



HAL
open science

Évolution de l'asthme au long cours : aspects méthodologiques et lien avec la pollution atmosphérique

Margaux Sanchez

► **To cite this version:**

Margaux Sanchez. Évolution de l'asthme au long cours : aspects méthodologiques et lien avec la pollution atmosphérique. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2015. Français. NNT : 2015PA11T030 . tel-01174015

HAL Id: tel-01174015

<https://theses.hal.science/tel-01174015>

Submitted on 8 Jul 2015

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.



Comprendre le monde,
construire l'avenir®

UNIVERSITÉ PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE 420 :
SANTÉ PUBLIQUE PARIS SUD 11, PARIS DESCARTES

Laboratoire : INSERM UMR-S 1168 VIMA

THÈSE DE DOCTORAT

SANTÉ PUBLIQUE - EPIDÉMIOLOGIE

par

Margaux Sanchez

Évolution de l'asthme au long cours :
Aspects méthodologiques et lien
avec la pollution atmosphérique

Date de soutenance : **16/06/2015**

Composition du jury :

Directrice de thèse :	Valérie Siroux	CR1	(Grenoble, France)
Co-directeur de thèse :	Marc Humbert	PU.PH.	(Kremlin-Bicêtre, France)
Rapporteurs :	Claudia Kuehni	Pr. MD. MSc.	(Bern, Suisse)
	Nino Künzli	Pr. MD. PhD.	(Bâle, Suisse)
Examineurs :	Claire Fuhrman	MD.	(Saint-Maurice, France)
	Bénédicte Leynaert	CR. PhD.	(Paris, France)
	Antoine Magnan	PU.PH.	(Nantes, France)
Président :	Joël Coste	PU.PH.	(Paris, France)

Contrairement à la majorité des maladies chroniques qui s'aggravent progressivement, l'expression de l'asthme est variable au cours du temps. L'asthme peut apparaître, disparaître, s'aggraver ou s'améliorer au cours de plusieurs années, voire une décennie, à tout âge de la vie. Cette variabilité à long terme est particulièrement mal décrite chez l'adulte car les données sont rares. Par une approche épidémiologique, la thèse a pour objectif de mieux comprendre la variabilité de l'expression de l'asthme au long cours chez l'adulte dans deux cohortes françaises : E3N, l'Étude Épidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale et EGEA, l'étude Épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme. Le premier axe, méthodologique, porte sur la mesure de la variabilité de l'expression de l'asthme au long cours. Le second axe, environnemental, porte sur le rôle de la pollution atmosphérique sur cette variabilité.

Concernant l'axe méthodologique, l'étude des réponses à une unique question sur l'asthme répétée 7 fois sur 13 ans dans le cadre de la cohorte E3N a montré qu'une succession incohérente de réponses (positives et négatives) reflétait une partie de la variabilité de l'activité de l'asthme à moyen terme, suggérant l'intérêt de cette approche pour affiner la caractérisation de l'expression de la maladie au cours du temps. Dans le contexte d'un intérêt croissant pour la santé perçue, l'étude d'une question portant sur l'auto-évaluation rétrospective du changement dans la santé respiratoire au cours des 10 dernières années a montré que l'information ainsi obtenue était complémentaire de celle d'outils épidémiologiques et cliniques existants pour décrire la trajectoire à long terme de l'asthme, et permettait de prédire en partie l'évolution de l'asthme.

A la suite d'une récente méta-analyse regroupant 6 cohortes européennes (avec 23 000 participants) dont les résultats suggèrent le rôle d'une exposition chronique à la pollution atmosphérique dans l'incidence de l'asthme chez l'adulte, une analyse a porté sur l'évolution des traitements de fond et de secours de l'asthme sur une période de 4 ans en lien avec la pollution atmosphérique. Chez les femmes asthmatiques de la cohorte E3N, plus l'exposition chronique au dioxyde d'azote et aux particules était élevée, plus la consommation de corticoïdes inhalés augmentait au cours du temps, suggérant le rôle à long terme du dioxyde d'azote dans la progression de l'asthme.

En conclusion, les résultats de la thèse montrent que des outils simples, tels que l'utilisation de réponses successives à une unique question sur l'asthme et l'auto-évaluation du changement dans la santé respiratoire sur 10 ans, peuvent être utilisés pour mieux caractériser la variabilité de l'expression de l'asthme au long cours, de façon complémentaire aux outils déjà existants. Associés à ceux de la littérature, les résultats de la thèse soutiennent le rôle délétère d'une exposition chronique à la pollution de l'air extérieur sur l'évolution de l'asthme au long cours et renforcent l'intérêt d'interventions de santé publique visant à diminuer la concentration des polluants atmosphériques.

Unlike most chronic diseases, which tend to get progressively worse over time, the expression of asthma is variable over time. Asthma may onset at any age and is known to clinically persist, possibly resolve, or present any combination of remissions and relapses over several years, even decades. Such long-term variability has been difficult to describe in adults as data are scarce. Through an epidemiological approach, the aim of the thesis is to gain a better understanding of the variability of asthma expression over the long term in adults, in two French cohorts: the E3N study (*l'Étude Épidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale*) and the EGEA study (the Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma). The first axis is methodological and relates to the characterization of asthma expression variability over the long term. The second axis is environmental and related to the effect of air pollution on such long-term variability.

Regarding the methodological axis, the in-depth analysis of answers to a single question on ever asthma repeated 7 times over 13 years in the E3N study has shown that apparently inconsistent succession of answers (positive and negative) could capture part of the medium-term variability of asthma activity, suggesting the usefulness of such approach to improve the characterization of asthma expression over time. In a context of growing interest for perceived health, a simple retrospective self-assessment of 10-year change in respiratory health has been shown to provide complementary insights to classical epidemiological and clinical tools to describe the long-term trajectory of asthma, and could predict part of the asthma evolution.

Following a recent meta-analysis including 6 European cohorts (23000 participants), in which results suggest a deleterious effect of chronic ambient air pollution on asthma incidence in adults, an analysis investigated the evolution of asthma medication dispensations over 4 consecutive years, in relation with air pollution. Among the women with asthma in the E3N study, an increased estimated exposure to outdoor nitrogen dioxide and particles was associated with increased rate of controller dispensations over time, suggesting the long-term effect of air pollution on asthma progression.

In conclusion, results of the thesis showed that simple tools such as several repeated answers to a single question on asthma and the self-assessment of long-term change in respiratory health may be useful in order to better characterize the variability of asthma expression over the long term, as a complementary approach alongside with classical tools. Combined with the literature, results of the thesis support the deleterious impact of chronic air pollution on progression of asthma and strengthen the need of public health interventions to reduce air pollutants concentration.

REMERCIEMENTS

La thèse est un exercice difficile et loin d'être solitaire. De nombreuses personnes ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail et je leur exprime à toutes ma profonde reconnaissance.

Je tiens à remercier chaleureusement mes directeurs de thèse, Francine, Valérie et Marc, pour la confiance qu'ils m'ont accordée, ainsi que pour leur gentillesse et leurs conseils. À leur contact, j'ai beaucoup appris sur la science et la recherche mais aussi sur moi-même. Pour tout cela, je leur exprime ici d'infinis remerciements à la hauteur de l'estime scientifique et humaine que je leur porte.

Je remercie vivement Claudia Kuehni et Nino Künzli d'avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse, ainsi que Claire Fuhrman, Antoine Magnan et Bénédicte Leynaert de faire partie de mon jury et Joël Coste d'en être le président.

Merci à l'université Paris-Sud et à l'Ecole Doctorale de Santé Publique de m'avoir permis de réaliser cette thèse en m'attribuant un contrat doctoral. Merci au projet européen ESCAPE grâce auquel j'ai pu initier, d'une certaine manière, mon travail de thèse.

Les travaux de la thèse reposent sur les données de l'étude E3N (Étude Épidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale). Je souhaite remercier l'ensemble des femmes qui ont répondu à tous ces questionnaires depuis 1990. Je remercie Françoise Clavel-Chapelon de m'avoir laissé travailler dans l'étude. Un grand merci à tous les membres de l'équipe 9 du CESP (Mode de vie, gènes et santé : épidémiologie intégrée trans-générationnelle) pour leur accueil et leur aide précieuse pour dompter les données : Lyan Hoang, Maryvonne Niravong, Marie Fangon, Agnès Fournier, Céline Kernaguelen et Maxime Valdenaire.

Les travaux de la thèse reposent également sur les données de l'étude EGEA (étude Épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme). Je souhaite remercier tous les participants à l'étude, ainsi que toutes les personnes qui ont participé à son élaboration et au recueil des données, et particulièrement les membres du groupe coopératif EGEA :

Coordination : F Kauffmann ; V Siroux (épidémiologie) ; F Demenais (génétique) ; I Pin (clinique) ; R Nadif (biologie). Épidémiologie respiratoire : INSERM U700, Paris : M Korobaëff (Egea1), F Neukirch (Egea1) ; INSERM U707, Paris : I Annesi-Maesano ; INSERM CESP/U1018, Villejuif : F Kauffmann, N Le Moual, R Nadif, MP Oryszczyn ; INSERM U823, Grenoble : V Siroux. Génétique : INSERM U393, Paris : J Feingold ; INSERM U946, Paris : E Bouzigon, F Demenais, MH Dizier ; CNG, Évry : I Gut (maintenant CNAG), M Lathrop (maintenant CEPH/ McGill). Centres cliniques : Grenoble : I Pin, C Pison ; Lyon : D Ecochard (Egea1), F Gormand, Y Pacheco ; Marseille : D Charpin (Egea1), D Vervloet ; Montpellier : J Bousquet ; Paris Cochin : A Lockhart (Egea1), R Matran (maintenant à Lille) ; Paris Necker : E Paty, P Scheinmann ; Paris-Trousseau : A Grimfeld, J Just. Management des données et de la qualité :

INSERM ex-U155 (Egea1) : J Hochez ; INSERM CESP/U1018, Villejuif : N Le Moual ; INSERM ex-U780 : C Ravault ; INSERM ex-U794 : N Chateigner ; Grenoble : J Ferran.

Mes remerciements vont également à mes collègues qui ont tous contribué à rendre cette expérience humaine formidable. Un grand merci à Raphaëlle, pour son encadrement bienveillant depuis le début de mon stage de master. Merci à Nicole, Béatrice, Rachel, Sofia et Ghislaine pour leur soutien, leur constance et leur gentillesse. Merci à tous les membres de l'équipe biostatistiques pour les bons moments passés dans le couloir et ailleurs. Merci aux Grenoblois, Sébastien, Mériem, Anne, Lise et les autres, pour leur accueil et pour avoir permis cette collaboration si fructueuse. J'ai une pensée affectueuse pour Helena, Dorota, Juliette, Marta, Bobette, Johanita, et Véronique. Enfin, je remercie celles qui ont vécu cette aventure de la thèse au quotidien, avec les bons et mauvais côtés : Annabelle, Fanny, Elsa, Oriane, Emilie, Zhen, Catherine, Blandine, et Margarita.

Mes derniers remerciements sont adressés à ma famille et à mes amis. Merci à Pauline, Kat, Caroline, Béatrice, Bénédicte, Fabrice, Yann, Éric et Carole pour les bons moments de divertissement que j'ai passés avec vous loin de la thèse. Merci d'avoir été là quand j'en ai eu besoin. Mes derniers mots sont pour mes parents et mon chéri. Leur soutien et leur amour sont pour moi les piliers qui font ce que je suis et où je suis aujourd'hui. J'espère vous rendre fiers.

ISSUES DU TRAVAIL DE THESE

Articles publiés

Sanchez M, Bousquet J, Le Moual N, Jacquemin B, Clavel-Chapelon F, Humbert M, Kauffmann F, Tubert-Bitter P, Varraso R. Temporal asthma patterns using repeated questionnaires over 13 years in a large French cohort of women. *PLoS One* 2013;**8**:e65090.

Sanchez M, Varraso R, Bousquet J, Clavel-Chapelon F, Pison C, Kauffmann F, Humbert M, Siroux V. Perceived 10-year change in respiratory health: Reliability and predictive ability. *Respir Med* 2015;**109**:188–99.

Article en cours de rédaction

Sanchez M, Chanoine S, Benmerad M, Temam S, Malherbe L, Meleux F, Clavel-Chapelon F, Fournier A, Humbert M, Varraso R, Siroux V. Long-term effects of air pollution on the course of asthma medication over 4 years among aged women.

Communications

Sanchez M, Bousquet J, Le Moual N, Jacquemin B, Maccario J, Clavel-Chapelon F, Humbert M, Kauffmann F, Tubert-Bitter P, Varraso R. 15-year temporal asthma patterns in a large French cohort of elderly women. *European Respiratory Society International Congress*, September 2012, Vienna. *Eur Respir J* 2012;**40**:56s.

Sanchez M, Humbert M, Tubert-Bitter P, Le Moual N, Clavel-Chapelon F, Kauffmann F, Bousquet J, Varraso R. 6-year patterns of dispensed asthma medication in 2 853 aging asthmatic women. *American Thoracic Society International Conference*, May 2013, Philadelphia. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;**187**:A2615.

Sanchez M, Siroux V, Temam S, Clavel-Chapelon F, Kauffmann F, Varraso R. Perceived deterioration in respiratory health, chronic bronchitis and dyspnea scale among 9 500 old-age women without asthma.

American Thoracic Society International Conference, May 2013, Philadelphia. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;**187**:A3648.

Sanchez M, Varraso R, Bousquet J, Clavel-Chapelon F, Pison C, Kauffmann F, Humbert M, Siroux V. Indice transitionnel à long terme sur la santé respiratoire : validité, lien avec l'asthme et caractère prédictif. *Séminaire annuel l'étude Épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (EGEA)*, Avril 2014, Paris.

