serra C. Occupational exposures and asthma among nursing professionals. *Occup Environ Med* 2009; 66: 274–278.
156. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS). *Chest* 1985; 88: 376–384.
157. Ameille J, Hamelin K, Andujar P, et al. Occupational asthma and occupational rhinitis: the united airways disease model revisited. *Occup Environ Med* 2013; 70: 471–475.
158. Malo J-L, L'Archevêque J, Castellanos L, et al. Long-Term Outcomes of Acute Irritant-induced Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 923–928.
159. Morris MJ, Christopher KL. Diagnostic Criteria for the Classification of Vocal Cord Dysfunction. *Chest* 2010; 138: 1213–1223.
160. Gurevich-Uvena J, Parker JM, Fitzpatrick TM, et al. Medical Comorbidities for Paradoxical Vocal Fold Motion (Vocal Cord Dysfunction) in the Military Population. *Journal of Voice* 2010; 24: 728–731.
161. Casas L, Nemery B. Irritants and asthma. *European Respiratory Journal* 2014; 44: 562–564.
162. Siracusa A, De Blay F, Folletti I, et al. Asthma and exposure to cleaning products - a European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force consensus statement. *Allergy* 2013; 68: 1532–1545.
163. Tarlo SM. Time for Action on Cleaning and Disinfecting Agents. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2021; 9: 2366–2367.
164. Quinot C, Dumas O, Henneberger P, et al. Development of a job-task-exposure matrix to assess occupational exposure to disinfectants among US nurses. *Occup Environ Med* 2017; 74: 130–137.
165. Dumas O, Le Moual N, Siroux V, et al. Work related asthma. A causal analysis controlling the healthy worker effect. *Occup Environ Med* 2013; 70: 603–610.

166. Abrahamsen R, Fell AKM, Svendsen MV, et al. Association of respiratory symptoms and asthma with occupational exposures: findings from a population-based cross-sectional survey in Telemark, Norway. *BMJ Open* 2017; 7: e014018.
167. Henneberger PK, Wagner GR, Lau A, et al. Asthma exacerbated at work. *Asthma in the workplace* 5th edition. Boca Raton, FL: CRC Press; 2021. p. 261–271.
168. Henneberger PK, Hoffman CD, Magid DJ, et al. Work-related Exacerbation of Asthma. *International Journal of Occupational and Environmental Health* 2002; 8: 291–296.
169. Ge CB, Friesen MC, Kromhout H, et al. Use and Reliability of Exposure Assessment Methods in Occupational Case–Control Studies in the General Population: Past, Present, and Future. *Annals of Work Exposures and Health* 2018; 62: 1047–1063.
170. Nieuwenhuijsen MJ. Design of exposure questionnaires for epidemiological studies. *Occup Environ Med* 2005; 62: 272–280.
171. El Yamani M, Fréry N, Pilorget C. Evaluation des expositions professionnelles de la population des travailleurs en France: des outils et des méthodes. *BEH* 2018; : 216–220.
172. Donnay C, Denis M-A, Magis R, et al. Under-estimation of self-reported occupational exposure by questionnaire in hospital workers. *Occup Environ Med* 2011; 68: 611–617.
173. Delclos GL, Gimeno D, Arif AA, et al. Occupational Exposures and Asthma in Health-Care Workers: Comparison of Self-Reports With a Workplace-Specific Job Exposure Matrix. *Am J Epidemiol* 2008; 169: 581–587.
174. Bouyer J, Hemon D. Retrospective Evaluation of Occupational Exposures in Population-Based Case-Control Studies: General Overview with Special Attention to Job Exposure Matrices. *International Journal of Epidemiology* 1993; 22: S57–S64.
175. Goldberg M, Kromhout H, Guenel P, et al. Job Exposure Matrices in Industry. *Int J Epidemiol* 1993; 22: S10–S15.
176. Peters S. Although a valuable method in occupational epidemiology, job-exposure -matrices are no magic fix. *Scand J Work Environ Health* 2020; 46: 231–234.
177. Russ DE, Ho K-Y, Colt JS, et al. Computer-based coding of free-text job descriptions to efficiently identify occupations in epidemiological studies. *Occup Environ Med* 2016; 73: 417–424.
178. De Matteis S, Jarvis D, Hutchings S, et al. Occupations associated with COPD risk in the large population-based UK Biobank cohort study. *Occup Environ Med* 2016; 73: 378–384.
179. Kennedy SM. Development of an asthma specific job exposure matrix and its application in the epidemiological study of genetics and environment in asthma (EGEA). *Occup Environ Med* 2000; 57: 635–641.

180. Le Moual N, Zock J-P, Dumas O, et al. Update of an occupational asthma-specific job exposure matrix to assess exposure to 30 specific agents. *Occup Environ Med* 2018; 75: 507–514.
181. Tielemans E, Heederik D, Burdorf A. Assessment of occupational exposures in a general population: comparison of different methods. *Occup Environ Med* 1999; 56: 145–151.
182. Mannelje A 't, Fevotte J, Fletcher T, et al. Assessing Exposure Misclassification by Expert Assessment in Multicenter Occupational Studies: *Epidemiology* 2003; 14: 585–592.
183. Pearce N, Checkoway H, Kriebel D. Bias in occupational epidemiology studies. *Occupational and Environmental Medicine* 2007; 64: 562–568.
184. Kauppinen TP, Mutanen PO, Seitsamo JT. Magnitude of misclassification bias when using a job-exposure matrix. *Scand J Work Environ Health* 1992; 18: 105–112.
185. Teschke K. Occupational exposure assessment in case-control studies: opportunities for improvement. *Occup Environ Med* 2002; 59: 575–594.
186. Peters S, Vermeulen R, Cassidy A, et al. Comparison of exposure assessment methods for occupational carcinogens in a multi-centre lung cancer case-control study. *Occup Environ Med* 2011; 68: 148–153.
187. Schenker MB, Jacobs JA. Respiratory effects of organic solvent exposure. *Tubercle and Lung Disease* 1996; 77: 4–18.
188. INRS. Solvants. Prévenir les risques liés aux solvants - Risques - INRS [Internet]. INRS 2005 [cited 2018 Feb 6]. Available from: <http://www.inrs.fr/risques/solvants/ce-qu-il-faut-retenir.html#959aca8b-e109-4d72-b08a-39be5d1b8421>.
189. Triolet J. Panorama de l'utilisation des solvants en France fin 2004. *Hygiène et Sécurité du Travail - Cahiers de notes documentaires INRS*. 2005. p. 65–97.
190. Lafon D, Triolet J, Falcy M, et al. Actualités sur les solvants. *Documents pour le Médecin du Travail Symposium INRS - CRAM Rhône-Alpes*; 2006. p. 337–351.
191. Pilorget C, Lagarrigue R, Houot M. Évolution de l'exposition professionnelle aux solvants oxygénés, pétroliers et chlorés en France entre 1999 et 2013. Résultats du programme Matgéné. *Bull Epidemiol Hebd (Paris)* 2018; 12–13: 234–240.
192. Berr C, Vercambre M, Bonenfant S, et al. Occupational Exposure to Solvents and Cognitive Performance in the GAZEL Cohort: Preliminary Results. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2010; 30: 12–19.
193. Juárez-Pérez CA, Torres-Valenzuela A, Haro-García LC, et al. Ototoxicity effects of low exposure to solvent mixture among paint manufacturing workers. *International Journal of Audiology* 2014; 53: 370–376.

194. Malaguarnera G, Cataudella E, Giordano M, et al. Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2012; 18: 2756–2766.
195. Shakik S, Arrandale V, Holness DL, et al. Dermatitis among workers in Ontario: results from the Occupational Disease Surveillance System. *Occup Environ Med* 2019; 76: 625–631.
196. Lim YL, Goon A. Occupational skin diseases in Singapore 2003-2004: an epidemiologic update. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 157–159.
197. Shono M, Numata M, Sasaki K. Allergic contact dermatitis caused by Solvent Orange 60 in spectacle frames in Japan: hypersensitivity to Solvent Orange 60. *Contact Dermatitis* 2018; 78: 83–84.
198. Linauskienė K, Zimerson E, Antelmi A, et al. Solvent Orange 60 is a potent contact sensitizer in occupational and everyday life. *Contact Dermatitis* 2018; 79: 123–126.
199. Lamplugh A, Harries M, Xiang F, et al. Occupational exposure to volatile organic compounds and health risks in Colorado nail salons. *Environmental Pollution* 2019; 249: 518–526.
200. Winder C, Stacey NH. Toxicity of organic solvents. *Occupational toxicology* 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2004. p. 364–389.
201. Baker E. A Review of Recent Research on Health Effects of Human Occupational Exposure to Organic Solvents. *Journal of occupational medicine.: official publication of the Industrial Medical Association* 1994; 36: 1079–1092.
202. Lemiere C, Ameille J, Boschetto P, et al. Occupational Asthma. *Clin Chest Med* 2012; 33: 519–530.
203. Brooks SM. Irritant-Induced Asthma and Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS). *J Allergy Ther* 2014; 3: 7.
204. Maison A, Pasquier E. Le point des connaissances sur le formaldéhyde. INRS. 2008.
205. Casset A, Purohit A, Marchand C, et al. Le formaldéhyde inhalé et la réponse bronchique. *Revue des Maladies Respiratoires* 2006; 23: 3S25-3S34.
206. Chiu WA, Jinot J, Scott CS, et al. Human Health Effects of Trichloroethylene: Key Findings and Scientific Issues. *Environmental Health Perspectives* 2013; 121: 303–311.
207. Green T. Pulmonary toxicity and carcinogenicity of trichloroethylene: species differences and modes of action. *Environmental Health Perspectives* 2000; 108: 261–264.
208. Rusyn I, Chiu WA, Lash LH, et al. Trichloroethylene: Mechanistic, epidemiologic and other supporting evidence of carcinogenic hazard. *Pharmacology & Therapeutics* 2014; 141: 55–68.

209. Kaneko T, Wang P-Y, Sato A. Assessment of the Health Effects of Trichloroethylene. *INDUSTRIAL HEALTH* 1997; 35: 301–324.
210. Scarselli A, Corfiati M, Di Marzio D, et al. National Estimates of Exposure to Formaldehyde in Italian Workplaces. *Ann Work Expo Health* 2017; 61: 33–43.
211. Chan-Yeung M, Malo J-L. Aetiological agents in occupational asthma. *European Respiratory Journal* 1994; 7: 346–371.
212. Quirce S, Barranco P. Cleaning Agents and Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 542–550.
213. Vizcaya D, Christensen KY, Lavoué J, et al. Risk of lung cancer associated with six types of chlorinated solvents: results from two case-control studies in Montreal, Canada. *Occup Environ Med* 2013; 70: 81.
214. Mattei F, Liverani S, Guida F, et al. Multidimensional analysis of the effect of occupational exposure to organic solvents on lung cancer risk: the ICARE study. *Occupational and Environmental Medicine* 2016; 73: 368–377.
215. Barul C, Fayossé A, Carton M, et al. Occupational exposure to chlorinated solvents and risk of head and neck cancer in men: a population-based case-control study in France. *Environmental Health* 2017; 16: 77.
216. Barul C, Carton M, Radoï L, et al. Occupational exposure to petroleum-based and oxygenated solvents and hypopharyngeal and laryngeal cancer in France: the ICARE study. *BMC Cancer* 2018; 18: 388.
217. Montani D, Lau EM, Descatha A, et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2015; 46: 1721.
218. Dumas O, Despreaux T, Perros F, et al. Respiratory effects of trichloroethylene. *Respiratory Medicine* 2018; 134: 47–53.
219. Alif SM, Dharmage SC, Benke G, et al. Occupational exposures to solvents and metals are associated with fixed airflow obstruction. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 2017; 43: 595–603.
220. Hwang S, Lee KJ, Park JB. Pulmonary Function Impairment From Exposure to Mixed Organic Solvents in Male Shipyard Painters: *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2018; 60: 1057–1062.
221. Alif SM, Dharmage S, Benke G, et al. Occupational exposure to solvents and lung function decline: A population based study. *Thorax* 2019; 74: 650–658.
222. Metwally FM, Hafez SF, Gawad NB, et al. Respiratory Manifestations in Workers Occupationally Exposed to Organic Solvents. *Journal of Applied Sciences Research* 2012; 8: 5736–5743.