Sanchez M, Chanoine S, Benmerad M, Temam S, Malherbe L, Meleux F, Clavel-Chapelon F, Fournier A, Humbert M, Varraso R, Siroux V. Effets chroniques de la pollution de l'air sur la consommation de corticoïdes inhalés dans l'asthme : une analyse longitudinale dans l'étude E3N. *Séminaire d'épidémiologie respiratoire*, Novembre 2014, Paris.

REALISEES EN PARALLELE DE LA THESE

Articles publiés/sous presse

Rava M, Ahmed I, Demenais F, Sanchez M, Tubert-Bitter P, Nadif R. Selection of genes for gene-environment interaction studies: a candidate pathway-based strategy using asthma as an example. *Environ Health* 2013;**12**:56–60.

Bédard A, Varraso R, Sanchez M, Clavel-Chapelon F, Zock JP, Kauffmann F, Le Moual N. Cleaning sprays, household help and asthma among elderly women. *Respir Med* 2014;**108**:171–80.

Cai Y, Schikowski T, Adam M, Buschka A, Carsin AE, Jacquemin B, Marcon A, Sanchez M, Vierkötter A, Al-Kanaani Z, Beelen R, Birk M, Brunekreef B, Cirach M, Clavel-Chapelon F, Declercq C, de Hoogh K, de Nazelle A, Ducret-Stich RE, Valeria Ferretti V, Forsberg B, Gerbase MW, Hardy R, Heinrich J, Hoek G, Jarvis D, Keidel D, Kuh D, Nieuwenhuijsen MJ, Ragettli MS, Ranzi A, Rochat T, Schindler C, Sugiri D, Temam S, Tsai MY, Varraso R, Kauffmann F, Krämer U, Sunyer J, Künzli N, Probst-Hensch N, Hansell AL. Cross-sectional associations between air pollution and chronic bronchitis: an ESCAPE meta-analysis across five cohorts. *Thorax* 2014;**69**:1005–1014.

Adam M, Schikowski T, Carsin AE, Cai Y, Jacquemin B, Sanchez M, Vierkötter A, Marcon A, Keidel D, Sugiri D, Al Kanani Z, Nadif R, Siroux V, Hardy R, Kuh D, Rochat T, Bridevaux PO, Eeftens M, Tsai MY, Villani S, Phuleria HC, Birk M, Cyrus J, Cirach M, de Nazelle A, Nieuwenhuijsen MJ, Forsberg B, de Hoogh K, Declercq C, Bono R, Piccioni P, Quass U, Heinrich J, Jarvis D, Pin I, Beelen R, Hoek G,

Brunekreef B, Schindler C, Sunyer J, Krämer U, Kauffmann F, Hansell AL, Künzli N, Probst-Hensch N. Adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis. *Eur Respir J* 2015;**45**:38–50.

Jacquemin B¹, Siroux V, Sanchez M, Carsin AE, Schikowski T, Adam M, Bellisario V, Buschka A, Bono R, Brunekreef B, Cai Y, Cirach M, Clavel-Chapelon F, Declercq C, de Marco R, de Nazelle A, Ducret-Stich RE, Ferretti VV, Gerbase MW, Hardy R, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Al Kanaani Z, Keidel D, Kuh D, Le Moual N, Nieuwenhuijsen MJ, Marcon A, Modig L, Pin I, Rochat T, Schindler C, Sugiri D, Stempfelet M, Temam S, Tsai MY, Varraso R, Vienneau D, Vierkötter A, Hansell AL, Krämer U, Probst-Hensch N, Sunyer J, Künzli N, Kauffmann F. Ambient Air Pollution and Adult Asthma Incidence in Six European Cohorts (ESCAPE). *Environ Health Perspect* 2015; <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1408206>.

Communications

Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, Carsin AE, Adam M, Buschka A, Clavel-Chapelon F, Declercq C, Hansell A, Keidel D, Krämer U, Marcon A, Probst-Hensch N, Schikowski T, Schindler C, Stempfelet M, Sunyer J, Vierkötter A, Yutong C, Künzli N, Kauffmann F. Adult asthma incidence and long term exposure to air pollution in six European cohorts: the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *European Respiratory Society International Congress*, September 2013, Barcelone. *Eur Respir J* 2013;**42**:57s.

Cai Y, Schikowski T, Vierkötter A, Carsin AE, Sanchez M, Adam M, Marcon A, Varraso R, Kauffmann F, Jacquemin B, Probst-Hensch N, Krämer U, Schindler C, Sunyer J, Keidel D, Künzli N, Hansell AL. Effect of air pollution on prevalence of chronic bronchitis symptoms: a cross-sectional analysis of 5 cohort studies. *European Respiratory Society International Congress*, September 2013, Barcelone. *Eur Respir J* 2013;**42**:57s.

Adam M, Schikowski T, Carsin AE, Yutong C, Sanchez M, Jacquemin B, Vierkötter A, Keidel D, Marcon A, Christian S, Sunyer J, Kauffmann F, Krämer U, Hansell A, Künzli N, Probst-Hensch N. Effect of long-term exposure to traffic-related air pollution on lung function: The ESCAPE project. *European Respiratory Society International Congress*, September 2013, Barcelone. *Eur Respir J* 2013;**42**:57s.

Bédard A, Varraso R, Sanchez M, Clavel-Chapelon F, Zock J-P, Kauffmann F, Le Moual N. Household use of cleaning sprays and asthma activity in elderly women from the French E3N cohort. *European Respiratory Society International Congress*, September 2013, Barcelone. *Eur Respir J* 2013;**42**:57s.

¹ Premier auteur *ex-æquo*

Bédard A, Sanchez M, Le Moual N, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Kauffmann F, Maccario J, Varraso R. Dietary patterns and incident asthma among 37,000 never smoker women from the French E3N study. *American Thoracic Society International Conference*, May 2013, Philadelphia. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;**187**:A3790.

Chanoine S, Sanchez M, Bedouch P, Clavel-Chapelon F, Varraso R, Pin I, Siroux V. Validity and predictive ability of an asthma quality-of-care marker using administrative data in a French women cohort. *American Thoracic Society International Conference*, May 2014, San Diego. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;**189**:A4610.

Articles publiés : Contribution :	PloS One 2013	Resp Med 2015	EHP 2015	ERJ 2015	Thorax 2014	Environ Health 2013	Resp Med 2014
Développement du projet							
Préparation des données							
Analyses statistiques							
Écriture du manuscrit							
Relecture du manuscrit							

ACQ : *Asthma Control Questionnaire*

ACT : *Asthma Control Test*

AQLQ : *Asthma Quality of Life Questionnaire*

ATC : Anatomie Thérapeutique Chimique

ATS : *American Thoracic Society*

BMRC : *British Medical Research Council*

BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive

DEP : Débit Expiratoire de Pointe

E3N : Étude Épidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale

ECRHS : *European Community Respiratory Health Survey*

EGEA : Étude Épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme

ERS : *European Respiratory Society*

ESCAPE : *European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*

GINA : *Global Initiative for Asthma*

IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%

IgE : Immunoglobuline E

IMC : Indice de Masse Corporelle

IUATLD : *International Union against Tuberculosis and Lung Disease*

LUR : *Land Use Regression*

MCID : *Minimum Clinically Important Difference*

MGEN : Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale

NO₂ : dioxyde d'azote

NSHD : *Medical Research Council's National Survey of Health and Development*

O₃ : ozone

PM₁₀ : particules en suspension d'un diamètre < 10 µm

PM_{2,5} : particules en suspension d'un diamètre < 2,5 µm

SALIA : *Study on the influence of Air pollution on Lung function, Inflammation and Aging*

SAPALDIA : *Swiss study on Air Pollution And Lung Disease In Adults*

SF-36 : *Short-Form 36*

VEMS : Volume Expiratoire Maximal en 1 Seconde

TABLE DES MATIÈRES

RESUME	4
ABSTRACT.....	5
REMERCIEMENTS.....	6
PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS.....	8
GLOSSAIRE	12
TABLE DES MATIERES	13
INTRODUCTION.....	15
ÉTAT DE LA QUESTION.....	17
L'asthme.....	17
1. Définition.....	17
2. Prise en charge thérapeutique	17
3. Épidémiologie de l'asthme	19
Outils épidémiologiques pour l'étude de l'asthme.....	22
1. Méthodologie des questionnaires	22
2. Questionnaires sur l'asthme chez l'adulte	25
3. Bases de données médico-administratives.....	27
Variabilité de l'expression de l'asthme au cours du temps	29
1. Variabilité à court terme	31
2. Variabilité à moyen terme	33
3. Variabilité à long terme	35
4. La variabilité comme source d'information.....	37
Facteurs de risque de l'asthme et de son expression	38
1. Facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux.....	38
2. La pollution atmosphérique comme facteur de risque	41
OBJECTIFS DE LA THESE.....	47
MATERIELS ET METHODES	48
E3N	48
1. Présentation de l'étude.....	48
2. Les données	48
3. L'asthme dans l'étude E3N	50
Asthma-E3N.....	52
1. Présentation de l'étude.....	52
2. Recueil des données	53
EGEA	55
1. Présentation de l'étude.....	55

2. Les données	56
MIEUX CARACTERISER LA VARIABILITE DE L'EXPRESSION DE L'ASTHME AU LONG COURS.....	58
Variabilité de réponses successives sur l'asthme sur une période de 13 ans	58
1. Contexte et objectifs	58
2. Matériels et méthodes	59
3. Résultats	62
4. Discussion	68
Perception du changement dans la santé respiratoire sur une période de 10 ans	72
1. Contexte et objectifs	72
2. Matériels et méthodes	73
3. Résultats	78
4. Discussion	84
EXPOSITION A LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE ET EXPRESSION DE L'ASTHME AU LONG COURS	89
Pollution atmosphérique et incidence de l'asthme de l'adulte dans 6 cohortes européennes	89
Pollution atmosphérique et remboursements de médicaments pour l'asthme sur 4 ans	102
1. Contexte et objectifs	102
2. Matériels et méthodes	103
3. Résultats	106
4. Discussion	115
DISCUSSION ET PERSPECTIVES	119
1. Synthèses des résultats.....	119
2. Forces et limitations	121
3. Impact.....	123
4. Perspectives	125
REFERENCES.....	127
ANNEXES.....	153

L'asthme est aujourd'hui une maladie chronique répandue avec une estimation de 300 millions d'asthmatiques dans le monde (1,2). En France, la prévalence de l'asthme a été estimée à environ 10% (3,4). L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes qui se définit classiquement par un trouble ventilatoire obstructif réversible, une hyperréactivité bronchique et/ou des épisodes récurrents de symptômes. Il n'existe pas de traitement curatif de l'asthme, la prise en charge a pour objectif de diminuer les manifestations cliniques de la maladie, notamment avec la prise d'un traitement de fond (corticoïdes inhalés) pour diminuer et prévenir l'inflammation.

L'expression clinique de l'asthme est particulièrement hétérogène, et il est maintenant admis que l'asthme regroupe différents phénotypes associés à des mécanismes biologiques et physiopathologiques bien distincts (5,6). Les phénotypes de l'asthme sont de plus susceptibles de changer ou d'évoluer tout au long de la vie d'une personne asthmatique (5,7,8). L'asthme est une maladie d'expression variable au cours du temps et cette variabilité peut être caractérisée sur différentes fenêtres de temps, de quelques jours à plusieurs années (9,10). Peu d'études épidémiologiques ont caractérisé l'évolution de l'asthme au long cours chez l'adulte, car les cohortes avec des suivis longs sont rares. La progression de l'asthme s'apprécie le plus souvent en mesurant le déclin de la fonction ventilatoire, et de manière générale l'évolution de l'asthme chez l'adulte est mesurée en comparant une même mesure en deux temps éloignés. Cependant, il n'existe aucun critère ou définition standard pour définir la progression, la rémission ou la persistance de la maladie.

L'asthme est une maladie multifactorielle, résultant d'interactions complexes entre des facteurs environnementaux, comportementaux et génétiques. Les facteurs de risque peuvent agir à court terme en déclenchant des crises d'asthme et/ou à long terme sur l'apparition ou l'évolution de la maladie. Les effets aigus de la pollution atmosphérique sur l'asthme sont bien connus, et la littérature récente suggère des effets chroniques de la pollution atmosphérique dans l'apparition de la maladie chez l'adulte (11). Peu d'études ont évalué le rôle de l'exposition chronique à la pollution atmosphérique sur l'évolution de l'asthme au long cours.

Dans ce contexte, l'objectif de la thèse est de mieux comprendre la variabilité de l'expression de l'asthme au long cours chez l'adulte avec un intérêt particulier pour des aspects méthodologiques liés à la caractérisation de cette variabilité et des aspects environnementaux liés à l'étude du rôle de la pollution atmosphérique en tant que déterminant de la variabilité d'expression de l'asthme au long cours.

Tout d'abord, le chapitre *état de la question* fait le point sur des aspects cliniques, épidémiologiques, méthodologiques et étiologiques de l'asthme. Après une présentation générale de l'asthme, les qualités nécessaires aux outils épidémiologiques destinés à définir l'asthme en populations sont décrites. Le concept de

la variabilité de l'expression de l'asthme au cours du temps est détaillé. La dernière partie porte sur les déterminants de l'asthme et de son expression, avec un intérêt particulier pour la pollution atmosphérique.

Après la présentation des *objectifs* spécifiques de la thèse, le chapitre *matériels et méthodes* décrit en détail les deux cohortes françaises sur lesquelles sont basés les travaux de thèse : E3N, l'Étude Épidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (MGEN) et EGEA, l'étude Épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme.

La partie suivante est consacrée aux *résultats*. Pour améliorer la caractérisation de l'asthme et de sa variabilité au long cours chez l'adulte, deux outils originaux ont été étudiés : l'utilisation de profils de réponses sur l'asthme basés sur 7 questionnaires successifs sur une période de 13 ans et l'utilisation d'un indice transitionnel sur la santé respiratoire au cours des 10 dernières années (c'est-à-dire l'évaluation par le sujet lui-même d'un changement). Les résultats d'une récente méta-analyse incluant 6 cohortes européennes soutenant le rôle de la pollution atmosphérique dans l'incidence de l'asthme de l'adulte sont présentés ainsi que ceux d'une analyse portant sur le rôle de l'exposition chronique à la pollution atmosphérique dans l'utilisation des traitements de l'asthme au long cours.

La *discussion* générale reprend les résultats essentiels suivis des forces et limitations et des perspectives, notamment en termes de santé publique.

L'ASTHME

1. Définition

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes qui se manifeste classiquement par un trouble ventilatoire obstructif réversible (spontanément ou à l'aide d'un traitement), une hyperréactivité bronchique et/ou des épisodes récurrents de symptômes respiratoires (essoufflement, sifflements dans la poitrine, toux, sensation d'oppression thoracique). Dans l'asthme, les voies aériennes s'obstruent rapidement lorsqu'elles sont en contact avec certains facteurs déclenchant (à l'origine d'une broncho constriction, d'une inflammation avec œdème bronchique et de la production de mucus) et le passage de l'air y devient difficile, provoquant une crise d'asthme. Les symptômes sont épisodiques et surviennent souvent la nuit ou après l'effort. Outre l'exercice, les principaux facteurs déclenchant les crises sont les allergènes (pollens, acariens, phanères d'animaux), les produits irritants (produits ménagers, pollution de l'air intérieur ou extérieur), les infections respiratoires ou la fumée de tabac.

Le diagnostic formel de l'asthme est parfois difficile, car ses manifestations sont nombreuses et variables. En dehors de la situation aiguë (la crise) où le diagnostic est en général facile, le diagnostic de l'asthme se fait en deux étapes selon les recommandations du *Global Initiative for Asthma* (GINA) (12). Le médecin s'appuie tout d'abord sur les symptômes respiratoires, leur fréquence, leur intensité, leur ancienneté et les circonstances dans lesquelles ils surviennent. A ce stade, le diagnostic repose sur les perceptions du patient et l'interprétation du médecin. En cas de présomption à partir des critères cliniques, des critères fonctionnels sont évalués au cours d'une exploration fonctionnelle respiratoire (existence d'un trouble ventilatoire obstructif, caractère réversible de cette obstruction, hyperréactivité bronchique). Chez les sujets âgés de plus de 45 ans, le diagnostic peut s'avérer difficile en raison du diagnostic différentiel entre asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). La BPCO se caractérise par un trouble ventilatoire obstructif non réversible, dont la cause principale est le tabagisme. Asthme et BPCO sont deux maladies respiratoires chroniques distinctes qui peuvent coexister chez certains patients (13).

2. Prise en charge thérapeutique

Il n'y a pas de traitement curatif de l'asthme, l'objectif de la prise en charge est donc de contrôler les manifestations cliniques de la maladie. L'asthme est totalement contrôlé quand ses manifestations cliniques sont rares ou inexistantes. La prise en charge repose sur la mise en place d'un régime thérapeutique mais

également sur l'éducation des patients et le contrôle des facteurs environnementaux. Selon les recommandations internationales, la prise en charge a aussi un objectif préventif qui vise à diminuer le risque de futures exacerbations (crises d'asthme qui durent et s'aggravent malgré un traitement de secours), de déclin accéléré de la fonction ventilatoire et d'effets secondaires parfois graves liés aux traitements notamment corticoïdes oraux (12,14).

Médicaments de l'asthme

La prise en charge thérapeutique de l'asthme repose sur la prise régulière de médicaments même en l'absence de symptômes. La thérapeutique de l'asthme vise trois aspects fondamentaux impliqués dans le processus physiopathologique de l'asthme : la broncho constriction, l'inflammation et les mécanismes cellulaires spécifiques.

Les bronchodilatateurs inhalés (bêta2-mimétiques ou agonistes des récepteurs bêta2-adrénergiques) sont classés en deux catégories selon leur durée d'action. Les bronchodilatateurs inhalés d'action rapide constituent le traitement de la crise et de l'exacerbation asthmatique. Leur action pharmacologique est immédiate et leur durée d'action s'étend de 4 à 6 heures. Les bronchodilatateurs inhalés de longue durée d'action (jusqu'à 12 heures) sont utilisés comme traitement de fond de l'asthme, en complément d'un anti-inflammatoire inhalé. Les anticholinergiques ont eux aussi une action bronchodilatatrice, mais elle est moins rapide et moins importante qu'avec les bronchodilatateurs inhalés d'action rapide. Cependant, les mécanismes d'actions des anticholinergiques et des bêta2-mimétiques sont complémentaires, ce qui justifie leur utilisation conjointe lors des crises aiguës graves.

Plusieurs classes thérapeutiques agissent sur l'inflammation. Les corticoïdes inhalés sont utilisés comme traitement de fond, régulier, afin de prévenir la survenue et limiter l'intensité des crises et des exacerbations, grâce à leur action anti-inflammatoire. Ils peuvent être pris sous forme d'association fixe avec des bronchodilatateurs à longue durée d'action (un seul appareil inhalateur contenant les deux agents). Ces associations fixes ont pour objectif de simplifier la prise du traitement et d'améliorer l'observance. Les corticoïdes oraux ne peuvent être utilisés qu'en cures courtes, au cours des exacerbations sévères. Les cromones peuvent être prescrites en tant que traitement de fond, car elles ont un effet à la fois sur l'inflammation et sur la broncho constriction. Les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, introduits plus récemment, ont également une action anti-inflammatoire et bronchodilatatrice et peuvent être utilisés en complément des corticoïdes inhalés pour atteindre le contrôle des symptômes.

Ces dernières années, des thérapies ciblées, basées sur des anticorps monoclonaux, se sont développées. Leur utilisation relève du pneumologue et est réservée à l'asthme allergique non contrôlé malgré un traitement de fond adéquat et bien observé. L'omalizumab agit sur les phases précoces et tardives de la réaction allergique en inhibant la liaison entre les immunoglobulines E et leurs récepteurs. Le mepomalizumab diminue l'inflammation éosinophilique induite par les interleukines 5 au cours de l'exacerbation d'asthme.

Recommandations

La prise en charge thérapeutique de l'asthme repose sur une approche par étapes, et cinq paliers thérapeutiques d'intensité croissante ont été identifiés par les recommandations de l'initiative internationale GINA, mise à jour régulièrement (12). Depuis 2014, le palier 1 correspond à l'utilisation de bronchodilatateurs à courte durée d'action à la demande, en cas d'apparition de symptômes, d'une crise ou d'une exacerbation. Si l'asthme n'est pas correctement contrôlé, l'introduction d'un traitement de fond est envisagée. Le palier 2 se base sur l'usage régulier de corticoïdes inhalés à faibles doses. Le palier 3 s'appuie sur l'utilisation d'une association de corticoïdes inhalés à faibles doses avec un bronchodilatateur à longue durée d'action, ou l'utilisation de corticoïdes inhalés à moyennes doses. Le palier 4 repose sur l'utilisation d'une association de corticoïdes inhalés à moyennes ou fortes doses avec un bronchodilatateur à longue durée d'action. Le palier 5 introduit la corticothérapie par voie orale et l'utilisation de l'omalizumab, en complément des traitements du palier 4.

Importance de la prise en charge

L'utilisation régulière de corticoïdes inhalés, même à faibles doses, est notamment associée à une baisse du risque de décès par asthme ainsi que du risque d'hospitalisations (15,16). Certaines études ont montré un bénéfice à long terme de l'utilisation des corticoïdes inhalés sur le déclin de la fonction ventilatoire (17–19). En revanche, une prise en charge inadéquate, basée essentiellement sur l'utilisation de bronchodilatateurs d'action rapide avec peu de corticoïdes inhalés, augmentait le risque – par un multiple de 3 – d'hospitalisations pour exacerbation par rapport à un régime thérapeutique adapté, basé essentiellement sur l'utilisation de corticoïdes inhalés, chez plus de 60 000 asthmatiques au Canada (20) ; un problème important car les exacerbations sévères entraînent une accélération du déclin de la fonction ventilatoire (21).

3. Épidémiologie de l'asthme

Prévalence et incidence

À l'échelle mondiale, la prévalence de l'asthme a augmenté au cours des 30 dernières années, et c'est aujourd'hui une maladie chronique répandue avec une estimation de 300 millions d'asthmatiques (1,2). La prévalence de l'asthme, ou des symptômes respiratoires liés à l'asthme, est plus élevée chez les enfants que chez les adultes (22). Elle est également plus élevée dans les pays industrialisés et serait associée à l'adoption d'un mode de vie urbain dans les pays en développement (23).

Dans beaucoup de pays européens, la prévalence de l'asthme semble avoir atteint un plateau depuis le milieu des années 1990, chez les adultes et chez les enfants (4,24–26). Au début du millénaire en Europe, selon une étude initiée par l'Organisation Mondiale de la Santé, la prévalence de l'asthme durant la vie

(asthme vie) chez l'adulte était estimée à 5%, avec de grandes variations géographiques : de 1% pour la Bosnie-Herzégovine à 20% pour la Suède (3). En France, la prévalence de l'asthme vie a été estimée à environ 10% dans toute la population (3,4). Chez des enfants âgés de 11 à 14 ans en 2003, la prévalence de l'asthme vie était estimée à 13% et la prévalence de l'asthme actuel (dans les 12 derniers mois) était presque de 9% (27).

Le taux d'incidence de l'asthme chez les sujets >15 ans en population générale a été estimé à 4,6 et 3,6 cas pour 1 000 personnes-années chez les femmes et les hommes, respectivement, selon une revue couvrant la littérature de 1960 à 2004 (28). Cette étude suggérait une augmentation du taux d'incidence avec l'âge, tendance également observée dans une étude canadienne avec un taux estimé à 2,9 cas pour 1 000 personnes-années chez les adultes de 20 à 39 ans et à 3,6 cas pour 1 000 personnes-années chez les sujets de plus de 60 ans (29). Le taux d'incidence de l'asthme chez les enfants de 5 à 9 ans était quant à lui estimé à 27,9 cas pour 1 000 personnes-années, et descendait à 6,0 cas pour 1 000 personnes-années chez les adolescents et jeunes adultes (entre 10 et 19 ans) (29).

Répercussions économiques

Le coût économique global de l'asthme est considérable, tant en termes de coûts directs (médicaments, visites médicales, hospitalisations) qu'indirects (arrêts maladies, jours d'absences, décès prématurés). En Europe, le coût total de l'asthme représenterait 33 milliards d'euros pour l'année 2011, dont 14 milliards d'euros en coûts indirects (30). Ce sont les sujets avec un asthme sévère ou mal contrôlé qui concentrent les dépenses les plus importantes (31,32). En Italie, Antonicelli et coll. ont estimé que les patients asthmatiques les plus sévères généraient 20% des coûts totaux dus à l'asthme, alors qu'ils ne représentaient que 8% de la population des malades (33). En France en 2010, les coûts moyens générés sur 3 mois par un patient non contrôlé étaient estimés 6 fois supérieurs à ceux d'un patient contrôlé (538€ et 85€, respectivement) (34). Alors que les coûts indirects étaient marginaux chez les patients contrôlés (5% du total), ils représentaient près de 60% des dépenses chez les patients non contrôlés.

Impact sur les malades

Au-delà des coûts économiques, l'asthme est également la source de nombreux coûts liés à l'invalidité. L'asthme a été classé comme la 28^{ème} cause d'invalidité (parmi 291 maladies) en termes d'années de vie perdues en bonne santé (DALYs) (35). Bien que le nombre de décès dus à l'asthme ait baissé ces dernières années, l'asthme reste la 32^{ème} cause d'années de vie perdues parmi 240 causes de décès (36). En France en 2005, le taux de mortalité par asthme était estimé à 1,2 décès pour 100 000 habitants (37). Selon le *Royal College of Physicians* en Angleterre, près des deux tiers des décès dus à l'asthme seraient évitables en améliorant la prise en charge et l'éducation thérapeutique des malades (38,39).

Quand il est mal contrôlé, l'asthme peut grandement altérer la qualité de vie des malades (34,40,41). Une étude a montré que la qualité de vie liée à la santé chez des patients avec un asthme totalement contrôlé était similaire à celle de sujets non asthmatiques (41). L'asthme mal contrôlé est également associé à une augmentation de l'anxiété ou des symptômes dépressifs (42,43). De manière générale, les troubles psychologiques (anxiété, symptômes dépressifs, trouble panique) sont plus fréquents chez les patients asthmatiques que dans la population générale : près de 20% des asthmatiques en souffriraient (44). Les comorbidités associées à l'asthme sont nombreuses ; on peut citer la rhinite, la sinusite, le reflux gastro-œsophagien, l'obésité, l'apnée du sommeil, les troubles psychologiques, la bronchite chronique et la BPCO (chez le sujet âgé) (45). Grâce à des bases de données médico-administratives, trois études conduites au Canada, en Angleterre et en Norvège ont montré que l'asthme coexistait avec au moins une autre maladie dans 60% des cas adultes (46–48). Ces comorbidités, souvent chroniques, peuvent avoir un rôle délétère pour la prise en charge de la maladie et la qualité de vie des asthmatiques (49).

L'asthme est donc une maladie chronique fréquente qui nécessite un traitement au long cours et est associée à une morbidité importante, ce qui souligne son importance en termes de santé des populations.