223. Çakmak A, Ekici A, Ekici M, et al. Respiratory findings in gun factory workers exposed to solvents. *Respiratory Medicine* 2004; 98: 52–56.
224. Saygun M, Cakmak A, Ekici A, et al. Five Annual Observations of Respiratory Findings in Gun Factory Workers Exposed to Solvents: *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2007; 49: 909–912.
225. Nett RJ, Cox-Ganser JM, Hubbs AF, et al. Non-malignant respiratory disease among workers in industries using styrene-A review of the evidence: Styrene and Non-Malignant Respiratory Disease. *Am. J. Ind. Med.* 2017; 60: 163–180.
226. Antti-Poika M, Nordman H, Koskenvuo M, et al. Role of occupational exposure to airway irritants in the development of asthma. *Int. Arch Occup Environ Health* 1992; 64: 195–200.
227. Xu X, Christiani DC. Occupational Exposures and Physician-diagnosed Asthma. *Chest* 1993; 104: 1364–1370.
228. Wieslander G, Norbäck D, Edling C. Airway symptoms among house painters in relation to exposure to volatile organic compounds (VOCS)—a longitudinal study. *Ann Occup Hyg* 1997; 41: 155–166.
229. Kurt OK, Basaran N. Occupational Exposure to Metals and Solvents: Allergy and Airway Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020; 20: 38.
230. Quinn MM, Henneberger PK, 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; 43: 424–434.
231. Clausen PA, Frederiksen M, Sejbæk CS, 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; 229: 113592.
232. Zock JP. World at work: Cleaners. *Occup Environ Med* 2005; 62: 581–584.
233. Brooks C, Slater T, Corbin M, et al. Respiratory health in professional cleaners: Symptoms, lung function, and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2020; 50: 567–576.
234. Walusiak-Skorupa J, Bernstein JA, de Blay F, et al. Cleaning agents. *Asthma in the workplace* 5th edition. Boca Raton, FL: CRC Press; 2021. p. 217–227.
235. Kathare M, Julander A, Erfani B, et al. An Overview of Cleaning Agents' Health Hazards and Occupational Injuries and Diseases Attributed to Them in Sweden. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2022; : wxac006.
236. Šakić F, Babić Ž, Franić Z, et al. Characteristics of hand eczema in final-year apprentice nurses during the COVID-19 pandemic. *Contact Dermatitis* 2022; 86: 98–106.
237. Kojima R, Shinohara R, Kushima M, et al. Prenatal occupational disinfectant exposure and childhood allergies: the Japan Environment and Children's study. *Occup Environ Med* 2022; : oemed-2021-108034.



238. Béranger R, Hoffmann P, Christin-Maitre S, et al. Occupational exposures to chemicals as a possible etiology in premature ovarian failure: A critical analysis of the literature. *Reprod Toxicol* 2012; 33: 269–279.
239. Atramont A, Guida F, Mattei F, et al. Professional Cleaning Activities and Lung Cancer Risk Among Women: Results From the ICARE Study. *Journal of Occupational & Environmental Medicine* 2016; 58: 610–616.
240. Mehta AJ, Adam M, Schaffner E, et al. Heart Rate Variability in Association with Frequent Use of Household Sprays and Scented Products in SAPALDIA. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 958–964.
241. Tiotiu AI, Novakova S, Labor M, et al. Progress in Occupational Asthma. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 4553.
242. Archangelidi O, Sathiyajit S, Consonni D, et al. Cleaning products and respiratory health outcomes in occupational cleaners: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med* 2021; 78: 604–617.
243. Clarhed UKE, Svendsen M, Schiöler L, et al. Chronic Rhinosinusitis Related to Occupational Exposure: The Telemark Population Study. *J Occup Environ Med* 2018; 60: 656–660.
244. Dumas O. Cleaners and airway diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021; 21: 101–109.
245. Gonzalez M, Jégu J, Kopferschmitt M-C, et al. Asthma among workers in healthcare settings: role of disinfection with quaternary ammonium compounds. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 393–406.
246. Svanes Ø, Skorge TD, Johannessen A, et al. Respiratory Health in Cleaners in Northern Europe: Is Susceptibility Established in Early Life? Thatcher TH, editor. *PLoS ONE* 2015; 10: e0131959.
247. Dumas O, Varraso R, Boggs KM, et al. Association of Occupational Exposure to Disinfectants With Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among US Female Nurses. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e1913563.
248. Dumas O, Gaskins AJ, Boggs KM, et al. Occupational use of high-level disinfectants and asthma incidence in early- to mid-career female nurses: a prospective cohort study. *Occup Environ Med* 2021; 78: 244–247.
249. Dumas O, Boggs KM, Quinot C, et al. Occupational exposure to disinfectants and asthma incidence in U.S. nurses: A prospective cohort study. *Am J Ind Med* 2019; 63: 44–50.
250. Zock J-P, Vizcaya D, Le Moual N. Update on asthma and cleaners. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 114–120.

251. Miguères N, Debaille C, Walusiak-Skorupa J, et al. Occupational Asthma Caused by Quaternary Ammonium Compounds: A Multicenter Cohort Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2021; 9: 3387–3395.
252. LaKind JS, Goodman M. Methodological evaluation of human research on asthmagenicity and occupational cleaning: a case study of quaternary ammonium compounds ("quats"). *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019; 15: 69.
253. Tarlo SM, Malo J-L, de Blay F, et al. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Presentations and Discussion of the Sixth Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace. *Annals ATS* 2017; 14: 1361–1372.
254. Carder M, Seed MJ, Money A, et al. Occupational and work-related respiratory disease attributed to cleaning products. *Occup Environ Med* 2019; 76: 530–536.
255. Dumas O, Kauffmann F, Le Moual N. Asthme et expositions aux produits de nettoyage. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2013; 74: 117–129.
256. Lillienberg L, Andersson E, Janson C, et al. Occupational Exposure and New-onset Asthma in a Population-based Study in Northern Europe (RHINE). *Ann Occup Hyg* 2013; 57: 482–492.
257. Casey ML, Hawley B, Edwards N, et al. Health problems and disinfectant product exposure among staff at a large multispecialty hospital. *American Journal of Infection Control* 2017; 45: 1133–1138.
258. Walters GI, Burge PS, Moore VC, et al. Cleaning agent occupational asthma in the West Midlands, UK: 2000–16. *Occup Med (Lond)* 2018; 68: 530–536.
259. Weinmann T, Forster F, von Mutius E, et al. Association Between Occupational Exposure to Disinfectants and Asthma in Young Adults Working in Cleaning or Health Services: Results From a Cross-Sectional Analysis in Germany. *Journal of Occupational & Environmental Medicine* 2019; 61: 754–759.
260. Rosenman K, Reilly MJ, Pechter E, et al. Cleaning Products and Work-Related Asthma, 10 Year Update: *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2020; 62: 130–137.
261. Garrido AN, House R, Lipszyc JC, et al. Cleaning agent usage in healthcare professionals and relationship to lung and skin symptoms. *Journal of Asthma* 2022; 59: 673–681.
262. De Troeyer K, De Man J, Vandebroek E, et al. Identifying cleaning products associated with short-term work-related respiratory symptoms: A workforce-based study in domestic cleaners. *Environment International* 2022; 162: 107170.
263. Basketter D, Berg N, Broekhuizen C, et al. Enzymes in cleaning products: An overview of toxicological properties and risk assessment/management. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2012; 64: 117–123.

264. Goldberg M, Carton M, Descatha A, et al. CONSTANCES: a general prospective population-based cohort for occupational and environmental epidemiology: cohort profile. *Occupational and Environmental Medicine* 2017; 74: 66–71.
265. Zins M, Goldberg M. The French CONSTANCES population-based cohort: design, inclusion and follow-up. *European Journal of Epidemiology* 2015; 30: 1317–1328.
266. Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, et al. The Nutrinet-Santé Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. *BMC Public Health* 2010; 10: 242.
267. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, et al. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994; 7: 954–960.
268. Kauffmann F, Dizier M-H. EGEA (Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy)-design issues. *Clinical & Experimental Allergy* 1995; 25: 19–22.
269. Letellier N, Choron G, Artaud F, et al. Association between occupational solvent exposure and cognitive performance in the French CONSTANCES study. *Occup Environ Med* 2020; 77: 223–230.
270. Sit G, Letellier N, Iwatsubo Y, et al. Occupational Exposures to Organic Solvents and Asthma Symptoms in the CONSTANCES Cohort. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 9258.
271. Vizcaya D, Mirabelli MC, Anto J-M, et al. A workforce-based study of occupational exposures and asthma symptoms in cleaning workers. *Occup Environ Med* 2011; 68: 914–919.
272. Le Moual N, Bakke P, Orlowski E, et al. Performance of population specific job exposure matrices (JEMs): European collaborative analyses on occupational risk factors for chronic obstructive pulmonary disease with job exposure matrices (ECOJEM). *Occup Environ Med* 2000; 57: 126–132.
273. Klepaker G, Henneberger PK, Torén K, et al. Association of respiratory symptoms with body mass index and occupational exposure comparing sexes and subjects with and without asthma: follow-up of a Norwegian population study (the Telemark study). *BMJ Open Resp Res* 2022; 9: e001186.
274. Andrianjafimasy MV, Febrissy M, Zerimech F, et al. Association between occupational exposure to irritant agents and a distinct asthma endotype in adults. *Occup Environ Med* 2022; 79: 155–161.
275. Zock J-P, Cavallé N, Kromhout H, et al. Evaluation of specific occupational asthma risks in a community-based study with special reference to single and multiple exposures. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2004; 14: 397–403.

276. Le Moual N, Siroux V, Pin I, et al. Asthma Severity and Exposure to Occupational Asthmogens. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 440–445.
277. Hoy RF, Burgess JA, Benke G, et al. Occupational Exposures and the Development of New-onset Asthma: A Population-based Cohort Study From the Ages of 13 to 44 Years. *J Occup Environ Med* 2013; 55: 235–239.
278. Skaaby S, Flachs EM, Lange P, et al. Occupational exposures and exacerbations of asthma and COPD—A general population study. Plavec D, editor. *PLoS One* 2020; 15: e0243826.
279. Lombardo LJ, Balmes JR. Occupational asthma: a review. *Environ Health Perspect* [Internet] 2000; 108 Available from: <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s4697>.
280. Malo J-L, Chan-Yeung M. Agents causing occupational asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009; 123: 545–550.
281. Johanson G. Are asthmatics more sensitive to irritants? *Int J Hyg Environ Health* 2020; 226: 113488.
282. Caridi MN, Humann MJ, Liang X, et al. Occupation and task as risk factors for asthma-related outcomes among healthcare workers in New York City. *Int J Hyg Environ Health* 2019; 222: 211–220.
283. Folletti I, Zock J-P, Moscato G, et al. Asthma and rhinitis in cleaning workers: a systematic review of epidemiological studies. *J Asthma* 2014; 51: 18–28.
284. Kogevinas M, Zock J-P, Jarvis D, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007; 370: 336–341.
285. Obadia M, Liss GM, Lou W, et al. Relationships between asthma and work exposures among non-domestic cleaners in Ontario. *Am J Ind Med* 2009; 52: 716–723.
286. Dimich-Ward H, Beking K, DyBuncio A, et al. Occupational Exposure Influences on Gender Differences in Respiratory Health. *Lung* 2012; 190: 147–154.
287. Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, et al. Asthma control in Europe: A real-world evaluation based on an international population-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007; 120: 1360–1367.
288. Dumas O, Donnay C, Heederik DJJ, et al. Occupational exposure to cleaning products and asthma in hospital workers. *Occup Environ Med* 2012; 69: 883–889.
289. LeVan TD, Koh W-P, Lee H-P, et al. Vapor, Dust, and Smoke Exposure in Relation to Adult-Onset Asthma and Chronic Respiratory Symptoms - The Singapore Chinese Health Study. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 1118–1128.
290. Jacquemin B, Sunyer J, Forsberg B, et al. Association between modelled traffic-related air pollution and asthma score in the ECRHS. *European Respiratory Journal* 2009; 34: 834–842.

291. Pralong JA, Cartier A. Review of Diagnostic Challenges in Occupational Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17: 1.
292. Humbert M, Holgate S, Boulet L-P, et al. Asthma control or severity: that is the question. *Allergy* 2007; 62: 95–101.
293. Delabre L, Garras L, Houot M, et al. Prévalences d'exposition professionnelle au formaldéhyde en France en 2015 et évolution depuis 1982. Résultats obtenus à partir de la matrice emplois-expositions du programme Matgéné. *Bull Epidemiol Hebd (Paris)* 2019; : 679–686.
294. Le Moual N, Kauffmann F, Eisen EA, et al. The Healthy Worker Effect in Asthma: Work May Cause Asthma, but Asthma May Also Influence Work. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2008; 177: 4–10.
295. Lemire P, Temam S, Lyon-Caen S, et al. 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. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 3366.
296. Quinot C, Amsellem-Dubourget S, Temam S, et al. Development of a bar code-based exposure assessment method to evaluate occupational exposure to disinfectants and cleaning products: a pilot study. *Occup Environ Med* 2018; 75: 668–674.
297. Bonnetterre V, Faisandier L, Bicout D, et al. Programmed health surveillance and detection of emerging diseases in occupational health: contribution of the French national occupational disease surveillance and prevention network (RNV3P). *Occupational and Environmental Medicine* 2010; 67: 178–186.
298. Brautbar N. Industrial Solvents and Kidney Disease. *International Journal of Occupational and Environmental Health* 2004; 10: 79–83.
299. Purdue MP, Stewart PA, Friesen MC, et al. Occupational exposure to chlorinated solvents and kidney cancer: a case–control study. *Occupational and Environmental Medicine* 2017; 74: 268–274.
300. Dodge DG, Goodman JE. Trichloroethylene. In: Harbison RD, Bourgeois MM, Johnson GT, editors. *Hamilton & Hardy's Industrial Toxicology* [Internet] 6th ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2015 [cited 2019 Apr 9]. p. 733–740 Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118834015.ch72>.
301. Varona-Urbe M, Ibáñez-Pinilla M, Briceno-Ayala L, et al. Biomarkers of susceptibility and effect in car painters exposed to organic solvents. *Colomb Med (Cali)* 2020; 51: e3646.
302. Xiao W, Huang J, Wang J, et al. Occupational exposure to organic solvents and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int* 2022; 29: 1605–1618.

303. Hosseiniadjad M, Fateme salehi, Mirzamohammadi E, et al. The relationship between occupational exposure to organic solvents and metabolic syndrome in petroleum refinery workers in Tehran, Iran. *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15: 102223.
304. Harbison RD, Mayo-Perez A, Johnson DR, et al. Aromatic Hydrocarbons. In: Harbison RD, Bourgeois MM, Johnson GT, editors. *Hamilton & Hardy's Industrial Toxicology* [Internet] 6th ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2015 [cited 2019 Apr 9]. p. 581–614 Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118834015.ch60>.
305. Guénel P, Imbernon E, Chevalier A, et al. Leukemia in relation to occupational exposures to benzene and other agents: A case-control study nested in a cohort of gas and electric utility workers: Leukemia and Occupational Exposures. *Am. J. Ind. Med.* 2002; 42: 87–97.
306. Staudt AM, Whitworth KW, Chien L-C, et al. Association of organic solvents and occupational noise on hearing loss and tinnitus among adults in the U.S., 1999–2004. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 2019; 92: 403–413.
307. Chalansonnet M, Carabin N, Boucard S, et al. Study of the potential oxidative stress induced by six solvents in the rat brain. *NeuroToxicology* 2013; 35: 71–83.
308. Kaukiainen A, Riala R, Martikainen R, et al. Solvent-related health effects among construction painters with decreasing exposure. *Am. J. Ind. Med.* 2004; 46: 627–636.
309. Sainio MA. Neurotoxicity of solvents. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet] Elsevier; 2015 [cited 2019 Apr 1]. p. 93–110 Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978044462627100007X>.
310. Sabbath EL, Glymour MM, Berr C, et al. Occupational solvent exposure and cognition. *Neurology* 2012; 78: 1754–1760.
311. Costet N, Béranger R, Garlantézec R, et al. Occupational exposure to organic solvents during pregnancy and childhood behavior: findings from the PELAGIE birth cohort (France, 2002–2013). *Environ Health* 2018; 17: 1–9.
312. Nielsen SS, Warden MN, Sallmén M, et al. Solvent exposed occupations and risk of Parkinson disease in Finland. *Clin Park Relat Disord* 2021; 4: 100092.
313. Rouget F, Bihannic A, Cordier S, et al. Petroleum and Chlorinated Solvents in Meconium and the Risk of Hypospadias: A Pilot Study. *Front. Pediatr* 2021; 9: 640064.
314. Boust C, Lebreton R. Combustibles et carburants pétroliers. *INRS* 2006; Aide-mémoire technique: 12.
315. Dananché B, Delabre L, Ducamp S, et al. Matrice emplois-expositions aux carburants et solvants pétroliers. St Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2007.
316. Boust C, Mardirossian A. Les hydrocarbures halogénés (chlorés, fluorés, bromés) - Brochure - INRS [Internet]. 2011 [cited 2018 May 31]. Available from: <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%204223>.

317. Bonnard N. Trichloroéthylène (FT 22). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. 2011 [cited 2018 May 31]. Available from: [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_22](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_22).
318. Dananché B, Delabre L, Ducamp S, et al. Présentation de matrices emplois-expositions à cinq solvants chlorés. Quelques applications à un échantillon de population en France. St Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2009.
319. Boust C, Mardirossian A. Les solvants pétroliers - Brochure - INRS [Internet]. 2011 [cited 2018 May 31]. Available from: <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%204224>.
320. Brondeau MT. White-Spirit (FT 94). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. 2016 [cited 2018 May 31]. Available from: [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_94](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_94).
321. Dananché B, Delabre L, Ducamp S, et al. Éléments techniques sur l'exposition professionnelle à cinq solvants ou familles de solvants oxygénés aliphatiques. St Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2015.
322. Maison A. Le formaldéhyde - Brochure - INRS [Internet]. 2008 [cited 2018 May 31]. Available from: <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%205032>.
323. Lebreton R, Guilleux A. Peintures en solvants - Brochure - INRS. *INRS* 2005; Aide-mémoire technique: 19.
324. Castaing G, Guilleux A. Encres et vernis d'impression. *INRS* 2010; Aide-mémoire technique: 32.

## 7. Annexes

---

### Liste des annexes

Annexe 1 : Effets non-respiratoires des solvants.....	159
Annexe 2 : Descriptif des solvants dans la cohorte Constances.....	162
Annexe 3 : Etudes épidémiologiques récentes sur les expositions aux solvants et cancers du poumon ou de l'appareil respiratoire.....	165
Annexe 4 : Extrait sur les solvants du questionnaire professionnel Constances .....	166
Annexe 5 : Questionnaire expositions professionnelles dans la cohorte Nutrinet-Santé.....	167
Annexe 6 : Extraits des questionnaires santé respiratoire Constances .....	168
Annexe 7 : Extraits des questionnaires santé respiratoire NutriNet Santé .....	169
Annexe 8 : Questionnaire ACT de l'étude NutriNet-Santé .....	170
Annexe 9 : OAsJEM - Liste des expositions à des nuisances asthmogènes classées en 3 groupes .....	171
Annexe 10 : Extrait de la MEE solvants chez les hommes .....	172
Annexe 11 : Description des participants inclus et exclus (objectif 1).....	173
Annexe 12 : Associations entre les expositions vie aux solvants évaluées par questionnaire et asthme actuel ou score de symptômes d'asthme chez des participants non exposés aux fumées de soudage et poussières de métaux.....	174
Annexe 13 : Expositions actuelles aux solvants et asthme actuel ou score de symptômes d'asthme .....	175
Annexe 14 : Expositions vie aux solvants et asthme actuel selon l'âge de début d'asthme... ..	176
Annexe 15 : Associations entre expositions vie aux solvants et score de symptômes d'asthme stratifiées sur le statut asthmatique vie .....	176
Annexe 16 : Descriptif population pour analyses transversales.....	177
Annexe 17 : Associations entre expositions professionnelles vie et asthme actuel prenant en compte l'âge de début d'asthme hommes.....	178
Annexe 18 : Associations entre expositions professionnelles vie et asthme actuel prenant en compte l'âge de début d'asthme femmes.....	179
Annexe 19 : Flowchart sélection de la population pour analyses sur données longitudinales .....	180
Annexe 20 : Descriptif population pour analyses longitudinales dans NutriNet-Santé.....	181
Annexe 21 : Associations entre expositions professionnelles et asthme actuel incident .....	182
Annexe 22 : Associations entre expositions professionnelles actuelles et incidence de symptômes ou évolution des symptômes (amélioration/détérioration) chez les femmes....	183
Annexe 23 : Associations entre expositions professionnelles actuelles et incidence de symptômes ou évolution des symptômes (amélioration/détérioration) chez les hommes....	184



## **7.1. Informations complémentaires sur les solvants**

### **Annexe 1 : Effets non-respiratoires des solvants**

Nous allons détailler ici les différents effets toxiques des solvants, hors système respiratoire.

Au niveau du foie [194], des produits tels que le diméthylformamide, le trichloréthylène, le diméthylacétamide, le tétrachloréthylène, le toluène ou encore le xylène sont des solvants soupçonnés d'être responsables de phénomènes de stress oxydant, d'inflammation, mais aussi des dysfonctionnements du cytochrome p450 et des mitochondries hépatiques favorisant l'apoptose des hépatocytes et ainsi responsables des dommages organiques et fonctionnels sur le foie.

Les reins [298, 299] sont également des organes sensibles aux effets des solvants. Ils sont chargés d'éliminer les métabolites des solvants voire les solvants directement sous forme inchangée. De faibles doses d'exposition peuvent provoquer une glycosurie ou une aminoacidurie. Des expositions à de plus fortes doses seraient potentiellement suivies d'une nécrose cellulaire. Il peut en découler des affections telles que des cancers du rein. Ainsi, les expositions à de fortes doses de perchloroéthylène étaient significativement associés à un risque accru de cancer du rein [299] tout comme celles au trichloréthylène [300] qui a été reconnu par le CIRC comme substance cancérigène.

De par leurs effets génotoxiques conduisant notamment à des mutations des cellules somatiques [301], les expositions professionnelles aux solvants étaient associées à un risque accru de cancer du sein comme cela a été confirmé dans des méta-analyses [302].

Les solvants peuvent aussi être associées à certains syndromes émergents. De par leurs effets hépatotoxiques décrits plus haut, les solvants ont des effets métaboliques et une étude iranienne a ainsi montré que les expositions professionnelles aux solvants organiques sont associées à une augmentation de la prévalence du syndrome métabolique, une affection se caractérisant par une résistance à l'insuline accompagnée d'obésité et de dyslipidémie [303].

Des effets systémiques peuvent aussi être observés. Ainsi, les expositions chroniques à des solvants comme le benzène peuvent perturber le système hématopoïétique [304] mais aussi augmenter le risque d'une anémie aplasique (par destruction des cellules précurseurs de la moelle osseuse), voire de leucémies après une longue période de latence [304]. Des études épidémiologiques, comme celle menée dans la cohorte GAZEL, ont confirmé ces tendances chez des travailleurs exposés au benzène [305]. Le tableau RG (régime général) 4 des maladies

professionnelles (<http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%204>) reconnaît également que le benzène peut provoquer des hémopathies telles que des hypoplasies type anémie, des leucémies, des syndromes myélodysplasiques et des syndromes myéloprolifératifs.