OUTILS EPIDEMIOLOGIQUES POUR L'ETUDE DE L'ASTHME

Dans un contexte épidémiologique, quand la population est grande, l'approche par questionnaire est l'outil privilégié pour identifier les individus asthmatiques. Cependant, l'utilisation des questionnaires ne va pas sans discuter la qualité des données obtenues, sujettes aux biais de déclaration ou de mémoire. Le questionnaire est un outil à part entière qui nécessite d'être validé avant d'être utilisé. Les bases de données médico-administratives sont un outil émergent permettant d'identifier les individus asthmatiques à grande échelle pouvant compléter, voire se substituer, aux questionnaires.

1. Méthodologie des questionnaires

Comme pour tout instrument de mesure, la qualité des informations obtenues par questionnaire doit être connue avant son utilisation. C'est un aspect souvent négligé en recherche médicale (50). Pourtant, la psychométrie a depuis longtemps développé des techniques pour l'élaboration et la validation de questionnaires. Les trois qualités d'un questionnaire sont *la fiabilité, la validité et la sensibilité au changement* (Tableau 1) (51). La fiabilité correspond à la notion de reproductibilité de la mesure obtenue par le questionnaire. La validité mesure l'adéquation entre la mesure et le construit d'intérêt. Enfin, la sensibilité permet d'apprécier le pouvoir discriminant de la mesure.

Fiabilité

Un questionnaire est fiable ou fidèle quand il donne des résultats similaires dans des situations similaires. En épidémiologie, on parlera souvent de reproductibilité. On distingue deux types de fiabilité : la *fiabilité au cours du temps* et la *fiabilité liée à l'enquêteur*. L'étude de la fiabilité repose donc sur l'utilisation répétée du questionnaire sur le même individu. Plus la concordance entre les enquêtes est forte, plus le questionnaire est jugé fiable. La fiabilité au cours du temps ne pourra s'appliquer qu'à des questions ou questionnaires visant à mesurer des construits plutôt stables sur une période de temps délimitée. La fiabilité peut être exprimée comme la fraction des participants présentant les mêmes réponses à deux enquêtes. Le coefficient kappa de Cohen (κ) peut aussi être utilisé car supposé plus robuste qu'un pourcentage simple (52). Lorsque la mesure est quantitative, le calcul du coefficient de corrélation linéaire (ρ) est possible.

TABLEAU 1. COMPOSANTES DE LA QUALITE D'UN QUESTIONNAIRE

Composante	Définition	Méthodes
Validité	Le questionnaire mesure-t-il bien ce qu'il est censé mesurer ?	
Validité de contenu	Le contenu du questionnaire est-il représentatif du construit d'intérêt ?	
Pertinence	Quelles sont les dimensions les plus pertinentes pour représenter le construit ?	Juges spécialistes, experts du domaine. Littérature, expérience individuelle, critères subjectifs.
Exhaustivité	Les dimensions choisies couvrent-elles le construit dans son ensemble ?	
Représentativité	Les dimensions choisies sont-elles bien représentées (ordre, position, taille, questions) ?	
Validité apparente	Les utilisateurs comprennent-ils et acceptent-ils le questionnaire ?	Juges non spécialistes, utilisateurs, critères subjectifs.
Validité contre critère	Les résultats du questionnaire sont-ils concordants avec ceux d'un critère reconnu mesurant le même construit ?	
Concomitante	Les deux mesures sont faites simultanément. Sont-elles concordantes ?	Cas quantitatif : corrélations linéaires. Cas binaire : sensibilité, spécificité.
Prédictive	Le résultat du questionnaire est-il prédictif d'un critère attendu dans le futur ?	
Validité de structure	La structure du questionnaire explore-t-elle le construit d'intérêt dans son ensemble ?	
Interne	La structure interne du questionnaire est-elle cohérente ?	Corrélations linéaires, analyses factorielles exploratoires ou confirmatoires.
Externe convergente	Les dimensions choisies sont-elles proches de mesures externes mesurant le même concept ?	
Externe divergente	Les dimensions choisies sont-elles éloignées de mesures externes mesurant un concept différent ?	
Fiabilité	Les résultats du questionnaire sont-ils cohérents ?	
Au cours du temps	Les résultats d'un même individu sont-ils similaires à des temps différents ?	Cas qualitatif : proportion simple, κ de Cohen. Cas quantitatif : corrélations linéaires.
Inter-enquêteurs	Les résultats d'un même individu sont-ils indépendants de l'enquêteur ?	
Sensibilité au changement	Le questionnaire permet-il d'objectiver les variations du construit d'intérêt ?	
Inter-individus	Le questionnaire discrimine-t-il correctement deux individus avec des construits différents ?	Analyses descriptives, différence minimum cliniquement importante.
Intra-individus	Le questionnaire permet-il de détecter un changement dans le construit d'un même individu ?	

Validité

Un questionnaire est valide lorsqu'il mesure bien ce qu'il est censé mesurer. Plusieurs types de validité sont à considérer.

La *validité de contenu* concerne le contenu propre d'un questionnaire. Étudier la validité de contenu a un triple objectif et vise à explorer la *pertinence*, *l'exhaustivité* et *la représentativité* des dimensions et des items sélectionnés pour mesurer le phénomène d'intérêt. Le contenu doit être validé en amont de la diffusion avec l'aide de juges spécialistes du domaine qui étudient la littérature ou se basent sur l'expérience. La validité de contenu est particulièrement importante et délicate dans le cas d'un construit multidimensionnel (par exemple la qualité de vie). Les juges doivent se prononcer sur la définition même du construit, les dimensions qui le composent dans son ensemble, celles qui semblent fondamentales, la place et la forme que ces dimensions prendront dans le questionnaire, les questions à poser pour représenter ces dimensions, la formulation des réponses et les choix (dichotomiques, échelles)... Par définition, la validité de contenu est une modalité subjective. Mais des conclusions solides sont obtenues grâce à une assise théorique forte et une méthodologie rigoureuse.

La *validité apparente* concerne l'évaluation de la valeur d'un questionnaire ou d'un test par des juges non spécialistes du domaine, qui peuvent être des enquêteurs (infirmières, médecins) ou les sujets eux-mêmes. L'étude de la validité apparente permet ainsi d'apprécier l'acceptation du questionnaire par ses utilisateurs. Il s'agit d'une modalité subjective qui ne nécessite pas de méthodologie spécifique.

La *validité contre critère* concerne la concordance de la mesure d'un questionnaire d'intérêt avec la mesure d'un outil connu et validé, considéré comme référence (*gold standard*). En l'absence de référence, des mesures précédemment reconnues peuvent être utilisées bien que leur validité ne soit pas strictement démontrée. La validité contre critère est dite *concomitante* quand le questionnaire d'intérêt et la référence sont mesurés simultanément, et *prédictive* quand le questionnaire d'intérêt est prédictif d'un critère attendu dans le futur. Elle peut être appréciée par un coefficient de corrélation linéaire quand les deux mesures sont quantitatives, ou par la sensibilité et la spécificité dans le cas de deux mesures dichotomiques (oui/non, malade/non malade).

La *validité de structure* (ou de construction) d'un questionnaire représente sa capacité à explorer le concept d'intérêt dans son ensemble, dans toute sa diversité et sa cohérence. On distingue deux types de validité de construction : la structure interne et la structure externe. La *validité de structure interne* concerne la cohérence interne du questionnaire pour la prise en compte des différentes dimensions du phénomène d'intérêt. Elle suppose que les questions d'une même dimension sont plus corrélées entre elles qu'avec celles relevant d'autres dimensions. Il s'agit d'évaluer si les résultats empiriques sont en adéquation avec ce qui est attendu théoriquement. L'amélioration de la validité de structure interne peut nécessiter la reformulation, la modification, l'ajout ou la suppression de certains items. Pour apprécier la validité de structure interne, les analyses factorielles exploratoires ou confirmatoires, le calcul du coefficient α de Cronbach ou l'étude des corrélations linéaires sont utilisées. La *validité de structure externe* concerne le degré de convergence ou

divergence d'un questionnaire avec des mesures externes de concepts proches ou différents ; on parle de validité *convergente* et de validité *divergente* (discriminante). Le questionnaire peut être considéré dans son ensemble (score total) mais les dimensions peuvent également être prises individuellement et comparées à des mesures externes.

Sensibilité (au changement)

Un questionnaire d'intérêt est sensible au changement lorsqu'il est capable de détecter la présence de variations dans le phénomène mesuré. La mesure doit pouvoir décrire tout le champ des variations possibles, de la plus basse à la plus élevée. On pourra parler de précision. Dans le cas *interindividus*, le questionnaire doit pouvoir discriminer correctement les individus présentant des niveaux différents dans le concept mesuré. Dans le cas *intra-individus*, le questionnaire doit pouvoir détecter des changements qui ont eu lieu chez un même individu au cours de mesures répétées. La sensibilité au changement intra-individuel est une propriété fondamentale dans le contexte de l'évaluation des résultats d'une intervention clinique.

La distribution des réponses (moyenne, déviation standard, erreur standard, fréquences, histogramme) donnera une première indication de la sensibilité aux variations interindividuelles. Dans le cadre intra-individuel, la différence minimum cliniquement important (MCID) permet d'interpréter le changement entre deux mesures comme important pour le patient, indépendamment de la signification statistique. La valeur du MCID peut être déterminée sur la base de la distribution du changement (calcul de la réponse moyenne standardisée ou de la taille de l'effet). Un indice transitionnel quantifiant l'importance du changement perçu par le patient – majeur, modéré, minime, aucun – peut être utilisé comme référence ou ancre (*anchor-based*), le MCID devant alors être représentatif du changement perçu.

2. Questionnaires sur l'asthme chez l'adulte

Les questionnaires standardisés sur les maladies respiratoires de l'adulte sont apparus en Europe au début des années 1960 sous l'impulsion du *British Medical Research Council* (BMRC) et de la Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier (53). C'est une adaptation du questionnaire BMRC par le *National Heart and Lung Institute* qui a été recommandée en 1978 par l'*American Thoracic Society* (ATS) dans le cadre de leur projet de standardisation en épidémiologie (54). Dans les années 1980, l'*International Union against Tuberculosis and Lung Disease* (IUATLD) développe un nouveau questionnaire avec plus d'informations sur l'asthme et principalement axé sur les symptômes respiratoires dans les 12 derniers mois (53,55). Le questionnaire de l'étude européenne sur la santé respiratoire (*European Community Respiratory Health Survey* – ECRHS) est en grande partie basé sur le questionnaire de l'IUATLD.

Le processus de validation est délicat car il n'existe pas de critère de référence identifiant clairement les sujets asthmatiques et non asthmatiques. Les critères qui définissent la maladie sont caractéristiques de l'asthme mais pas exclusifs à l'asthme. De plus, l'asthme s'exprime de manière hétérogène et variable au

cours du temps. Les différentes méthodes de validation utilisées jusqu'à présent visaient à comparer les questions d'intérêt à des mesures physiologiques (réversibilité du Volume Expiratoire Maximal en 1 Seconde (VEMS), présence d'une hyperréactivité bronchique), à un diagnostic clinique ou à un autre questionnaire.

Les questions relatives à l'asthme vie (« avez-vous déjà eu des crises d'asthme ? », « avez-vous déjà eu de l'asthme ? ») ou au diagnostic d'asthme par un médecin (« ce diagnostic a-t-il été confirmé par un médecin ? », « un médecin vous a-t-il déjà dit que vous aviez de l'asthme ? ») montrent une très bonne spécificité ($\geq 90\%$), associée à une moindre sensibilité, quel que soit le critère de référence utilisé : présence d'une hyperréactivité bronchique (53,56), diagnostic clinique évalué par des spécialistes (57–61) ou diagnostic obtenu dans des bases de données médico-administratives (62–67). Les sujets déclarant un asthme ont plus souvent une hyperréactivité bronchique et rapportent plus de symptômes respiratoires que les sujets ne déclarant pas d'asthme dans les questionnaires (68–71). Les performances des symptômes respiratoires pour identifier les sujets asthmatiques ont également été étudiées. La présence de sifflements dans la poitrine au cours des 12 derniers mois est fortement prédictive de l'asthme (diagnostic clinique ou déclaré), avec une sensibilité $\geq 63\%$ et une spécificité $\geq 82\%$ (60,72–74). La présence de crise d'essoufflement au repos pendant la journée a montré de bonnes performances (75). La combinaison d'une mesure objective (hyperréactivité bronchique ou réversibilité du VEMS) et d'un questionnaire (symptômes ou asthme vie) n'améliore que peu la spécificité de ce dernier et diminue même sa sensibilité (55,58,60,76).

Des combinaisons de questions sur l'asthme ou sur les symptômes respiratoires ont par ailleurs été étudiées (57,69,74,76,77). Dès 1993, Venables et coll. construisaient un score de 0 à 9 correspondant au nombre de symptômes dans les 4 dernières semaines et observaient une association entre le score et l'asthme vie, l'âge de début d'asthme et l'hyperréactivité bronchique (68). Plus récemment, dans ECRHS, un score a été développé sur la base de 5 symptômes ressentis dans les 12 derniers mois et 3 questions – optionnelles – relatives à l'asthme (72,78). Dans toute la population, le score était associé à l'incidence de l'asthme sur 10 ans. Chez les asthmatiques, un score croissant était associé de manière continue à l'hyperréactivité bronchique, l'atopie, l'âge de début d'asthme, l'utilisation de médicaments pour asthme et au diagnostic déclaré. Les résultats à partir de ces scores suggèrent que l'asthme pourrait être mesuré sur une échelle quantitative plutôt que dichotomique, ce qui permettrait de mieux apprécier son hétérogénéité.

La méthode d'administration des questionnaires ne semblent pas influencer sur la qualité des données recueillies (53,79). Bien que Galobardes et coll. aient montré qu'un auto-questionnaire avait une meilleure sensibilité et une moins bonne spécificité qu'un questionnaire administré par téléphone, il est vraisemblable que ces différences soient dues aux populations interrogées plutôt qu'au mode d'administration en lui-même, le téléphone n'étant utilisé que dans le cas d'une relance pour cette étude (80).