En outre, les solvants ont des effets cardiotoxiques [200] de par plusieurs mécanismes affectant le système nerveux, la stimulation électrique cardiaque, la contraction des muscles cardiaques et la libération de catécholamines. Les tableaux des maladies professionnelles français reconnaissent ainsi que les expositions au trichloréthylène peuvent causer des troubles cardiaques aigus comme l'hyperexcitabilité ventriculaire ou supra-ventriculaire (tableau RG12 <http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%2012>). Les solvants ont aussi des effets ototoxiques. Des pertes de fonction auditive sur les hautes fréquences, dues à des lésions cochléaires et à une destruction des cellules cillées de l'oreille interne, et faisant suite à des expositions importantes à des solvants organiques ont été observées dans des études épidémiologiques [306].

Capables de passer la barrière hémato-encéphalique, les solvants peuvent atteindre le système nerveux central [187]. Il a été suggéré dans des modèles *in vitro* et murins que les effets neurotoxiques des solvants seraient dus à la formation de dérivés réactifs de l'oxygène [307]. A long terme et à de faibles doses, les solvants ont des effets neuropsychologiques [308] conduisant à des troubles de la coordination, des changements au niveau de la personnalité, une dépression ou encore des troubles de la mémoire et de l'attention à court mais aussi long terme [309, 310]. Il est aussi apparu au sein de la cohorte PELAGIE que les expositions aux solvants durant la grossesse pouvaient affecter le comportement des jeunes enfants et étaient ainsi associées à des scores augmentés de trouble du comportement extériorisé [311]. De même, des travaux récents dans la cohorte Constances ont montré que pour les hommes, les expositions professionnelles à l'essence, au white spirit, au trichloréthylène et au diluant cellulosique étaient associées à de plus faibles performances cognitives qui de surcroît diminuaient d'autant plus avec le nombre d'expositions aux solvants et la durée cumulée d'exposition [269]. En détruisant des neurones dopaminergiques responsable de l'activité locomotrice, les solvants, notamment des solvants hydrocarbures chlorés, peuvent aussi être associés à un risque accru de maladie de Parkinson [312].

Enfin, les expositions aux solvants peuvent avoir des effets tératogènes. Une étude exploratoire cas-témoin a ainsi suggéré que les expositions fœtales aux solvants pétrolés et chlorés

pourraient être associées à l'hypospadias, une variation du développement sexuel masculin [313].

## **Annexe 2 : Descriptif des solvants dans la cohorte Constances**

Nous allons décrire ici les 7 solvants ou groupes de produits en contenant qui ont été retenus dans Constances et que nous avons étudié dans cette thèse.

L'essence correspond à différents types de produits. Il y a tout d'abord l'essence qui est utilisée pour l'alimentation des moteurs thermiques automobiles en tant que combustible. Les essences contiennent une centaine de composants chimiques tels que le toluène ou le benzène qui sont des cancérogènes avérés [314]. Derrière ce terme se retrouve également les essences spéciales qui sont des solvants pétroliers capables de dissoudre graisses, cires ou résines. Les essences A, B, C, E, F, G ou H sont ainsi des mélanges complexes d'hydrocarbures paraffiniques, alicycliques et benzéniques utilisés dans les peintures, vernis, colles, adhésifs, produits d'entretien, en imprimerie ou encore en parfumerie. Ils sont irritants au niveau cutané, oculaire et digestif et ont un effet déprimeur sur le système nerveux central. Les expositions aux essences en milieu professionnel restent importantes puisqu'il a été estimé en 1999 que 10,2% des hommes et 1,3% des femmes dans la population active française étaient exposés à au moins un carburant ou solvant pétrolier [315].

Le trichloréthylène (ou trichloroéthylène) est un hydrocarbure halogéné [316] utilisé pour le dégraissage des métaux, qui est son principal emploi industriel, le dégraissage des textiles, le nettoyage à sec des vêtements, la taxidermie, et est un constituant des peintures, vernis, encres, décapants mais aussi pesticides et cosmétiques [317, 318]. Son utilisation, notamment dans le nettoyage à sec où il a été remplacé par le perchloroéthylène [300], a commencé à diminuer en Europe depuis la fin des années 1970 et est depuis en constante diminution [318]. Le CIRC l'a classé comme cancérogène avéré et il existe des preuves de son association causale avec le cancer du rein [218]. Les preuves de sa toxicité sur le système respiratoire restent pour le moment limitées.

Les white-spirits font partie de la famille des solvants pétroliers [319, 320]. Ils sont majoritairement constitués d'hydrocarbures paraffiniques et cycloparaffiniques. Ils peuvent également renfermer des hydrocarbures aromatiques en faibles teneurs (toluène, xylène). Ils sont généralement utilisés en tant que diluants pour les peintures et encres, agents de nettoyage à sec, dégraissants en métallurgie et solvants dans l'industrie textile. Les white-spirits sont facilement absorbés par inhalation chez l'animal et ont des effets hématologiques,

neurotoxiques et hépatotoxiques. Chez l'homme ils sont irritants et déprimeurs du système nerveux central. En 1999, 5,2% des hommes de la population active française étaient exposés aux white-spirits ce qui en fait le solvant pétrolier le plus utilisé [315]. La prévalence d'exposition à ces produits est particulièrement élevée chez certaines catégories socioprofessionnelles notamment les ouvriers (11%) et les artisans (9%) [315].

Le diluant cellulosique est un produit constitué de teneurs variables en hydrocarbures aromatiques (tels que le toluène ou les xylènes) et en acétone. Il est employé dans les domaines industriels en tant que solvant pour peintures, vernis, colles ou encres d'imprimerie. Il était notamment utilisé avec les peintures cellulosiques très prisées de l'industrie automobile dans les années 1960. Il peut également être appliqué comme agent nettoyant ou dégraissant de par sa capacité à dissoudre les dérivés et films cellulosiques [321].

Le formaldéhyde n'est pas stricto sensu un solvant. C'est un composé organique présent à l'état de gaz incolore à température ambiante qui est commercialisé sous forme de solutions aqueuses en contenant 30 à 55% [322]. Depuis 2004, il est classé par le CIRC comme substance cancérigène avérée. Il est utilisé dans des industries telles que la chimie, la raffinerie du pétrole, la métallurgie, le textile, pour la fabrication de résines, en tant qu'adhésif ou liant, pour la production de plastiques et peintures, et comme fixateur des tissus au sein des laboratoires d'anatomie et de cytologie pathologique. Il a également été utilisé comme biocide en milieu hospitalier mais son utilisation est désormais plus limitée du fait de sa classification dans le groupe 1 des cancérigènes [164] et de l'application en France des règles particulières de prévention des risques d'exposition aux agents CMR de catégorie 1 depuis 2007 [204]. Au sein de l'environnement intérieur, le formaldéhyde peut aussi émaner de certains matériaux d'ameublement ou de construction tels que les produits textiles et les panneaux de bois aggloméré.

Les peintures/vernis sont des produits chimiques contenant des quantités substantielles de solvants (pouvant aller jusqu'à 50% de leur composition [304]) notamment les peintures en phase solvant qui constituent près de la moitié des peintures employées en milieu industriel [323]. Selon le type de liant mis en jeu, différentes familles de solvants peuvent être retrouvées tels que les cétones (méthyléthylcétone), les hydrocarbures aromatiques (xylène, toluène), les

éthers de glycol ou les esters (acétate d'éthyle), les solvants pétroliers (white spirit ou essences spéciales) ou encore des alcools (alcools éthylique ou isopropylique).

Les encres/teintures sont des substances utilisées dans les procédés d'impression non numériques. Une encre peut se définir comme étant la dispersion d'un pigment ou matière colorante dans un véhicule qui va ensuite être appliquée sur un support dans un but décoratif ou informatif [324]. C'est au sein du véhicule qu'on va retrouver des solvants qui vont déterminer les propriétés de l'encre, notamment sa viscosité et son temps de séchage. Les encres à solvants encore utilisées aujourd'hui pouvaient être constituées de plus de 50% [324] de solvants tels que des alcools, des éthers de glycols, des solvants pétroliers, des cétones.

Nous avons également pris en compte les réponses rangées sous le libellé « autres solvants » qui regroupe des expositions à d'autres solvants que ceux cités précédemment.

### Annexe 3 : Etudes épidémiologiques récentes sur les expositions aux solvants et cancers du poumon ou de l'appareil respiratoire

Références	Objectifs	Méthodes utilisées/ Concepts présentés	Résultats
<b>Vizcaya et al. 2013</b>	Etude de l'association entre l'exposition aux solvants chlorés et le cancer du poumon	2 études cas-témoin expositions professionnelles et cancer du poumon à Montréal incluant 2016 cas et 2001 témoins. Associations entre 6 solvants chlorés et le cancer du poumon, via des régressions logistiques multivariées ajustées sur l'âge, l'ethnie, le niveau d'éducation, la consommation de tabac et l'exposition à des carcinogènes. Expositions évaluées à l'aide de questionnaires et classées par des experts selon 3 dimensions : probabilité, fréquence et concentration d'exposition	Résultats : Une association était suggérée seulement pour des expositions importantes au perchloroéthylène et au tétrachlorure de carbone, et l'augmentation du risque de cancer du poumon. <ul style="list-style-type: none"> <li>Aucune association significative chez les femmes.</li> <li>Chez les hommes, OR pour la plupart des expositions sont proches de 1 pour tous les niveaux d'exposition.</li> </ul>
<b>Mattei et al. 2016</b>	Etude de l'association entre exposition à divers solvants organiques (White spirit, benzène, carburant, éthylène glycol, kérosène, trichloréthylène, tétrahydrofurane) et risque de cancer du poumon	Etude cas-témoin ICARE sur les cancers respiratoires (2001-2007) 6481 participants, 2926 cas et 3555 témoins. Questionnaires pour la santé respiratoire et calendriers professionnels et MEE pour évaluer les expositions aux solvants. Modèles de régression logistique multivariés et clusters avec différents profils d'exposition	L'exposition aux solvants en général n'était pas associée au risque de cancer du poumon Seules les expositions au white spirit à moyenne (OR=1.66, IC95% : 1.12-2.46) et haute doses (OR=1.36, IC95% : (0.92-2.02) étaient associées au cancer du poumon. Les peintres avaient un risque plus élevé d'être exposés à des carcinogènes pulmonaires
<b>Barul et al. 2017</b>	Etude de l'association entre exposition professionnelle aux solvants chlorés et cancers de la tête et du cou ainsi que certaines localisations particulières telles que le larynx et le pharynx	4637 hommes (1857 cas et 2780 témoins) de l'étude cas-témoins ICARE MEE pour estimer les expositions à 5 solvants : trichloroéthylène, perchloroéthylène, chloroforme, tétrachlorure de carbone et chlorure de méthylène. Les associations entre les expositions professionnelles et les cancers ont été évaluées avec des régressions logistiques ajustées sur l'âge, le tabac, l'alcool et l'amiant	Une exposition élevée et répétée au perchloroéthylène était associée à un risque plus élevé de cancer du larynx (OR=3.86, IC95% : 1.30-11.48). Une association est suggérée entre chlorure de méthylène et cancer hypo pharyngé.
<b>Barul et al. 2018</b>	Etude des associations entre expositions professionnelles aux solvants oxygénés et pétroliers et risque de cancer hypopharyngé et laryngé.	383 cas de cancers hypopharyngés ; 454 cas de cancers laryngés et 2780 témoins de l'étude ICARE (restreinte aux hommes) MEE pour estimer les expositions à 5 solvants oxygénés et 5 solvants pétroliers	Faible preuve d'association entre les expositions au white spirit (OR=1.46, IC95% : 0.88-2.43) et au tétrahydrofurane (OR=2.63, IC95% : 0.55-12.65) et le cancer de l'hypopharynx. Pas d'associations significatives avec les cancers du larynx

## 7.2. Questionnaires expositions professionnelles

### Annexe 4 : Extrait sur les solvants du questionnaire professionnel Constances

Au cours de votre vie professionnelle, avez-vous été (ou êtes-vous actuellement) en contact avec les nuisances suivantes :

17. Solvants, diluants, dégraissants (excepté savons) ou désinfectants (pour nettoyer du matériel, vos mains) de type :

a/ <u>Esence</u>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Oui	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Non	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Ne sait pas
	➔ Si oui, de quelle année à quelle année	de	<input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A à <input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A
b/ <u>Trichloréthylène</u>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Oui	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Non	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Ne sait pas
	➔ Si oui, de quelle année à quelle année	de	<input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A à <input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A
c/ <u>White spirit</u>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Oui	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Non	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Ne sait pas
	➔ Si oui, de quelle année à quelle année	de	<input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A à <input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A
d/ <u>Diluant cellulosique</u>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Oui	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Non	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Ne sait pas
	➔ Si oui, de quelle année à quelle année	de	<input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A à <input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A
e/ <u>Formaldéhyde (formol)</u>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Oui	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Non	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Ne sait pas
	➔ Si oui, de quelle année à quelle année	de	<input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A à <input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A
f/ <u>Autres solvants</u>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Oui	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Non	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Ne sait pas
	➔ Si oui, de quelle année à quelle année	de	<input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A à <input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A
g/ <u>Peintures, vernis</u>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Oui	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Non	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Ne sait pas
	➔ Si oui, de quelle année à quelle année	de	<input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A à <input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A
h/ <u>Encres, teintures</u>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Oui	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Non	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Ne sait pas
	➔ Si oui, de quelle année à quelle année	de	<input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A à <input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A <input type="text"/> A



## Annexe 5 : Questionnaire expositions professionnelles dans la cohorte Nutrinet-Santé

43%

Toutes les questions suivantes concernent votre travail actuel ou votre dernier emploi si vous ne travaillez plus depuis moins de 2 ans.

Les réponses à toutes les questions sont importantes pour la recherche, qu'elles soient positives ou négatives.

Veillez lire attentivement et répondre à toutes les questions.

Pour répondre aux questions "A quelle fréquence", dont les réponses sont présentées en pourcentage de votre temps de travail ("moins de 5 %", "5 à 25 %", "25 à 50 %", "50 à 75 %" ou "Plus de 75 %"), veuillez vous référer au tableau ci-dessous, qui présente les correspondances en temps de travail pour chaque choix de réponse.

Exemple : si vous exercez une activité plus de 3 jours par semaine, cela correspond à plus de 75% de votre temps de travail.

Par semaine (5 jours travaillés)	Moins de 2 heures	De 2 à 8 heures	De 1 à 2 jours	De 2 à 3 jours	Plus de 3 jours
Par mois (20 jours travaillés)	Moins d'un jour	De 1 à 6 jours	De 6 à 10 jours	De 10 à 15 jours	Plus de 15 jours
Par an (270 jours travaillés)	Moins de 15 jours	De 15 jours à 3 mois	De 3 à 6 mois	De 6 à 10 mois	Plus de 10 mois
Choisissez la réponse :	Moins de 5 % de votre temps de travail	De 5 à 25 % de votre temps de travail	De 25 à 50 % de votre temps de travail	De 50 à 75 % de votre temps de travail	Plus de 75 % de votre temps de travail

Dans votre travail actuel (ou votre dernier emploi), particip(iez)-vous directement à la fabrication de produits cosmétiques (maquillages, produits d'hygiène corporelle...) ? \*

Oui  Non

Depuis quelle année ? \*

A quelle fréquence ? ⓘ \*

Moins de 5 %  5 à < 25 %  25 à < 50 %  50 à < 75 %  Plus de 75 %

## 7.3. Questionnaires santé respiratoire

### Annexe 6 : Extraits des questionnaires santé respiratoire Constances

Questions pour le score de symptômes d'asthme et les symptômes d'asthme actuel

23. Avez-vous eu des sifflements dans la poitrine, à un moment quelconque, au cours des 12 derniers mois ?

<sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

→ Si oui :

- Avez-vous été essoufflé(e), même légèrement, quand vous aviez ces sifflements ?

<sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

- Avez-vous eu ces sifflements alors que vous n'étiez pas enrhumé(e) ?

<sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

24. Vous êtes-vous réveillé(e) avec une sensation de gêne respiratoire, à un moment quelconque, au cours des 12 derniers mois ?

<sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

25. Avez-vous eu une crise d'essoufflement, au repos, pendant la journée, à un moment quelconque, au cours des 12 derniers mois ?

<sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

26. Avez-vous eu une crise d'essoufflement après un effort intense, à un moment quelconque, au cours des 12 derniers mois ?

<sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

27. Avez-vous été réveillé(e) par une crise d'essoufflement, à un moment quelconque, au cours des 12 derniers mois ?

<sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

Questions pour l'asthme vie, l'âge de début d'asthme et les traitements de l'asthme

35. Avez-vous déjà eu de l'asthme ?

<sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

→ Si oui :

- Cela a-t-il été confirmé par un médecin ? <sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

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

• A quel âge avez-vous eu votre **dernière** crise d'asthme ?   ans

- Avez-vous eu une crise d'asthme au cours des 12 derniers mois ?

<sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

- Prenez-vous **actuellement** des médicaments contre l'asthme ?  
(y compris produits inhalés, aérosols, comprimés...)

<sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

## Annexe 7 : Extraits des questionnaires santé respiratoire NutriNet Santé

Questions pour le score de symptômes d'asthme et les symptômes d'asthme actuel

### Santé respiratoire

---

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

Oui  Non

**Avez-vous été essoufflé(e), même légèrement, quand vous aviez ces sifflements ?**

Oui  Non

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

Non

Oui, une nuit ou plus par semaine

Oui, moins d'une nuit par semaine

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

Oui  Non

**Avez-vous eu une crise d'essoufflement après un effort intense, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ?**

Oui  Non

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

Non

Oui, une nuit ou plus par semaine

Oui, moins d'une nuit par semaine

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

Non

Oui, une nuit ou plus par semaine

Oui, moins d'une nuit par semaine

Questions pour l'asthme vie

### Asthme

---

**Avez-vous déjà eu des crises d'étouffement au repos avec des sifflements dans la poitrine ou des crises d'asthme ?**

Oui  Non

**Pouvez-vous nous indiquer laquelle (ou lesquelles) (plusieurs réponses possibles) :**

Crises d'étouffement au repos avec des sifflements dans la poitrine

Crises d'asthme

**Avez-vous répondu positivement (oui) à au moins une des questions de la partie précédente ?**

Oui  Non

**Ce diagnostic a-t-il été confirmé par un médecin ?**

Oui  Non

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

---

Oui  Non

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

Oui  Non

**Avez-vous été traité(e) dans les 12 derniers mois ?**

Oui  Non

## Annexe 8 : Questionnaire ACT de l'étude NutriNet-Santé

### Dans le dernier mois

---

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

#### **Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il gêné dans vos activités, au travail ou chez vous ?**

- Tout le temps
- La plupart du temps
- Quelquefois
- Rarement
- Jamais

#### **Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été essouffé(e) ?**

- Plus d'une fois par jour
- Une fois par jour
- 3 à 6 fois par semaine
- 1 ou 2 fois par semaine

Jamais

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

- 4 nuits ou plus par semaine
- 2 à 3 nuits par semaine
- Une nuit par semaine
- 1 ou 2 fois en tout
- Jamais

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

- 3 fois par jour ou plus
- 1 ou 2 fois par jour
- 2 ou 3 fois par semaine
- 1 fois par semaine ou moins
- Jamais

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

- Pas contrôlé du tout
- Très peu contrôlé
- Un peu contrôlé
- Bien contrôlé
- Totalement contrôlé

## 7.4. Descriptif expositions MEE OAsJEM

Annexe 9 : OAsJEM - Liste des expositions à des nuisances asthmogènes classées en 3 groupes





Agents, n=30	Sensibilisants HMW	Sensibilisants LMW	Irritant
Animaux	1		
Poissons/Coquillages	1		
Farine	1		
Aliments	1		
Poussières végétales	1		
Poussières domestiques	1		
Acariens de stockage	1		
Mites végétales	1		
Enzymes	1		
Latex	1		
Textiles	1		1
Moisissures			1
Endotoxines			1
Médicaments	1	1	
Désinfectants chimiques de haut niveau		1	1
Amines aliphatiques		1	1
Isocyanates		1	1
Acrylates		1	1
Résines epoxy		1	1
Persulfates/henné		1	1
Bois		1	1
Métaux		1	1
Fluides de coupes de métaux		1	1
Herbicides			1
Insecticides			1
Fongicides			1
Produits de nettoyage			1
Eau de javel			1
Solvants organiques			1
Gaz d'échappement			1

## 7.5. Matrice emplois-expositions solvants Constances

Annexe 10 : Extrait de la MEE solvants chez les hommes

Code PCS 2003	Libellé PCS 2003	n métier	Essence % exposés	Trichloréthylène % exposés	White spirit % exposés	Diluant cellulosique % exposés	Formaldéhyde % exposés
632A	Maçons qualifiés	246	14,6	3,7	16,7	3,7	0
632B	Ouvriers qualifiés du travail de la pierre	28	3,6	3,6	3,6	0	0
632C	Charpentiers en bois qualifiés	52	15,4	1,9	17,3	3,8	1,9
632D	Menuisiers qualifiés du bâtiment	217	6,9	11,5	29,0	18,9	4,6

4 catégories d'expositions dans la MEE selon les proportions d'exposés :

-  0 : Non exposés (Moins de 5% d'exposés)
-  1 : Faible probabilité d'exposition (5 à 10% d'exposés)
-  2 : Probabilité modérée d'exposition (10 à 20% d'exposés)
-  3 : Forte probabilité d'exposition (Plus de 20% d'exposés)

## 7.6. Résultats complémentaires Objectif 1

**Annexe 11 : Description des participants inclus et exclus (objectif 1)**

	Inclus n=115757	IMC manquant n=2956	p	Tabac manquant n=4759	p	Asthme manquant n=7585	p
<b>Sexe</b> (Femmes, %)	53,9	54,9	0,49	55,1	0,23	58,8	<0,001
<b>Age, Moyenne</b> (Ecart-type)	47,2 (12,9)	46,3 (12,8)	<0,001	48,9 (12,6)	<0,001	49,7 (13,0)	<0,001
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>					0,02		<0,001
<25	57,6	-		55,4		53,9	
25 - 29,9	30,5	-		31,9		31,8	
≥30	11,9	-		12,7		14,4	
<b>Statut tabagique</b>							
Non-fumeur	46,5	48,1	0,18	-		44,8	0,01
Fumeur actuel	18,9	18,4		-		20,0	
Ancien fumeur	34,7	33,4		-		35,2	
<b>Niveau d'études</b>							
< Bac	23,4	22,4	0,03	26,1	<0,001	28,5	<0,001
Bac	16,2	16,0		16,7		16,6	
Bac +2-3	26,9	29,8		25,3		24,4	
Bac +4-5	33,2	31,5		31,6		30,2	
Autres	0,3	0,3		0,3		0,3	
<b>Expositions aux solvants (questionnaires)</b>							
Au moins un solvant	19,5	19,9	0,72	19,8	0,83	21,4	<0,001
Asthme vie	13,6	14,6	0,19	11,9	<0,001	-	
Asthme actuel	9,6	10,3	0,38	8,5	0,003	-	
<b>Score de symptômes d'asthme</b>							
0	68,6	68,3	0,94	67,8	0,14	-	
1	19,4	19,7		20,6		-	
≥2	12,1	12,0		11,6		-	

Résultats présentés en pourcentages sauf si spécifié

IMC – Indice de Masse Corporelle

p pour test du Chi<sup>2</sup>

**Annexe 12 : Associations entre les expositions vie aux solvants évaluées par questionnaire et asthme actuel ou score de symptômes d'asthme chez des participants non exposés aux fumées de soudage et poussières de métaux**