Une bonne reproductibilité des réponses relatives à l'asthme vie a été rapportée sur des périodes de temps courtes (53). Bergmann et coll. ont trouvé une concordance moyenne pour l'asthme vie ($\kappa=0,70$) entre deux questionnaires à deux ans d'intervalle (81). Parmi les 7 841 participants, 116 (1,5%) ne confirmaient pas leur asthme au deuxième questionnaire. Les résultats de nombreuses études montrent que les sujets présentant des réponses discordantes pour l'asthme vie sont bien asthmatiques mais que leur asthme est moins sévère et

moins actif en comparaison des sujets qui confirment la maladie aux deux enquêtes (63,82–86). La déclaration de l'âge de début d'asthme ou à la première crise est une information jugée fiable, qui a déjà été utilisée pour confirmer l'incidence de la maladie entre deux enquêtes (82–84). Le manque de concordance des réponses sur l'asthme vie constitue une source de biais tant dans la mesure de l'incidence que de la prévalence de l'asthme (85,87).

3. Bases de données médico-administratives

Initiées à des fins de gestion et de paiement de prestations médicales, les bases de données médico-administratives font aujourd'hui l'objet d'une utilisation croissante en épidémiologie. Dans un contexte de recherche, ces bases de données répondent à de nombreux besoins : surveillance d'un évènement de santé ou d'un médicament, sélection ou suivi de sujets, évaluation des politiques de santé, description de la consommation de soins. La couverture populationnelle et les données disponibles sont quasi exhaustives, et l'appariement de plusieurs bases est possible. De plus, elles offrent la possibilité d'un suivi à très long terme. Les bases de données médico-administratives sont très pertinentes dans l'asthme car l'expression de la maladie est intrinsèquement liée aux consultations, à la prise de médicaments, aux hospitalisations...

Différentes bases ont d'ores et déjà été utilisées en recherche. Aux États-Unis, les bases de données de la *Kaiser Permanente* rassemblent toutes les prestations consommées par les souscripteurs et un diagnostic est associé à chaque prestation. La *Norwegian Prescription Database* est un registre national de pharmacies dans lequel toutes les dispensations sont renseignées. La *General Practice Research Database* est un registre rassemblant plus de 500 médecins généraux en Angleterre dans lequel les visites, les diagnostics et les prescriptions de médicaments sont enregistrés. En France, le système national d'information inter régime de l'assurance maladie (SNIIRAM) regroupe les données de santé de 16 caisses d'assurance maladie (travailleurs salariés, agriculture, chômeurs...) et le programme de médicalisation du système d'information (PMSI) contient les données d'hospitalisation à l'échelle nationale.

Dans les études pharmacologiques ou pharmaco-épidémiologiques s'intéressant à la consommation de médicaments *via* les prescriptions, les dispensations ou les remboursements, la présence de l'asthme a été inférée d'après le type et la fréquence des médicaments, le dosage et la durée du traitement. Malgré leurs indications thérapeutiques claires, la moitié des dispensations de médicaments antiasthmatiques serait destinée à des sujets non asthmatiques enfants et adultes (88–90). Plus spécifiquement, chez l'adulte, il a été estimé que 70% à 80% des prescriptions de bronchodilatateurs étaient effectivement destinées à des patients asthmatiques ; les mêmes proportions pour les corticoïdes inhalés s'étendaient de 23% à 78% dépendants du médecin prescripteur (généraliste ou spécialiste) (91,92). Ainsi, un remboursement isolé n'est pas considéré comme suffisant pour identifier un sujet comme asthmatique. Et les études utilisent généralement ≥ 2 ou ≥ 3 remboursements/prescriptions sur 12 mois, toutes classes confondues ou en considérant certaines classes de médicaments tels que les bronchodilatateurs (15,16,93,94). Avec des modèles en classes latentes, Prosser et coll. ont montré que la probabilité d'identifier un sujet asthmatique (âgé de 5 à 55 ans) avec 2

bronchodilatateurs à courte durée d'action prescrits sur 12 mois était de 18% ; la probabilité passait à 69% avec 3 bronchodilatateurs (95). Osborne et coll. ont défini 2 schémas simples de prescriptions au cours de 4 années calendaires qui regroupaient chacun 80% d'asthmatiques (selon dossiers médicaux) : ≥ 1 bronchodilatateur d'action rapide avec au moins un corticoïde inhalé, et ≥ 5 médicaments pour l'asthme toutes classes confondues (96). Chez des adultes, Pont et coll. ont essayé de déterminer un seuil optimal pour le comptage des médicaments dispensés : recevoir au moins 2 médicaments pour l'asthme – toutes classes confondues – sur 12 mois identifiait 79% d'asthmatiques (selon codage diagnostique dans la même base de données) et la distinction entre bronchodilatateurs et corticoïdes inhalés (≥ 1 bronchodilatateur d'action rapide avec ≥ 1 corticoïde inhalé) améliorait les performances avec 84% d'asthmatiques identifiés (92).

Certaines bases de données disposent de codes diagnostics (selon la classification internationale des maladies) renseignés par les prescripteurs. Bien que les erreurs soient possibles (différents types de codages, variations dans les procédures, erreur de diagnostic clinique, codage erroné, incomplet ou imprécis), ces codes sont jugés fiables (97–99). Selon des données allemandes, la majorité (80%) des asthmatiques diagnostiqués (selon codages) ont des consultations régulières (≥ 2 consultations sur 2,5 ans) mais près de 40% ne reçoit aucune prescription de médicaments pour asthme (100). Plusieurs critères peuvent ainsi être combinés (diagnostics, hospitalisations, consultations et prescriptions) sur 12 à 24 mois pour améliorer l'identification des sujets asthmatiques (20,95,101–103). Aux États-Unis, Vollmer et coll. ont estimé les performances d'un algorithme pour identifier les sujets asthmatiques (selon dossiers médicaux) basé sur : un épisode aigu sur 12 mois (visite médicale, visite aux urgences ou hospitalisation pour asthme), une consultation pour asthme sur 24 mois et des médicaments pour l'asthme dispensés sur 12 mois (≥ 4 bronchodilatateurs d'action rapide, ou ≥ 1 corticoïdes inhalés avec au moins un bronchodilatateur d'action rapide) (104). La présence d'au moins un critère identifiait 89% d'asthmatiques, âgés de 15 à 45 ans, alors que l'utilisation du seul critère sur les médicaments n'en identifiait que 47% (104). Kawasumi et coll. ont quant à eux estimé qu'une combinaison des prescriptions de bronchodilatateurs et de corticoïdes inhalés sur 12 mois pour identifier les sujets adultes asthmatiques avait des performances similaires (spécificité et sensibilité) à un modèle incluant les prescriptions, les codages diagnostics et le recours aux soins (tels que les hospitalisations et les consultations) (105). En combinant 6 bases de données au Saskatchewan, Klomp et coll. ont sélectionné une population asthmatique, enfants et adultes, en se basant sur une année et la présence de : ≥ 3 médicaments antiasthmatique, ≥ 2 consultations pour asthme, ≥ 2 hospitalisations pour asthme, ≥ 1 consultation pour asthme suivie par au moins un remboursement de médicament pour l'asthme, ou ≥ 1 hospitalisation pour asthme avec au moins un remboursement de médicament pour l'asthme (106). En Ontario, une base de données de surveillance des asthmatiques a été générée sur la base de ≥ 1 hospitalisation pour asthme durant la vie ou ≥ 2 consultations pour asthme sur une période de 2 ans ; cet algorithme a été validé contre l'évaluation clinique de spécialistes chez les adultes et les enfants (107,108). Cette population asthmatique a fait l'objet de nombreuses analyses (109–112) et a notamment permis de mettre en évidence un schéma d'activité variable grâce à un suivi de plus de 10 ans (113).

VARIABILITE DE L'EXPRESSION DE L'ASTHME AU COURS DU TEMPS

L'asthme n'est aujourd'hui plus considéré comme une seule entité mais représenterait toute une collection de phénotypes très hétérogènes (5). De nombreux phénotypes d'asthme ont été identifiés, grâce à des connaissances *a priori* ou à des méthodes statistiques non supervisées, sur la base de différentes dimensions de la maladie non exclusives et susceptibles de changer au cours du temps (5,7,8).

La variabilité de l'expression de l'asthme constitue une dimension clé de l'hétérogénéité de la maladie et cette variabilité peut s'observer sur différentes périodes, plus ou moins longues (9,10). Les crises d'asthme, les symptômes respiratoires, le niveau de la fonction ventilatoire, les marqueurs biologiques, la réponse aux traitements et le niveau de contrôle de la maladie peuvent varier en fréquence ou en intensité, depuis le court terme (quelques heures) jusqu'au très long terme (plusieurs années). L'expression de l'asthme peut être considérée comme un système dynamique et complexe qui se compose d'une superposition d'expression aiguë (court terme) et d'expression chronique (moyen et long terme) que l'on peut observer séparément ou comme un ensemble (9,10).

Les outils développés pour apprécier l'expression de l'asthme ne considèrent – pour la plupart – que des périodes de temps finies, et sont ainsi susceptibles de varier au cours du temps. Cette variation, bien que reflétant la variabilité de l'expression de l'asthme, est souvent négligée.

Hétérogénéité phénotypique

La sévérité de l'asthme et le niveau de contrôle de l'asthme représentent tous deux une forme d'hétérogénéité et sont essentiels à la prise en charge. La sévérité traduit l'intensité intrinsèque de l'asthme alors que le contrôle représente l'activité clinique de la maladie sur une période de quelques semaines. L'asthme sévère n'est plus seulement considéré comme l'extrémité du spectre d'intensité de la maladie, mais représenterait un ensemble de phénotypes à part entière ayant leurs propres mécanismes biologiques, physiologiques ou moléculaires (114). Les dernières recommandations mettent l'accent sur la notion de contrôle, la sévérité n'étant alors mesurée que par la charge de traitement nécessaire pour faire disparaître ou diminuer les manifestations cliniques de la maladie. Selon GINA 2014, le contrôle de l'asthme chez l'adulte devrait être évalué selon deux axes : le contrôle des symptômes pour la période actuelle (symptômes diurnes et nocturnes, recours aux bronchodilatateurs d'action rapide et limitation d'activité) et l'estimation des facteurs de risque connus pour être prédictifs d'une exacerbation ou d'une perte de contrôle (12).

L'âge de début (dans l'enfance ou dans la vie adulte) et la présence d'une sensibilisation allergique (symptômes allergiques, tests cutanés ou fortes concentrations d'IgE) sont deux caractéristiques qui depuis longtemps ont permis de définir des phénotypes d'asthme. Alors que l'asthme de l'enfant (<12 ans) touche

plutôt les garçons et a presque toujours une composante allergique, l'asthme de l'adulte (>16 ans) concerne plus les femmes et la sensibilisation allergique n'est retrouvée que dans la moitié des cas, jusqu'à 75% en considérant l'asthme sévère (115–118). Presque 50% des enfants expérimenteraient des sifflements dans la poitrine avant l'âge de 6 ans (119,120). Mais l'asthme qui a débuté dans l'enfance a une forte propension à la régression spontanée pendant l'adolescence (121,122). Au contraire, l'asthme de l'adulte est associé à un faible taux de rémission, à un moins bon pronostic, à un déclin accéléré de la fonction ventilatoire et à une obstruction bronchique plus sévère (122–124). L'asthme non allergique qui apparaît tardivement semble être plus sévère et plus difficile à contrôler que l'asthme allergique (125,126). Certains mécanismes inflammatoires pourraient en être la cause ; la présence d'une inflammation non éosinophilique semble liée à une moins bonne réponse aux corticoïdes inhalés (127,128). Une concentration élevée en neutrophiles (et faible/normale en éosinophiles) a été associée aux exacerbations sévères chez l'adulte et est un profil inflammatoire prédominant chez les femmes obèses avec un début d'asthme tardif (129,130). De nombreux mécanismes biologiques ou moléculaires peuvent ainsi entrer en action pour un même phénotype clinique (6,131). Ainsi, la recherche s'oriente de plus en plus vers la définition d'endotypes, c'est-à-dire l'identification de chemins biologiques spécifiques expliquant les propriétés observables d'un phénotype clinique (6,131). Les endotypes permettraient de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans l'asthme et certains d'entre eux offrent de nouvelles perspectives intéressantes quant aux traitements de l'asthme (132).

Des approches statistiques non supervisées ont récemment été utilisées afin d'identifier de nouveaux phénotypes d'asthme. Ces techniques, dites multidimensionnelles, visent à regrouper en sous-groupes homogènes (ou *clusters*) les individus présentant des caractéristiques (qualitatives ou quantitatives) semblables. Elles offrent l'avantage d'intégrer simultanément de nombreuses caractéristiques de la maladie sans hypothèses *a priori* sur les plus distinctives pour la définition des *clusters* (ou phénotypes). Les phénotypes identifiés par cette approche chez les adultes dépendent de certaines caractéristiques clés : l'âge de début, la sensibilisation allergique, l'activité de la maladie (contrôle, traitement ou symptômes) et le niveau de la fonction ventilatoire (VEMS) (133–140). Certaines études ont souligné la problématique de la stabilité de ces phénotypes au cours du temps, en réponse à un traitement par exemple (141–144).

Variabilité de l'expression de l'asthme au cours du temps

L'asthme est une maladie d'expression variable au cours du temps. Selon la fenêtre de temps considérée, la variabilité de l'expression de l'asthme aura des représentations, des définitions et des objectifs différents (Figure 1). Sur le court terme, la variabilité d'expression désignera une caractéristique instable. Sur le long terme, la variabilité fera référence à la notion de transition d'un état vers un autre.