	Asthme actuel					Score de symptômes d'asthme					
	Hommes (n=39085)		Femmes (n=53085)		p inter	Hommes (n=41095)		Femmes (n=55368)		p inter	
	n	Odds ratio (95% IC)	n	Odds ratio (95% IC)		n	Mean score (95% IC)	ratio	n		Mean score (95% IC)
Non-exposés (ref.)	28473	1	46267	1		29942	1		48251	1	
Au moins un solvant*	10612	<b>1,12 [1,04-1,21]</b>	6818	<b>1,28 [1,18-1,38]</b>	0,82	11153	<b>1,33 [1,28-1,39]</b>		7117	<b>1,36 [1,31-1,42]</b>	0,46
1 solvant	4627	1,04 [0,94-1,16]	4479	<b>1,26 [1,14-1,39]</b>		4876	<b>1,21 [1,14-1,28]</b>		4677	<b>1,29 [1,23-1,36]</b>	0,86
2 solvants	2579	1,07 [0,94-1,23]	1492	<b>1,23 [1,05-1,44]</b>	0,89	2712	<b>1,33 [1,24-1,43]</b>		1557	<b>1,42 [1,30-1,54]</b>	
3+ solvants	3406	<b>1,27 [1,13-1,43]</b>	847	<b>1,45 [1,18-1,77]</b>		3565	<b>1,51 [1,42-1,61]</b>		883	<b>1,61 [1,45-1,79]</b>	
<i>p-trend</i>		<0,0001		<0,0001			<0,0001			<0,0001	
Essence	3613	<b>1,14 [1,01-1,28]</b>	764	<b>1,39 [1,13-1,71]</b>	0,24	3775	<b>1,45 [1,36-1,54]</b>		785	<b>1,59 [1,43-1,78]</b>	0,78
Trichloréthylène	3482	<b>1,19 [1,05-1,35]</b>	814	<b>1,45 [1,17-1,79]</b>	0,50	3649	<b>1,38 [1,29-1,47]</b>		847	<b>1,57 [1,41-1,75]</b>	0,49
White spirit	3711	<b>1,19 [1,06-1,33]</b>	978	<b>1,49 [1,25-1,79]</b>	0,66	3878	<b>1,53 [1,44-1,62]</b>		1021	<b>1,69 [1,54-1,86]</b>	0,33
Diluant cellulosique	1888	1,06 [0,89-1,25]	320	1,30 [0,93-1,82]	0,09	1958	<b>1,46 [1,34-1,58]</b>		335	<b>1,71 [1,45-2,02]</b>	0,73
Formaldéhyde	848	1,18 [0,94-1,48]	1480	<b>1,31 [1,11-1,54]</b>	0,13	912	<b>1,42 [1,26-1,60]</b>		1547	<b>1,24 [1,13-1,35]</b>	0,70
Autres solvants	4647	<b>1,23 [1,11-1,36]</b>	3945	<b>1,15 [1,04-1,28]</b>	0,98	4939	<b>1,34 [1,27-1,42]</b>		4125	<b>1,28 [1,21-1,35]</b>	0,72
Peintures/Vernis	3797	<b>1,23 [1,10-1,38]</b>	1400	<b>1,45 [1,25-1,70]</b>	0,70	3987	<b>1,46 [1,38-1,55]</b>		1462	<b>1,62 [1,49-1,76]</b>	0,80
Encre/Teintures	1047	<b>1,23 [1,01-1,51]</b>	897	<b>1,36 [1,11-1,66]</b>	0,97	1107	<b>1,57 [1,41-1,74]</b>		939	<b>1,52 [1,37-1,69]</b>	0,65

IC - Intervalles de Confiance ; p inter - p interaction entre sexe et exposition

Régressions logistiques ou régressions binomiales négatives ajustées sur âge, IMC et statut tabagique

\*Expositions à au moins un solvant : essence, trichloroéthylène, white spirit, diluant cellulosique formaldéhyde, autres solvants, peintures/vernis, ou encres/teinture



**Annexe 13 : Expositions actuelles aux solvants et asthme actuel ou score de symptômes d'asthme**

	Asthme actuel				Score de symptômes d'asthme			
	Hommes		Femmes		Hommes		Femmes	
	n	Odds ratio (IC 95%)	n	Odds ratio (IC 95%)	n	Mean score ratio (IC 95%)	n	Mean score ratio (IC 95%)
Questionnaires*								
Ref	34040	1	47196	1	35816	1	55683	1
Exposition actuelle	5482	1,07 [0,98-1,18]	3523	<b>1,15 [1,03-1,28]</b>	5795	<b>1,35 [1,28-1,42]</b>	3678	<b>1,25 [1,18-1,33]</b>
MEE‡								
Ref.	15545	1	22959	1	16423	1	33405	1
Exposition actuelle	12529	0,92 [0,84-1,00]	4770	0,97 [0,87-1,08]	13187	<b>1,07 [1,02-1,12]</b>	4969	1,04 [0,99-1,11]

\*Exposition à au moins un solvant : essence, trichloréthylène, white spirit, diluant cellulosique, formaldéhyde, peintures/vernis ou encres/teintures

‡ Exposition à au moins un solvant : essence, trichloréthylène, white spirit, diluant cellulosique, formaldéhyde, peintures/vernis ou encres/teintures

IC – Intervalles de confiance

Régressions logistiques ou binomiales négatives ajustées sur âge, statut tabagique et IMC

### Annexe 14 : Expositions vie aux solvants et asthme actuel selon l'âge de début d'asthme

	Hommes		Femmes	
	n	Odds ratio (IC95%)	n	Odds ratio (IC 95%)
Questionnaire*				
Ref	42492	1	48860	1
Asthme de l'enfant ( $\leq 16$ ans)	2755	1,04 [0,96-1,14]	2636	<b>1,17 [1,05-1,31]</b>
Asthme de l'adulte ( $> 16$ ans)	1235	<b>1,16 [1,03-1,31]</b>	2145	<b>1,48 [1,32-1,67]</b>
MEE*				
Ref	42340	1	41116	1
Asthme de l'enfant ( $\leq 16$ ans)	2722	0,96 [0,88-1,04]	2190	<b>1,10 [1,00-1,20]</b>
Asthme de l'adulte ( $> 16$ ans)	1201	0,97 [0,86-1,09]	1837	<b>1,13 [1,02-1,25]</b>

\* Exposition à au moins un solvant (déclaration) : essence, trichloréthylène, white spirit, diluant cellulosique, formaldéhyde, autres solvants, peintures/vernis ou encres/teintures

‡ Exposition à au moins un solvant (MEE) : essence, trichloréthylène, white spirit, diluant cellulosique, formaldéhyde, peintures/vernis ou encres/teintures.

### Annexe 15 : Associations entre expositions vie aux solvants et score de symptômes d'asthme stratifiées sur le statut asthmatique vie

	Score de symptômes d'asthme					
	n	Hommes Mean Score Ratio (IC 95%)	p inter	n	Femmes Mean Score Ratio (IC 95%)	p inter
Questionnaires *	49,206		<0.001	56,483		<0.001
Participants avec asthme vie	6714	<b>1,16 [1,09–1,25]</b>		7623	<b>1,18 [1,11–1,26]</b>	
Participants sans asthme	42,492	<b>1,41 [1,36–1,47]</b>		48,860	<b>1,39 [1,32–1,45]</b>	
MEE ‡	48,925		0,03	47,450		0,59
Participants avec asthme vie	6585	<b>1,12 [1,05–1,20]</b>		6334	<b>1,08 [1,02–1,15]</b>	
Participants sans asthme	42,340	<b>1,16 [1,12–1,21]</b>		41,116	<b>1,09 [1,05–1,13]</b>	

\* Exposition à au moins un solvant : essence, trichloréthylène, white spirit, diluant cellulosique, autres solvants, peintures/vernis, encres/teintures. ‡ Exposition à au moins un solvant : essence, trichloréthylène, white spirit, diluant cellulosique, autres solvants, peintures/vernis, encres/teintures. IC—Intervalles de Confiance ; p inter— p d'interaction entre statut asthmatique et exposition aux solvant. Régressions binomiales négatives ajustées sur âge, statut tabagique et IMC.

## 7.7. Résultats complémentaires Objectif 2

### Annexe 16 : Descriptif population pour analyses transversales

	Population score de symptômes d'asthme	Symptomati- ques	Population asthme actuel	Asthmatiques actuels
	n=111892	n=34027	n=107299	n=10941
Femmes	61454 (55,0)	19783 (58,1)	59426 (55,4)	6183 (56,5)
Age, Moyenne, (sd)	43,1 (10,7)	42,5 (11,0)	43,2 (10,7)	41,0 (10,8)
Score de symptômes d'asthme	n=111892	n =34027	n=103817	n=10385
0	77865 (69,6)	-	70603 (68,0)	1513 (14,6)
1	20937 (18,7)	20937 (61,5)	20455 (19,7)	3632 (35,0)
2	7528 (6,7)	7528 (22,1)	7349 (7,1)	2374 (22,9)
3	3145 (2,8)	3145 (9,2)	3061 (2,9)	1433 (13,8)
4	1554 (1,4)	1554 (4,6)	1511 (1,5)	841 (8,1)
5	863 (0,8)	863 (2,5)	838 (0,8)	592 (5,7)
Moyenne (sd)	0,50 (0,93)	1,6 (1,0)	0,52 (0,95)	1,8 (1,4)
Asthme vie	n=109258	n=33214	n=107299	n=10941
	15826 (14,5)	8872 (26,7)	10941 (10,2)	10941 (100)
Asthme actuel	n=103817	n=33214	n=107299	n=10941
	10385 (10,0)	8872 (26,7)	10941 (10,2)	10941 (100)
Traitement pour l'asthme	n=15339	n=8594	n=10583	n=10583
	10836 (70,6)	3621 (42,1)	4767 (45,0)	4767 (45,0)
IMC	n=111892	n=34027	n=107299	n=10941
<25	68249 (61,0)	18279 (53,7)	65149 (60,7)	6121 (55,9)
25-29.9	31934 (28,5)	10408 (30,6)	30677 (28,6)	3247 (28,7)
≥30	11709 (10,5)	5340 (15,7)	11473 (10,7)	1578 (14,4)
Niveau d'études	n=110936	n=33734	n=106491	n=10856
< Bac	19249 (17,4)	6320 (18,7)	18857 (17,7)	1781 (16,4)
Bac	16542 (14,9)	5504 (16,3)	15938 (15,0)	1595 (14,7)
Bac +2-3	32592 (29,4)	9884 (29,3)	31268 (29,4)	3302 (30,4)
Bac +4-5	42308 (38,1)	11940 (35,4)	40193 (37,7)	4141 (38,1)
Autres	245 (0,2)	86 (0,3)	235 (0,2)	37 (0,3)
Statut tabagique	n=111892	n=34027	n=107299	n=10941
Non fumeur	54148 (48,4)	14154 (41,6)	51840 (48,3)	4964 (45,4)
Ancien fumeur	21977 (32,0)	10627 (31,2)	33996 (31,7)	3367 (30,8)
Fumeur actuel	21977 (19,6)	9246 (27,2)	21463 (20,0)	2610 (23,9)
Expositions professionnelles actuelles à l'inclusion				
Sensibilisants HMW	13493 (12,1)	4127 (12,1)	12948 (12,1)	1373 (12,6)
Sensibilisants LMW	16487 (14,7)	5054 (14,9)	15862 (14,8)	1556 (14,2)
Irritants	27987 (25,0)	8910 (26,2)	27015 (25,2)	2745 (25,1)
PND	16363 (14,6)	5309 (15,6)	15857 (14,8)	1705 (15,6)
Solvants organiques	10686 (9,6)	3379 (9,9)	1243 (8,0)	994 (9,1)

Données présentées sous forme d'effectifs (%) IMC = Indice de Masse Corporelle; HMW = High Molecular Weight; LMW = Low Molecular Weight; PND = Produits de nettoyage et de Désinfection

**Annexe 17 : Associations entre expositions professionnelles vie et asthme actuel prenant en compte l'âge de début d'asthme hommes**