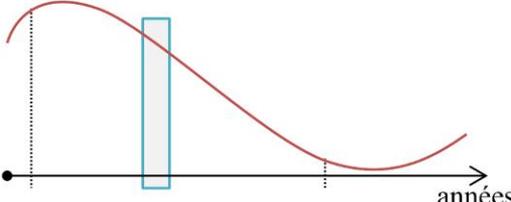
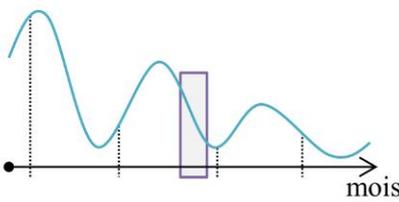
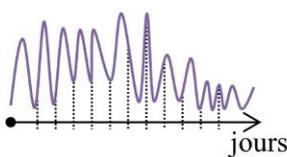
Des outils ont été développés, dans des contextes épidémiologique et clinique, pour apprécier l'expression ou l'activité de l'asthme sur des périodes de temps prédéterminées, d'une semaine (expression aiguë) à une année (expression chronique). La variabilité de l'expression de l'asthme se définit sur la comparaison de plusieurs mesures, mais il n'existe pas de méthode standardisée. L'interprétation d'un

changement entre deux mesures fait souvent référence à la notion de différence minimale cliniquement importante (MCID). Quand plusieurs mesures successives sont disponibles, de multiples schémas de variations peuvent être identifiés de manière descriptive, et certaines techniques spécifiques ont par ailleurs été développés pour caractériser cette variabilité (145). Bien qu'essentielle, la variabilité de l'expression de l'asthme au cours du temps est un trait phénotypique qui est difficile à apprécier. Mieux caractériser la variabilité permettrait au chercheur et au clinicien d'intégrer cette dimension à des fins étiologique, pronostique ou de prise en charge.

1. Variabilité à court terme

La variabilité à court terme de l'expression de l'asthme représente l'instabilité de la maladie, en termes clinique (déclenchement des crises ou symptômes, contrôle, qualité de vie) ou physiologique (mesure du souffle). La crise est la manifestation aiguë typique de l'asthme, et fait souvent suite à l'exposition à un facteur de risque. Mieux caractériser la variabilité à court terme de l'expression de l'asthme est pertinente afin d'améliorer la prise en charge du patient.

FIGURE 1. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA VARIABILITE D'EXPRESSION DE L'ASTHME SUR DIFFERENTES ECHELLES DE TEMPS

Fenêtre	Représentation schématique	Concepts	Outils
Long terme		<ul style="list-style-type: none"> •Apparition •Rémission •Progression •Persistance 	<ul style="list-style-type: none"> •Cohortes •Déclin du VEMS •Bases de données médico-administratives
Moyen terme		<ul style="list-style-type: none"> •Prise en charge •Activité •Contrôle •Sévérité •Symptômes 	<ul style="list-style-type: none"> •Questionnaires •Bases de données médico-administratives •Essais cliniques
Court terme		<ul style="list-style-type: none"> •Facteurs aigus •Contrôle •Qualité de vie 	<ul style="list-style-type: none"> •DEP, VEMS •<i>Asthma Control Test</i> •<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>

DEP: Débit Expiratoire de Pointe ; VEMS : Volume Expiré Maximal en 1 Seconde.

Des mesures répétées du Débit Expiratoire de Pointe (DEP), marqueur de la capacité pulmonaire corrélé à l'hyperréactivité bronchique, peuvent être utilisées comme indicateur de la variabilité de l'expression de l'asthme au jour le jour (146) ; elles sont généralement enregistrées lors d'essais thérapeutiques en lien avec un traitement ou dans des études de panels en lien avec une exposition environnementale (147,148). Une variabilité moyenne >10% sur une semaine est considérée comme cliniquement importante et nécessite une adaptation du traitement de fond pour éviter une exacerbation (149).

En complément ou en l'absence du DEP, d'autres indicateurs d'activité peuvent être relevés quotidiennement : l'occurrence d'une crise, les symptômes respiratoires ressentis et l'utilisation de bronchodilatateurs d'action rapide. L'*Asthma Control Diary* proposé par Juniper et coll. se base sur la mesure matinale du DEP, l'apparition de symptômes nocturnes (2 questions), la fréquence des symptômes diurnes (3 questions) et l'utilisation de bronchodilatateurs à courte durée d'action durant la journée (150). Juniper et coll. ne recommandent d'utiliser l'*Asthma Control Diary* que sur une semaine car ce type de protocole est contraignant. Les patients peuvent manquer d'observance et les données rapportées peuvent être illisibles, incomplètes, incorrectes, ou sujettes à un biais de déclaration (151).

Une prise en charge adéquate de l'asthme repose sur l'évaluation du contrôle lors des visites chez le médecin. Une détérioration du contrôle implique une adaptation du traitement. De nombreux outils composites, simples et rapides à administrer, ont été développés pour être utilisés en pratique clinique, parmi lesquels l'*Asthma Control Questionnaire* et l'*Asthma Control Test*.

L'*Asthma Control Questionnaire* (ACQ) évalue le contrôle de l'asthme selon 3 composantes : la mesure du VEMS en % de la valeur prédite, la fréquence d'utilisation de bronchodilatateurs à courte durée d'action et l'activité de l'asthme au cours de la semaine précédente (152). Cette dernière composante est évaluée avec 5 questions qui se réfèrent au réveil nocturne par des symptômes d'asthme, à la sévérité des symptômes le matin, à la limitation dans les activités quotidiennes à cause de l'asthme, à l'essoufflement dû à l'asthme et à la fréquence des sifflements dans la poitrine. La mesure de la capacité pulmonaire et les réponses aux questions sont codées de 0 (bon ou jamais) à 6 (mauvais ou tout le temps). La moyenne des réponses à ces 7 éléments constitue un score allant de 0 (asthme totalement contrôlé) à 6 (asthme très mal contrôlé). Le score de l'ACQ peut être dichotomisé, le seuil étant à choisir en fonction des propriétés discriminantes recherchées (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives négatives et positives) (153,154). La version simplifiée de l'ACQ qui consiste en l'exclusion de la composante fonctionnelle avec la mesure du VEMS montre des propriétés semblables et est plus facilement utilisable à la fois en clinique et en épidémiologie (153,155). La différence minimale cliniquement importante entre deux mesures du score de l'ACQ a été estimée à 0,5 points (155).

L'*Asthma Control Test* (ACT) est destiné aux adultes (≥ 12 ans) et permet de mesurer rétrospectivement le contrôle de l'asthme sur une période de 4 semaines (156). L'ACT se compose de 5 questions correspondant chacune à une dimension du contrôle : la limitation d'activités au quotidien à cause de l'asthme, l'essoufflement à un moment quelconque, les symptômes nocturnes de l'asthme, l'utilisation de

bronchodilatateurs d'action rapide et l'auto-évaluation (par le patient) de son niveau de contrôle. Chaque question offre 5 choix de réponses, codées de 5 (aucun symptôme, aucune limitation, asthme totalement contrôlé) à 1 (symptômes récurrents, limitations récurrentes, asthme non contrôlé). La somme des 5 réponses forme un score allant de 5 (asthme totalement non contrôlé) à 25 (asthme parfaitement contrôlé). Le score de l'ACT peut être catégorisé en 3 groupes : un score ≤ 15 traduit un asthme non contrôlé, un score entre 16 et 19 désigne un asthme partiellement contrôlé et un score ≥ 20 correspond à un asthme contrôlé (157). Corrado et coll. ont récemment proposé de subdiviser la catégorie ≥ 20 en deux : un score entre 20 et 24 représenterait un asthme bien contrôlé et un score $= 25$ représenterait un contrôle total de l'asthme et des symptômes (158). L'ACT a été validé dans des populations de patients et en population générale (156,157,159,160). Une différence d'au moins 3 points entre deux mesures du score de l'ACT représente une différence cliniquement importante, que ce soit pour déterminer un changement dans le contrôle d'un même patient au cours du temps ou pour comparer les niveaux de contrôle moyens entre deux populations (159).

La mesure de la qualité de vie du patient asthmatique est un outil complémentaire permettant d'améliorer la prise en charge. La qualité de vie liée à l'asthme englobe à la fois l'activité clinique de la maladie (son contrôle) et l'impact de la maladie sur la vie du patient. Aux côtés de questionnaires généraux mesurant la qualité de vie liée à la santé tels que le SF-36, des questionnaires spécifiques se sont développés comme le *St George's Respiratory Questionnaire* destiné à mesurer la qualité de vie liée à la santé respiratoire (161). L'*Asthma Quality of Life Questionnaire* standardisé (AQLQ) est quant à lui un questionnaire spécifique destiné aux asthmatiques, développé dans les années 1990 (162,163). Il se compose de 32 questions définissant 4 dimensions : la limitation d'activités (12 questions), les symptômes ressentis (11 questions), la fonction émotionnelle (5 questions) et l'environnement (4 questions). Les patients répondent pour les 2 dernières semaines et disposent de 7 choix, de 1 (mauvais ou tout le temps) à 7 (bon ou jamais). La moyenne des 32 réponses correspond au score total de l'AQLQ, et un score spécifique à chaque domaine est également calculé. Plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie. La différence minimale cliniquement importante entre deux mesures du score de l'AQLQ a été estimée à 0,5 points (164).

2. Variabilité à moyen terme

L'étude de la variabilité de l'expression de l'asthme sur le moyen terme (jusqu'à 12 mois) peut s'apprécier selon deux perspectives : soit en s'intéressant à la variabilité d'outils ou de concepts définis sur le court terme mais répétés suffisamment longtemps ; soit en s'intéressant à la variabilité d'outils ou de concepts spécifiquement définis sur le moyen terme (Figure 1).

La répétition à moyen terme d'outils définis pour le court terme a pour objectif l'amélioration de la prise en charge et la mesure de la sévérité de l'asthme. Les recommandations GINA préconisent de réévaluer le contrôle (symptômes et risque futur) tous les 1 à 3 mois après la mise en place d'un nouveau traitement et

tant que le contrôle n'est pas atteint (12). Les visites peuvent s'espacer de 3 à 12 mois quand le contrôle de l'asthme est stabilisé. Un suivi de 6 à 12 mois avec une réévaluation régulière du contrôle est aujourd'hui considéré comme nécessaire pour définir la sévérité de l'asthme. Le groupe de travail de l'ERS/ATS sur l'asthme sévère a proposé d'évaluer la sévérité sur une période de 12 mois, en se basant sur le niveau de traitement nécessaire pour atteindre et maintenir le contrôle de l'asthme et des symptômes (114). Le contrôle n'est pas atteint au cours des 12 mois de suivi si les symptômes sont récurrents (ACQ régulièrement $>1,5$; ACT régulièrement <20), si les exacerbations sont fréquentes (≥ 2 cures de plus de 3 jours de corticoïdes oraux) ou sévères (nécessitant une hospitalisation, des soins intensifs, une assistance respiratoire), ou si le patient présente un trouble ventilatoire obstructif (VEMS $< 80\%$ du prédit après inhalation de bronchodilatateur) (114). En suivant des patients sur 6 mois, une trop grande variabilité du DEP (mesuré quotidiennement) a été associée à un mauvais contrôle de l'asthme sur la même période, indépendamment de la valeur du DEP et de la sévérité de la maladie (165). La variabilité du DEP serait prédictive d'une perte de contrôle et d'une moins bonne réponse aux traitements (166,167). La répétition de données peut également être utilisée dans un contexte descriptif, pour identifier des tendances saisonnières dans les ventes de médicaments pour asthme ou les visites chez le médecin (168–170).

La plupart des outils spécifiquement développés pour apprécier l'expression de l'asthme sur le moyen terme sont destinés à être utilisés dans un contexte épidémiologique, transversal ou longitudinal, avec des objectifs divers depuis l'identification des sujets asthmatiques pour décrire la prévalence de l'asthme jusqu'à l'estimation de la qualité de la prise en charge pour en chercher les déterminants.

La notion d'asthme actuel dans les enquêtes épidémiologiques fait référence à l'activité récente de l'asthme, sur les 12 derniers mois. La définition de l'asthme actuel est basée sur la combinaison de différents éléments (symptômes, crises d'asthme, utilisation de médicaments pour asthme) recueillis par questionnaire. Dans ECRHS, l'asthme actuel chez l'adulte asthmatique est traditionnellement défini par la présence de crises d'asthme ou de symptômes dans les 12 derniers mois, ou l'utilisation actuelle de médicaments pour l'asthme (171). Dans la récente étude portugaise INAsma, l'asthme est actuel si au moins un symptôme a été déclaré sur les 12 derniers mois parmi sifflements dans la poitrine, essoufflement au réveil ou crise d'asthme (172). Bien que les définitions soient hétérogènes, l'objectif principal est souvent de définir en population les sujets présentant un asthme au moment de l'étude (173).

Un score de symptômes a été proposé comme définition alternative de l'activité récente de l'asthme, et même comme indicateur de la sévérité (72). Le score permet d'apprécier l'activité symptomatique de l'asthme sur une échelle continue, de 0 à 8, ce qui présente des avantages statistiques (gain de puissance) et conceptuels (hétérogénéité dans l'expression). Le score correspond à la somme des réponses positives à plusieurs questions : 5 questions sur des symptômes typiques de l'asthme dans les 12 derniers mois et 3 questions – optionnelles – sur l'asthme. Le score simplifié excluant les 3 questions faisant directement référence à l'asthme (afin de limiter les biais liés au diagnostic) a montré des propriétés similaires (78).

Les bases de données médico-administratives ont été utilisées afin de définir des indicateurs du contrôle et de la qualité de la prise en charge de l'asthme sur le moyen terme. La régularité du traitement de fond de l'asthme a par exemple été évaluée par ≥ 4 dispensations de corticoïdes inhalés sur une période de 12 mois (15,16). Le nombre de bronchodilatateurs à d'action rapide distribués sur 1 an a été proposé comme marqueur du contrôle de l'asthme par Schatz et coll. dans une population d'asthme persistant (174). Les remboursements de corticoïdes oraux peuvent être utilisés comme marqueur simple d'une exacerbation sur une période de 1 an, à condition de respecter leur indication précise dans l'asthme (cure courte, suite à une visite chez le médecin), car ils sont aussi associés à d'autres comorbidités (175,176). Stempel et coll. ont identifié les asthmatiques non contrôlés en utilisant le nombre de prescriptions de bronchodilatateurs à courte durée d'action, le nombre de prescriptions de corticoïdes oraux, et la présence d'une hospitalisation ou d'une visite aux urgences pour asthme sur 3 ou 12 mois (177). Les étapes de traitement préconisées par les recommandations internationales peuvent être appliquées sur des périodes de 12 mois en utilisant les doses moyennes annuelles de médicaments (178–180). Zhang et coll. ont croisé les doses moyennes annuelles de corticoïdes inhalés et de bronchodilatateurs à courte durée d'action dispensés sur 12 mois pour définir 3 schémas de prise en charge : optimal, discordant, non optimal (20). Plus simplement, le ratio du traitement de fond sur l'ensemble des médicaments pour asthme (traitement de fond + traitement de la crise) a été proposé comme marqueur de la qualité de la prise en charge thérapeutique de l'asthme en population (181–183). Un rapport non nul $< 50\%$ était associé à un plus mauvais contrôle de l'asthme, à une qualité de vie détériorée et à des symptômes et des exacerbations plus fréquents en comparaison d'un rapport $\geq 50\%$ (183–186). Dans le cadre du programme HEDIS (*Healthcare Effectiveness Data and Information Set*), l'asthme persistant a été défini sur 12 mois par la présence d'au moins un critère parmi : ≥ 4 médicaments pour asthme dispensés, ≥ 1 hospitalisation ou visite aux urgences pour asthme, ou ≥ 4 consultations pour asthme suivi par plus de deux prescriptions de médicaments (187,188). Des études ont suggéré d'étendre le critère à 2×12 mois car jusqu'à 50% des sujets avec un asthme persistant une année n'entraient plus dans la définition de l'asthme persistant l'année suivante (189–191).

De manière générale, des indicateurs simples permettant d'apprécier la sévérité de l'asthme en population se basent sur une période de 12 mois et considèrent la fréquence des hospitalisations ou des visites aux urgences pour asthme. Ces critères peuvent être facilement obtenus dans des enquêtes par questionnaires ainsi que dans certaines bases de données médico-administratives. Bien que le risque d'hospitalisation soit associé à la sévérité de l'asthme, les facteurs sociaux et économiques, et la qualité de la prise en charge sont également importants. Certaines études ont d'ailleurs défini la sévérité en combinant les hospitalisations ou visites aux urgences et la prise en charge thérapeutique (dose et durée des traitements) (178,192).

3. Variabilité à long terme

La variabilité de l'expression de l'asthme sur le long terme fait référence aux notions d'apparition, de rémission, de réapparition, de persistance ou de progression de la maladie ; il s'agit de la transition d'un état

vers un autre. Cette transition se définit en comparant deux mesures d'un même état effectuées à deux temps suffisamment éloignés. Le suivi longitudinal est donc une référence lorsqu'il s'agit d'apprécier la variabilité d'expression à long terme. De nombreux questionnaires ont été développés pour définir l'asthme en populations et ainsi mesurer son incidence (voir Outils épidémiologiques pour l'étude de l'asthme). Cependant, il n'existe pas d'outils standardisés définissant la progression, la rémission et la réapparition de l'asthme, ni de critères précisant quand et comment les mesurer.

La progression de l'asthme au cours du temps peut se traduire en termes physiologique (déclin de la fonction ventilatoire) ou clinique (aggravation des symptômes, évolution des stades de sévérité). Le déclin de la fonction ventilatoire (VEMS) chez les adultes asthmatiques est plus rapide que celui des non asthmatiques mais présente également une grande hétérogénéité (193–195). En regroupant trois cohortes d'adultes, Boudier et coll. ont appliqué des méthodes en transitions latentes pour explorer les probabilités de transition phénotypique sur 10 ans, et ont mis en évidence des probabilités de transition à long terme très différentes, variant de 12% à 46% selon le phénotype considéré (196). Notamment, la probabilité d'une progression de l'asthme (définie par l'augmentation de la fréquence des symptômes) sur 10 ans était plus forte pour les phénotypes non allergiques, en comparaison des phénotypes allergiques. Il a été montré que la progression clinique et la progression physiologique étaient faiblement corrélées, suggérant leur complémentarité dans la mesure de la progression de la maladie au cours du temps (197).

Dans les enquêtes par questionnaire, la rémission se définit souvent sur l'absence de crises d'asthme et de symptômes respiratoires (sifflements dans la poitrine, essoufflement avec sifflements, sensation d'oppression thoracique) dans les 12 ou 24 derniers mois, et l'absence d'utilisation actuelle de médicaments pour l'asthme (198–202). Dans une population d'enfants suivis à 2, 10 et 16 ans, Lødrup Carlsen et coll. définissaient la rémission comme l'absence de symptômes et aucune utilisation de médicaments pour l'asthme depuis l'enquête précédente, soit jusqu'à 8 ans (203). Des études ont par ailleurs utilisé des mesures objectives du souffle et de l'inflammation bronchique : la rémission est dite complète en l'absence de sifflements dans la poitrine et de crises d'asthme, aucune utilisation de médicaments pour l'asthme ainsi qu'une absence d'hyperréactivité bronchique et une fonction ventilatoire normale (204,205). Grâce à une base de données médico-administratives, To et coll. ont suivi une population d'enfants asthmatiques sur 6 ans en définissant la rémission comme l'absence totale de remboursements (médicaments, visites, actes médicaux) pour l'asthme sur toute la période (206). Une période de plus de 5 ans sans aucun symptôme et sans utilisation de médicaments pour asthme a été définie comme une rémission prolongée (207).

La variabilité de l'expression de l'asthme sur le long terme peut également s'apprécier comme une succession de périodes de rémission et de réapparition à moyen terme (Figure 1). Les cohortes d'enfants ont largement mis en évidence ce type de variabilité, grâce à des enquêtes répétées depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte (119,208–211). Sears et coll. ont défini 7 schémas liés aux sifflements dans la poitrine en suivant des sujets de 9 à 26 ans (212). L'un de ces schémas se caractérisait par l'intermittence de périodes de rémission (sans symptômes) et de périodes symptomatiques. Grâce à des données médico-administratives, Gershon et

coll. ont montré que la majorité des sujets asthmatiques rencontrait des périodes de rémission (aucune visite chez le médecin pour asthme) de 2 ans ou plus au cours des 15 années de suivi (113). Ce schéma a été mis en évidence dans différentes études, chez les adultes et les enfants (213–217).

Par opposition, la persistance de l'asthme se définit comme l'absence de période de rémission. Dans les cohortes de naissance, la présence de symptômes à chacune des mesures est requise pour définir la persistance (209,210,212,218). La durée considérée pour l'évaluation des symptômes et la fréquence des suivis peuvent engendrer des biais de classement s'ils ne sont pas équilibrés. Les cohortes d'adultes en sont particulièrement dépendantes, car le suivi est long et les enquêtes peu nombreuses. Les bases de données médico-administratives sont très pertinentes dans ce cas car elles permettent de définir la persistance de l'asthme de façon continue.

4. La variabilité comme source d'information

Grâce à l'intérêt grandissant de la recherche pour l'hétérogénéité phénotypique de l'asthme, de nombreux outils ont été développés ces dernières années pour mesurer l'expression de la maladie. Mais leur variabilité au cours du temps est souvent négligée bien qu'elle soit porteuse d'information. Une grande variabilité du DEP au cours de 6 mois de suivi était associée à un moins bon contrôle sur la même période, et était prédictive d'une perte de contrôle, d'une obstruction sévère transitoire des voies aériennes, et d'une moins bonne réponse aux traitements, indépendamment de la sévérité de la maladie (149,165–167). Une variabilité dans la concentration des éosinophiles dans l'expectoration induite sur 6 ans de suivi (2 mesures par an) constituerait un phénotype d'asthme à part entière, associé à un déclin accéléré de la fonction ventilatoire (219). Une variabilité du score de l'ACT d'au moins 2 points en moyenne au cours de 3 ans de suivi (≥ 1 mesure par an) était associée à des hospitalisations pour asthme et des cures de corticoïdes oraux plus nombreuses (220). Dans cette analyse, la variabilité de l'ACT avait un effet plus important que celui de l'âge sur le risque d'hospitalisation. Des variations trop importantes du niveau de contrôle de l'asthme, mesuré de manière hebdomadaire sur presque 12 mois, étaient associées à un risque accru de recours aux soins non programmés (221).

Une trop grande variabilité de l'expression de l'asthme, que ce soit sur le court ou le long terme, est donc associée à un état de santé défavorable et est prédictive d'un mauvais pronostic. Mieux caractériser cette variabilité pourrait avoir des effets directs sur la prise en charge des malades, mais aura également un impact sur la recherche étiologique de l'asthme.

FACTEURS DE RISQUE DE L'ASTHME ET DE SON EXPRESSION

L'asthme est une maladie multifactorielle, résultant d'interactions complexes entre des facteurs environnementaux, comportementaux et génétiques. Ces multiples facteurs de risque sont impliqués dans l'expression de l'asthme au cours de la vie, tant sur le long terme (expression chronique, apparition de la maladie) que sur le court terme (expression aiguë, déclenchement des crises). Certains facteurs peuvent avoir un rôle sur chacune de ces fenêtres de temps. Le rôle de la pollution atmosphérique sur l'asthme fait l'objet d'une partie détaillée.

1. Facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux

L'asthme et sa variabilité d'expression au cours du temps sont influencés par de multiples déterminants génétiques, environnementaux et comportementaux. Le Tableau 2 présente les principaux facteurs de risque personnels et environnementaux influant sur l'expression aiguë et chronique de l'asthme, chez les adultes et les enfants.

Le *sexe* est un facteur de risque individuel établi. L'asthme précoce (<12 ans) touche plus souvent les garçons que les filles alors que l'asthme commençant à l'âge adulte (>16 ans) concerne plus souvent les femmes (115). Cette différence selon le sexe peut résulter de facteurs intrinsèques (génétiques, hormonaux, biologiques ou physiologiques) ou extrinsèques (socioculturels, environnementaux ou comportementaux).

Il est maintenant établi que l'obésité précède l'asthme (222–224). L'asthme chez la personne *obèse* est considéré comme un phénotype à part entière, associé à un plus mauvais contrôle et à une plus mauvaise qualité de vie (225–229), peut-être à cause d'une moins bonne réponse aux corticoïdes inhalés (230–232). Des associations dynamiques ont été mises en évidence où l'évolution de l'indice de masse corporelle (IMC) était associée à la variabilité de l'expression de l'asthme sur le long terme (rémission, sévérité, persistance, contrôle) (200,205,233,234). Le lien entre obésité et expression de l'asthme pourrait être lié à d'autres facteurs liés au mode de vie (l'alimentation et l'activité physique) mais leurs effets sont difficiles à isoler, l'un pouvant avoir un rôle confondant ou modificateur dans des associations impliquant un des autres facteurs (235).

La littérature actuelle va dans le sens d'une association entre le *tabac*, actif ou passif, et l'incidence de l'asthme (236,237). Chez les asthmatiques, le tabac actif ou passif est associé à une plus grande morbidité à court terme (crise, symptômes, contrôle) (236,238–240) et à long terme avec un effet délétère sur le développement des poumons (241), la réponse aux traitements (242–244) et la sévérité, le contrôle et la fréquence des symptômes (245–248). Chez l'adulte, le tabac et l'asthme semblent interagir pour accélérer le déclin de la fonction ventilatoire (236,249,250).

Près de 15% des cas d'asthme seraient attribuables aux *expositions professionnelles* chez l'adulte (251). L'asthme (préexistant) exacerbé au travail concernerait jusqu'à 25% des asthmatiques qui travaillent (252).

Certains agents ont été identifiés comme ayant des effets délétères sur le contrôle, la sévérité et les symptômes au long cours (247,253–257).

Les *expositions domestiques* sont multiples et résultent des conditions du logement et de son utilisation : utilisation des cuisinières à gaz, composés émis par le mobilier ou les peintures, produits de nettoyage sous forme de sprays et aéroallergènes intérieurs (acariens, chats, moisissures, blattes). La pollution domestique issue des cuisinières à gaz qui génèrent du dioxyde d'azote a été associée à l'asthme et aux sifflements, vie et actuels, chez les enfants (258). Les produits de nettoyage à usage *domestique* sous forme de sprays étaient associés à l'activité de l'asthme et aux symptômes respiratoires sur 12 mois (257,259). Des hypothèses récentes portent sur le rôle de l'exposition précoce ou *in-utero* à des perturbateurs endocriniens, notamment les phénols et les phtalates, deux familles de composés chimiques largement répandus dans l'environnement intérieur (260). Les aéroallergènes intérieurs (acariens, chats, moisissures, blattes) sont des facteurs de risque pour le déclenchement des crises chez les sujet présentant une sensibilisation allergique, et certains d'entre eux peuvent être en cause dans l'activité ou le contrôle à plus long terme, mais les études longitudinales manquent pour mieux connaître leur rôle dans l'incidence de l'asthme (261–263).