	<b>Asthme actuel à l'inclusion (n=47538)</b>				
	Non-asthmatiques (réf)	Asthme de l'enfant (≤16)		Asthme de l'adulte (>16)	
	n=43115	n=3282	Odds ratio (IC95%)	n=1141	Odds ratio (IC95%)
<b>Sensibilisants HMW</b>	29759	2363		812	
Ref.	24232	1869	1	649	1
Exposés	5527	494	<b>1,11 [1,00-1,23]</b>	163	1,07 [0,90-1,27]
Moyenne	3453	318	<b>1,13 [0,99-1,28]</b>	87	0,92 [0,73-1,15]
Haute	2074	176	1,09 [0,92-1,28]	76	<b>1,32 [1,04-1,69]</b>
<b>Sensibilisants LMW</b>	35435	2653		956	
Ref.	24232	1869	1	649	1
Exposés	11203	784	0,94 [0,86-1,03]	307	0,97 [0,84-1,11]
Moyenne	8464	598	0,94 [0,85-1,03]	229	0,96 [0,82-1,12]
Haute	2739	186	0,94 [0,80-1,10]	78	0,98 [0,77-1,25]
<b>Irritants</b>	42736	3249		1122	
Ref.	24232	1869	1	649	1
Exposés	18504	1380	0,97 [0,90-1,04]	473	0,91 [0,81-1,03]
Moyenne	11404	881	0,99 [0,91-1,07]	300	0,95 [0,83-1,09]
Haute	7100	499	0,94 [0,85-1,04]	173	0,85 [0,71-1,00]
<b>PND</b>	30352	2410		824	
Ref.	24232	1869	1	649	1
Exposés	6120	541	<b>1,09 [0,99-1,21]</b>	175	1,03 [0,87-1,22]
Moyenne	3860	363	<b>1,13 [1,00-1,27]</b>	113	1,08 [0,88-1,32]
Haute	2260	178	1,03 [0,88-1,21]	62	0,96 [0,73-1,25]
<b>Solvants organiques</b>	34640	2587		915	
Ref.	24232	1869	1	649	1
Exposés	10408	718	0,93 [0,85-1,02]	266	0,90 [0,78-1,05]
Moyenne	9654	663	0,93 [0,84-1,02]	250	0,92 [0,79-1,06]
Haute	754	55	1,00 [0,75-1,32]	16	0,74 [0,45-1,22]

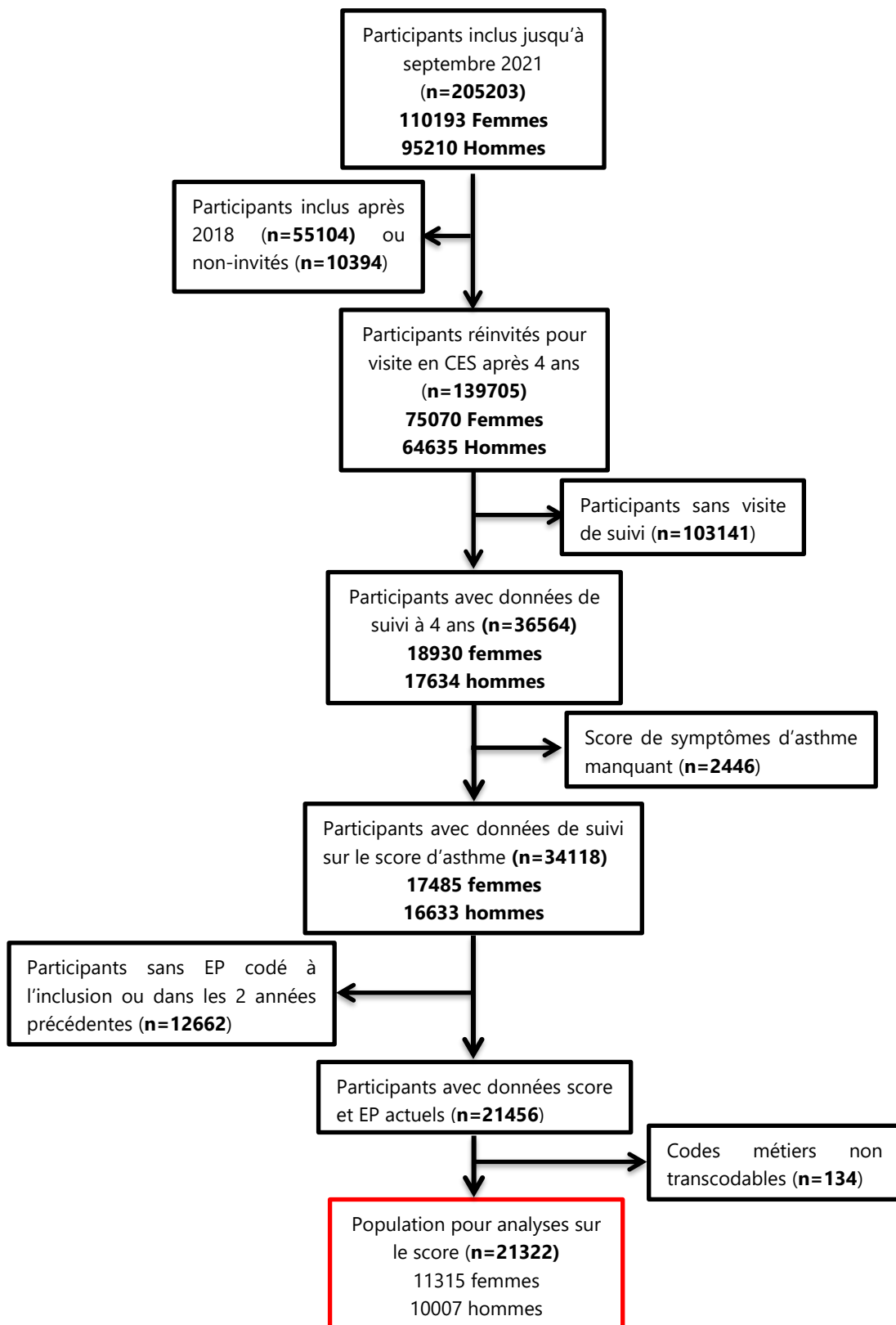
Régressions logistiques multinomiales ajustées sur âge, IMC et statut tabagique  
n=335 sujets avec âge de début d'asthme manquant

**Annexe 18 : Associations entre expositions professionnelles vie et asthme actuel prenant en compte l'âge de début d'asthme femmes**

	<b>Asthme actuel à l'inclusion (n=58831)</b>				
	Non-asthmatiques (réf)	Asthme de l'enfant (≤16)		Asthme de l'adulte (>16)	
	n=53243	n=3296	Odds ratio (IC95%)	n=2292	Odds ratio (IC95%)
<b>Sensibilisants HMW</b>	45923	2822		1943	
Ref.	33435	2000	1	1374	1
Exposés	12488	822	1,02 [0,94-1,11]	569	1,06 [0,96-1,17]
Moyenne	5794	382	0,96 [0,86-1,08]	251	1,02 [0,89-1,18]
Haute	6694	440	1,07 [0,96-1,20]	318	1,08 [0,96-1,23]
<b>Sensibilisants LMW</b>	45752	2748		1950	
Ref.	33435	2000	1	1374	1
Exposés	12317	748	0,96 [0,88-1,05]	576	1,08 [0,98-1,19]
Moyenne	11010	667	0,97 [0,89-1,06]	518	1,08 [0,98-1,20]
Haute	1307	81	0,89 [0,70-1,12]	58	1,04 [0,79-1,36]
<b>Irritants</b>	52854	3276		2281	
Ref.	33435	2000	1	1374	1
Exposés	19419	1276	1,01 [0,94-1,09]	907	<b>1,08 [0,99-1,17]</b>
Moyenne	11205	723	0,98 [0,90-1,07]	472	1,01 [0,91-1,13]
Haute	8214	553	1,06 [0,96-1,17]	435	<b>1,16 [1,04-1,30]</b>
<b>PND</b>	49594	3061		2145	
Ref.	33435	2000	1	1374	1
Exposés	16159	1061	1,01 [0,93-1,09]	771	<b>1,09 [1,00-1,20]</b>
Moyenne	9122	575	0,94 [0,85-1,04]	387	1,02 [0,91-1,15]
Haute	7037	486	1,10 [0,99-1,22]	384	<b>1,18 [1,05-1,33]</b>
<b>Solvants organiques</b>	40790	2478		1718	
Ref.	33435	2000	1	1374	1
Exposés	7355	478	1,02 [0,92-1,13]	344	1,05 [0,93-1,19]
Moyenne	6402	428	1,06 [0,95-1,18]	307	1,08 [0,95-1,22]
Haute	953	50	0,79 [0,59-1,05]	37	0,88 [0,63-1,24]

Régressions logistiques multinomiales ajustées sur âge, IMC et statut tabagique  
n=595 sujets avec âge de début d'asthme manquant

## Annexe 19 : Flowchart sélection de la population pour analyses sur données longitudinales



## Annexe 20 : Descriptif population pour analyses longitudinales dans NutriNet-Santé

	Total	Non-symptomatiques inclusion	Symptomatiques inclusion
	n=21322	n=15539	n=5783
Femmes	11315 (53,1)	8019 (51,6)	3897 (57,0)
Age, Moyenne, (sd)	45,0 (10,2)	45,2 (10,1)	44,6 (10,5)
Incidence Score	-	n=15539	-
Symptômes incidents	-	2156 (13,9)	-
Amélioration, détérioration	-	-	n=5783
Amélioration	-	-	3665 (63,4)
Détérioration	-	-	659 (11,4)
Stable	-	-	1459 (25,2)
Asthme vie (suivi)	n=21268	n=15506	n=5762
	2828 (13,3)	1400 (9,0)	1428 (24,8)
Asthme actuel (suivi)	n=20083	n=14669	n=5414
	1643 (8,2)	563 (3,8)	1080 (20,0)
Asthme vie incident	n=17983	n=13788	n=4195
	251 (1,4)	148 (1,0)	103 (2,5)
Asthme actuel incident	n=17921	n=13748	n=4173
	189 (1,0)	108 (0,7)	81 (1,9)
Traitement pour l'asthme	n=2769	n=1369	n=1400
	796 (28,8)	233 (17,0)	563 (40,2)
IMC	n=21322	n=15539	n=5783
<25	13508 (63,4)	10329 (66,4)	3179 (55,0)
25-29.9	6001 (28,1)	4202 (27,0)	1799 (31,1)
≥30	1813 (8,5)	1008 (6,5)	805 (13,9)
Niveau d'études	n=21211	n=15460	n=5751
< Bac	3257 (15,4)	2343 (15,2)	914 (15,9)
Bac	2927 (13,8)	2093 (13,5)	834 (14,5)
Bac +2-3	6205 (29,3)	4492 (29,1)	1713 (29,8)
Bac +4-5	8792 (41,4)	6511 (42,1)	2281 (39,7)
Autres	30 (0,1)	21 (0,1)	9 (0,1)
Statut tabagique	n=18979	n=15539	n=5783
Non fumeur	11003 (51,6)	8331 (53,6)	2672 (46,2)
Ancien fumeur	6999 (32,8)	5109 (32,9)	1890 (32,7)
Fumeur actuel	3320 (15,6)	2099 (13,5)	1221 (21,1)
Expositions professionnelles actuelles à l'inclusion			
Sensibilisants HMW	2254 (10,6)	1638 (10,5)	616 (10,7)
Sensibilisants LMW	2758 (12,9)	2012 (12,9)	476 (12,9)
Irritants	4485 (21,0)	3235 (20,8)	1250 (21,6)
PND	2619 (12,3)	1870 (12,0)	749 (13,0)
Solvants organiques	1689 (7,9)	1243 (8,0)	446 (7,7)

Données présentées sous forme effectifs (%)

IMC = Indice de Masse Corporelle; HMW = High Molecular Weight; LMW = Low Molecular Weight;

PND = Produits de nettoyage et de Désinfection

## Annexe 21 : Associations entre expositions professionnelles et asthme actuel incident

	<b>Non-asthmatiques (réf)</b>	<b>Asthme actuel incident</b>	
	n=17732	n=189	Odds ratio (IC95%)
<b>Sensibilisants HMW</b>	15693	157	
Ref.	13798	141	1
Exposés	1895	16	0,68 [0,79-1,95]
Moyenne	922	8	0,74 [0,36-1,65]
Haute	973	8	0,63 [0,31-1,29]
<b>Sensibilisants LMW</b>	16131	167	
Ref.	13798	141	1
Exposés	2333	26	1,49 [0,98-2,27]
Moyenne	2101	24	1,02 [0,66-1,58]
Haute	232	2	0,91 [0,22-3,72]
<b>Irritants</b>	17541	187	
Ref.	13798	141	1
Exposés	3743	46	1,14 [0,81-1,59]
Moyenne	2556	27	1,00 [0,66-1,51]
Haute	1187	19	1,43 [0,88-2,32]
<b>PND</b>	15986	167	
Ref.	13798	141	1
Exposés	2188	26	0,93 [0,62-1,43]
Moyenne	1425	14	0,79 [0,45-1,37]
Haute	763	12	1,19 [0,65-2,17]
<b>Solvants organiques</b>	15209	160	
Ref.	13798	141	1
Exposés	1411	19	1,44 [0,89-2,35]
Moyenne	1335	17	1,38 [0,83-2,31]
Haute	76	2	2,23 [0,54-9,24]

Régressions logistiques ajustées sur âge, sexe, statut tabagique et IMC



**Annexe 22 : Associations entre expositions professionnelles actuelles et incidence de symptômes ou évolution des symptômes (amélioration/détérioration) chez les femmes**

	Asymptomatiques à l'inclusion			Score symptômes d'asthme ≥1 à l'inclusion				
	Asymptomatiques stables (réf)		Incidence	Stables symptomatiques (réf)		Détérioration		Amélioration
	n=6765	n=1253	Odds ratio (IC95%)	n=893	n=362	Odds ratio (IC95%)	n=2042	Odds ratio (IC95%)
<b>Sensibilisants HMW</b>	6274	1152		811	332		1869	
Réf.	5251	980	1	675	278	1	1583	1
Exposés	1023	172	0,87 [0,73-1,04]	136	54	0,93 [0,66-1,32]	286	0,90 [0,72-1,12]
Moyenne	468	58	<b>0,65 [0,49-0,86]</b>	64	18	0,65 [0,38-1,12]	117	0,77 [0,56-1,06]
Haute	555	114	1,06 [0,86-1,32]	72	36	1,18 [0,77-1,81]	169	1,01 [0,76-1,35]
<b>Sensibilisants LMW</b>	6209	1151		814	318		1864	
Réf.	5251	980	1	675	278	1	1583	1
Exposés	958	171	0,93 [0,78-1,11]	139	40	<b>0,67 [0,46-0,98]</b>	281	0,87 [0,69-1,08]
Moyenne	891	165	0,97 [0,81-1,16]	134	38	<b>0,66 [0,44-0,97]</b>	269	0,86 [0,69-1,08]
Haute	67	6	0,45 [0,19-1,04]	5	2	0,98 [0,19-5,08]	12	0,95 [0,33-2,73]
<b>Irritants</b>	6664	1241		880	359		2021	
Réf.	5251	980	1	675	278	1	1583	1
Exposés	1413	261	0,95 [0,81-1,10]	205	81	0,92 [0,68-1,23]	438	0,92 [0,76-1,11]
Moyenne	955	187	1,03 [0,86-1,22]	144	51	0,83 [0,59-1,18]	280	0,82 [0,66-1,03]
Haute	458	74	0,79 [0,61-1,02]	61	30	1,12 [0,71-1,78]	158	1,15 [0,84-1,57]
<b>PND</b>	6421	1197		843	343		1949	
Réf.	5251	980	1	675	278	1	1583	1
Exposés	1170	217	0,95 [0,81-1,12]	168	65	0,90 [0,65-1,24]	366	0,94 [0,77-1,16]
Moyenne	770	151	1,03 [0,86-1,25]	112	36	0,76 [0,51-1,37]	222	0,84 [0,66-1,08]
Haute	400	66	0,80 [0,61-1,05]	56	29	1,18 [0,73-1,89]	144	1,14 [0,83-1,58]
<b>Solvants organiques</b>	6231	415		721	297		1700	
Réf.	5251	980	1	675	278	1	1583	1
Exposés	354	61	0,88 [0,66-1,16]	46	19	0,95 [0,54-1,65]	117	1,07 [0,75-1,53]
Moyenne	315	58	0,94 [0,70-1,25]	45	19		109	
Haute	39	3	0,38 [0,12-1,24]	1	0		8	

Régressions logistiques et logistiques multinomiales ajustées sur âge, statut tabagique et IMC

**Annexe 23 : Associations entre expositions professionnelles actuelles et incidence de symptômes ou évolution des symptômes (amélioration/détérioration) chez les hommes**

	Asymptomatiques à l'inclusion			Score symptômes d'asthme ≥1 à l'inclusion				
	Asymptomatiques stables (réf)		Incidence	Stables symptomatiques (réf)		Détérioration		Amélioration
	n=6618	n=903	Odds ratio (IC95%)	n=566	n=297	Odds ratio (IC95%)	n=1623	Odds ratio (IC95%)
<b>Sensibilisants HMW</b>	5605	737		477	253		1355	
Réf.	5220	679	1	442	236	1	1267	1
Exposés	385	58	1,13 [0,85-1,51]	35	17	0,90 [0,49-1,64]	88	0,87 [0,58-1,31]
Moyenne	236	38	1,20 [0,84-1,71]	25	10	0,72 [0,34-1,53]	65	0,89 [0,55-1,43]
Haute	149	20	1,02 [0,63-1,64]	10	7	1,39 [0,52-3,71]	23	0,82 [0,38-1,75]
<b>Sensibilisants LMW</b>	5981	801		508	271		1452	
Réf.	5220	679	1	442	236	1	1267	1
Exposés	761	122	1,19 [0,97-1,47]	66	35	1,00 [0,64-1,55]	185	1,02 [0,75-1,38]
Moyenne	645	101	1,17 [0,93-1,46]	58	30	0,98 [0,61-1,57]	148	0,92 [0,67-1,28]
Haute	116	21	1,33 [0,83-2,14]	8	5	1,15 [0,37-3,55]	37	1,74 [0,80-3,79]
<b>Irritants</b>	6567	893		561	297		1613	
Réf.	5220	679	1	442	236	1	1267	1
Exposés	1347	214	<b>1,17 [0,99-1,38]</b>	119	61	0,96 [0,68-1,36]	346	1,04 [0,82-1,32]
Moyenne	950	146	1,14 [0,94-1,38]	85	41	0,91 [0,60-1,36]	223	0,92 [0,70-1,21]
Haute	397	68	1,26 [0,96-1,65]	34	20	1,09 [0,61-1,95]	123	1,36 [0,91-2,03]
<b>PND</b>	5628	754		479	254		1362	
Réf.	5220	679	1	442	236	1	1267	1
Exposés	408	75	<b>1,36 [1,05-1,77]</b>	37	18	0,91 [0,51-1,64]	95	0,92 [0,62-1,37]
Moyenne	271	44	1,22 [0,87-1,69]	24	13	1,00 [0,50-2,01]	58	0,83 [0,51-1,36]
Haute	137	31	<b>1,65 [1,10-2,45]</b>	13	5	0,74 [0,26-2,10]	37	1,09 [0,57-2,08]
<b>Solvants organiques</b>	5932	795		496	269		1444	
Réf.	5220	679	1	442	236	1	1267	1
Exposés	712	116	<b>1,21 [0,98-1,49]</b>	54	33	1,14 [0,72-1,81]	177	1,18 [0,85-1,63]
Moyenne	696	113	1,20 [0,97-1,49]	53	29		163	
Haute	16	3	1,36 [0,39-4,71]	1	4		14	

Régressions logistiques et logistiques multinomiales ajustées sur âge, statut tabagique et IMC

**Titre :** Expositions professionnelles et asthme dans deux grandes cohortes françaises : rôle des solvants et des produits de nettoyage

**Mots clés :** Solvants, Produits de nettoyage, Cohortes longitudinales, Asthme, Score de symptômes d'asthme, Expositions professionnelles

Résumé : L'asthme est la 1<sup>ère</sup> maladie professionnelle respiratoire. Les irritants, qui comprennent les produits de nettoyage et de désinfection (PND) ainsi que les solvants, sont des expositions professionnelles fréquentes. Si les PND constituent un facteur de risque de l'asthme qui commence à être reconnu, les solvants ont fait l'objet de peu d'études en lien avec l'asthme. Notre objectif est d'étudier les associations entre les expositions professionnelles et l'asthme, ses symptômes et son contrôle, avec un intérêt particulier pour les irritants, notamment les PND et les solvants. Pour ce faire, nous disposons des données de deux grandes cohortes françaises en population générale : Constances et NutriNet-Santé. L'asthme, les symptômes d'asthme, ainsi que le contrôle de l'asthme ont été évalués à l'aide de questionnaires standardisés sur la santé respiratoire. Les expositions professionnelles ont été évaluées par plusieurs méthodes : un questionnaire et deux matrices emplois-expositions (MEE), une construite à partir des réponses à des questionnaires, et l'OASJEM développée par des experts. Nous avons ainsi pu évaluer les expositions vie et actuelles à plusieurs groupes d'agents : les sensibilisants de haut poids moléculaire (HMW), les sensibilisants de bas poids moléculaire (LMW) et les irritants incluant les PND et les solvants.

Les associations entre les expositions vie ou actuelles aux différents agents et l'asthme actuel ont été estimées à l'aide de régressions logistiques, celles avec le score de symptômes d'asthme à l'aide de régressions binomiales négatives et celles avec le contrôle de l'asthme avec des régressions logistiques multinomiales. Dans la cohorte Constances (n=111892), nous avons observé que les expositions professionnelles vie aux irritants et notamment aux PND et aux solvants, étaient associées à un score de symptômes d'asthme plus élevé chez les hommes comme chez les femmes et quel que soit l'estimateur de l'exposition. Dans la cohorte NutriNet-Santé (n=4469), nous avons trouvé que les expositions vie et actuelles aux sensibilisants, aux irritants et aux PND étaient associées à l'asthme de l'adulte et un mauvais contrôle de l'asthme de l'adulte. Ces résultats originaux sur les irritants et leurs associations avec l'asthme et surtout son mauvais contrôle montrent que ces agents doivent faire l'objet d'une attention particulière dans la prise en charge de l'asthme et que les travaux à ce sujet doivent être poursuivis afin de favoriser le développement de stratégies de prévention vis-à-vis des expositions en milieu professionnel.

**Title:** Occupational exposure and asthma in two large French cohorts: role of solvents and cleaning products

**Keywords:** Solvents, Cleaning products, Longitudinal Cohorts, Asthma, Asthma symptoms score, Occupational exposures

**Abstract:** Asthma is the most frequent occupational respiratory disease. Irritants, which include disinfectants and cleaning products (DCP) and solvents, are frequent occupational exposures. While DCP are an emerging risk factor for asthma, there is little literature on solvents and asthma. Our aim is to study the associations between occupational exposures and asthma, its symptoms and its control, with a particular interest in irritants, especially DCP and solvents. For this purpose, we used data from two large French general population cohorts: Constances and NutriNet-Santé. Asthma, asthma symptoms, and asthma control were assessed using standardised respiratory health questionnaires. Occupational exposures were evaluated using several methods: a questionnaire and two job-exposure matrices (JEM), one built from the responses to a questionnaire and the OAsJEM developed by experts. We were thus able to assess lifetime and current exposures to several groups of agents: high molecular weight (HMW) sensitizers, low molecular weight (LMW) sensitizers and irritants including DCP and solvents.

Associations between lifetime or current exposures to different agents and current asthma were estimated using logistic regressions, those with asthma symptom score using negative binomial regressions and those with asthma control using multinomial logistic regressions. In the Constances cohort (n=111892), we observed that lifetime occupational exposures to asthmagens, including irritants and solvents, were associated with a higher asthma symptom score, in men and women and whatever the exposure evaluation used. In the NutriNet-Santé cohort (n=4469), we found that lifetime and current exposures to sensitizers, irritants and DCP were associated with adult asthma and poor asthma control. These original results on irritants and its association with asthma, and especially its poor control, show that these agents require special attention in the management of asthma and that further work on this subject must be continued in order to promote the development of prevention strategies with respect to exposures in the workplace.