La *sensibilisation allergique* est associée à l'incidence et à la sévérité de l'asthme chez l'enfant, ainsi qu'à la persistance des symptômes jusqu'à la vie adulte (8,205,264,265). Le rôle de la sensibilisation allergique chez l'adulte est plus ambigu ; les adultes asthmatiques allergiques sont difficiles à contrôler, avec un asthme très actif, mais avec une moindre sévérité, en comparaison de l'absence de sensibilisation allergique (125,266–268). Dans ECRHS, le statut atopique (mesuré par des tests cutanés) était associé à un plus grand risque d'asthme chez l'adulte (269) ; association non retrouvée dans une cohorte australienne (270). La progression de la fonction ventilatoire chez l'adulte asthmatique ne semblait pas liée au statut atopique ou allergique (271).

En dehors des facteurs de risque délétères, les recherches ont également porté sur l'exposition à des facteurs protecteurs, notamment au tout début de la vie lors de la maturation du système immunitaire et pulmonaire, dans le cadre de l'hypothèse hygiéniste. Un effet protecteur de *l'environnement de la ferme* dans l'enfance ou durant la grossesse a ainsi été montré pour l'apparition de l'asthme (272–274). Les mécanismes en cause seraient liés aux endotoxines ou aux agents infectieux. Ces associations ont été liées à la diversité du microbiote intestinal et du microbiote pulmonaire, et les recherches se portent aujourd'hui sur le microbiome, l'ensemble des gènes de ces micro-organismes (275–277). Bien que les microbiotes soit initiés au début de la vie, ils sont amenés à changer selon différentes expositions (alimentation, pollution de l'air, tabac) et pourraient ainsi jouer un rôle dans la variabilité de l'expression, aiguë et chronique, de l'asthme.

TABLEAU 2. FACTEURS DE RISQUE ENVIRONNEMENTAUX ET PERSONNELS POUR LA VARIABILITE DE L'EXPRESSION DE L'ASTHME AU COURS DU TEMPS CHEZ LES ENFANTS ET LES ADULTES

Expression	Enfants		Adultes	
	Aigüe	Chronique	Aigüe	Chronique
Individu :				
Sexe, genre		+ incidence		+ incidence
Obésité		+ incidence + activité, contrôle	+ contrôle, qualité de vie	+ incidence + progression, persistance + réponse aux traitements - incidence
Alimentation		+/- incidence		+ activité, contrôle, fréquence des crises
Sensibilisation allergique	+ crises	+ incidence + sévérité, persistance	+ crises	+/- incidence
Tabac (<i>in-utero</i> , passif, actif)	+ crises, contrôle	+ incidence + développement pulmonaire + réponse aux traitements	+ crises, contrôle	+ incidence + contrôle, symptômes, réponse aux traitements + sévérité, progression VEMS
Expositions professionnelles			+ crises	+ incidence + activité, contrôle
Environnement intérieur :				
Produits de nettoyage		+/- activité		- incidence +/- activité, contrôle
Phénols, phtalates		+/- incidence, activité		
Aéroallergènes†	+ crises	+ incidence, activité, contrôle	+ crises	+/- incidence +/- activité, contrôle
Environnement extérieur :				
Agents infectieux, endotoxines		+ incidence		+ incidence
Pollens	+ crises		+ crises	
Pollution atmosphérique	+ symptômes, fonction ventilatoire	+ incidence +/- contrôle + développement pulmonaire	+/- symptômes + fonction ventilatoire	+/- incidence + progression VEMS +/- contrôle

VEMS : volume expiratoire maximal en 1 seconde. Obésité : indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m². † Moisissures, chats, chiens, blattes, acariens. + : association établie ; +/- : association probable ; - : association controversée ou trop peu d'études.

L'asthme est une maladie avec une forte ressemblance familiale et le rôle des *facteurs génétiques* dans l'apparition de l'asthme est établi pour les enfants et les adultes (278). Certains variants génétiques seraient spécifiquement liés à certains phénotypes (atopie, rémission, persistance, activité) (139,279–282) et à la réponse individuelle aux traitements (283–286). Des interactions *gènes × environnement* (tabac actif et passif, expositions professionnelles) impliquées dans l'incidence et la sévérité de l'asthme ont été mises en évidence (287–291), et des modifications *épigénétiques*, réversibles au cours du temps (292), ont été liées à l'expression de l'asthme au long cours (incidence, réponse aux traitements) (293–295).

2. La pollution atmosphérique comme facteur de risque

Les effets à court terme (quelques jours) de l'exposition à la pollution atmosphérique sur l'expression de l'asthme ont été largement étudiés, tandis que les résultats concernant les effets à long terme (quelques mois ou quelques années) sont plus rares. La majorité des travaux sur le long terme ont jusque-là porté sur des populations d'enfants. En 2010, le *Health Effects Institute* déclarait que la recherche sur le rôle à long terme de la pollution atmosphérique chez l'adulte était encore insuffisante pour conclure à un effet (296). Mais l'ensemble de la littérature récente soutient le rôle de la pollution atmosphérique dans l'apparition et l'expression de l'asthme chez l'adulte au long cours.

Effets aigus de la pollution atmosphérique sur l'expression de l'asthme

À l'échelle de la population, des études écologiques ont mis en évidence un lien entre les hospitalisations pour asthme et la pollution sur quelques jours : dioxyde d'azote (NO₂) (297–299), ozone (O₃) (297,298,300), particules en suspension d'un diamètre < 10 µm (PM₁₀) (299,301) et dioxyde de soufre (SO₂) (300,301). Une méta-analyse regroupant 54 études estimait qu'une concentration de PM_{2,5} augmentée de 10 µg/m³ était associée à un risque d'hospitalisations pour cause respiratoire (dont l'asthme) augmenté de 1% (non significatif) (302). Des bases de données de vente des médicaments (notamment bronchodilatateurs d'action rapide) ont également fait l'objet d'analyses (303–306). Les résultats suggèrent un effet du NO₂ et des PM₁₀, mais pas d'association avec l'ozone. Une augmentation de 10 µg/m³ dans la concentration de NO₂ était ainsi associée à une augmentation des ventes de 2% à 8% sur quelques jours (306–308).

Cependant, les caractéristiques individuelles hors du champ des études écologiques pourraient jouer un rôle confondant dans les études des effets sanitaires de la pollution atmosphérique. Laurent et coll. n'ont pas trouvé de modification de l'association entre vente de bronchodilatateurs et pollution atmosphérique selon un indice agrégé de défaveur (308). En revanche, Sofianopoulos et coll. ont montré une association 20% plus forte dans les zones les plus défavorisées – mais l'interaction était non significative (304). Concernant les associations entre hospitalisations et pollution atmosphérique, certaines études ont mis en évidence des risques plus élevés pour les enfants ou pour les personnes âgées selon les polluants et les fenêtres d'exposition

considérées (309–314). Dans l'étude de Silverman et coll., le risque d'être hospitalisé était multiplié par 4 chez les enfants de 6 à 18 ans par rapport aux sujets de plus de 50 ans, pour chaque augmentation de $12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dans la concentration de $\text{PM}_{2,5}$ (20% vs 5% respectivement) (315). La forme de l'association pourrait également dépendre de l'âge, des études ayant suggéré des effets plus immédiats chez les adultes (0 à 2 jours) que les enfants (4 à 5 jours) (311,312).

Chez l'enfant asthmatique, les études de panels ont montré le rôle délétère d'une exposition aigüe (jusqu'à 7 jours) aux polluants atmosphériques sur les symptômes respiratoires (316,317), les visites médicales (318), le NO dans l'air expiré (319) et la fonction ventilatoire (320–322), et ont fait l'objet de revues (148,323). Le recours aux soins, et plus particulièrement l'utilisation de bronchodilatateurs à courte durée d'action, a également fait l'objet d'investigations en lien avec la proximité à une voie à fort trafic automobile (324), la concentration en O_3 (325), en NO_2 (325,326) et en particules (327–329). Perez et coll. ont estimé que près de 15% des épisodes aigus d'asthme chez l'enfant de moins de 17 ans seraient attribuables à la pollution atmosphérique (NO_2 et PM_{10}) (330).

Les résultats sur les effets aigus de la pollution atmosphérique sur les symptômes respiratoires chez les adultes sont moins concordants (331–333). Mar et coll. n'ont pas mis en évidence d'effets aigus de l'exposition aux particules (PM_{10} et $\text{PM}_{2,5}$) sur les symptômes respiratoires chez des adultes asthmatiques, alors que les effets étaient positifs et significatifs chez les enfants (334). En revanche, Meng et coll. ont uniquement observé des associations significatives entre l'exposition aigüe à l' O_3 , au NO_2 et aux $\text{PM}_{2,5}$ et les symptômes respiratoires chez les adultes (335,336). Rice et coll. ont montré que le VEMS était en moyenne 8 mL plus bas pour chaque augmentation de $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de la concentration de $\text{PM}_{2,5}$ la veille de la mesure (337) ; les asthmatiques et les non asthmatiques présentaient des baisses similaires. Cette baisse transitoire de la fonction ventilatoire (en lien avec l'exposition aux $\text{PM}_{2,5}$, à l' O_3 et au NO_2) a été retrouvée dans de nombreuses études chez des non-fumeurs (322,337–340).

Effets chroniques de la pollution atmosphérique sur l'asthme

Les études des effets à long terme de la pollution atmosphérique sur l'asthme ont principalement porté sur l'incidence de l'asthme. Chez l'enfant, la littérature montre une association positive entre l'incidence de l'asthme et l'exposition à la pollution atmosphérique, bien que les résultats ne soient pas toujours significatifs (341,342). Chez l'adulte, la littérature suggère un rôle du NO_2 , des particules et de la proximité à un grand axe routier (11,343). Dans une cohorte de femmes aux États-Unis, Young et coll. observaient de fortes associations entre l'augmentation de l'exposition aux $\text{PM}_{2,5}$ et au NO_2 et l'incidence de l'asthme évaluée sur 3 ans de suivi, avec des odds ratio [IC 95%] de 1,20 [0,99–1,46] et 1,12 [0,96–1,30], pour une augmentation de $3,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ et $10,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivement (344). Une accélération du déclin de la fonction ventilatoire a été associée à la pollution atmosphérique, notamment particulaire, mais l'interaction avec l'asthme n'a pas été mise en évidence pour le moment (345–348).

Des études ont porté sur les effets à long terme de la pollution atmosphérique sur le niveau de contrôle ou le degré de sévérité de la maladie. Les résultats vont dans le sens d'un effet délétère de la pollution atmosphérique, généralisant ainsi les effets aigus à des fenêtres de temps plus longues. En définissant le contrôle selon les recommandations GINA 2006 (en 3 catégories selon symptômes et utilisation de bronchodilatateurs sur 3 mois, exacerbations sur 12 mois et mesure du VEMS) dans la cohorte EGEA, Jacquemin et coll. ont montré une association significative entre l'exposition à l'O₃ et un mauvais contrôle de l'asthme chez l'adulte avec des odds ratio >2 (pour 13 µg/m³ d'augmentation) pour le risque d'asthme non contrôlé par rapport à l'asthme contrôlé (349) ; les associations avec les PM₁₀ étaient moins fortes mais significatives. Chez des enfants suivis sur 12 mois, Huynh et coll. ont mis en évidence une relation entre le contrôle de l'asthme (défini selon les symptômes, les exacerbations, les limitations quotidiennes et la fonction ventilatoire) et la distance entre le domicile et l'autoroute, mais seulement chez les enfants avec un asthme modéré (350). Le contrôle était atteint par 60% et 75% de ceux qui habitaient à moins de 3 km et plus de 3 km d'une autoroute, respectivement (p=0,04). Les proportions correspondantes pour les enfants avec un asthme sévère étaient respectivement de 45% et 50% (p=0,50). Dans deux études récentes portant sur le contrôle de l'asthme évalué par l'ACQ, aucune association significative avec la pollution atmosphérique n'était observée (351,352). Dans l'analyse de Rage et coll. conduite sur les données de l'étude EGEA, la sévérité de l'asthme (basée sur la fréquence des crises, les symptômes entre les crises, les hospitalisations et la prise d'un traitement de fond sur 12 mois) était associée à la concentration d'ozone la même année, avec un odds ratio [IC 95%] de 2,56 [1,58-4,14] pour chaque 31 µg/m³ d'augmentation (353) ; aucune association n'était observée avec le NO₂.

L'estimation de l'exposition chronique à la pollution atmosphérique : un challenge

Un des principaux défis de l'épidémiologie environnementale appliquée à la pollution atmosphérique réside dans l'estimation de l'exposition chronique à la pollution atmosphérique au niveau individuel. Différentes méthodes ont été utilisées pour estimer la concentration en polluants dans l'air extérieur. Les relevés des *stations fixes* peuvent être utilisés directement – utilisation des données de la station la plus proche ou de toutes les stations d'une même zone. Cependant, les stations fixes sont généralement peu nombreuses, et supposent une dispersion spatiale et temporelle homogène des polluants autour du point de mesure. Des *capteurs passifs* peuvent être installés à des endroits spécifiques pour des périodes de temps prédéterminées (au domicile, sur le lieu de travail, près de l'école fréquentée) et permettent de mieux approcher l'exposition individuelle. Mais cette méthode présuppose que les déplacements des sujets soient restreints autour du capteur et est difficilement applicable dans de larges études épidémiologiques. Certains *indicateurs* liés à la pollution atmosphérique ont également été utilisés : la distance du domicile ou de l'école aux axes routiers, le dénombrement des véhicules sur la route la plus proche, ou le type de véhicules qui y circulent (350). Définir la *proximité* (à la route, à la source d'émission, ou à la station de mesure) nécessite de catégoriser les mesures de distance, et peut donc être à l'origine de biais de classification. Des associations basées sur l'estimation de

la proximité peuvent être le reflet d'autres facteurs (bruit, statut socio-économique), et pas uniquement de la pollution atmosphérique.

Au cours de cette dernière décennie, plusieurs approches ont été développées afin d'améliorer l'estimation de la répartition spatiale des polluants de l'air *via* des modélisations. Le *krigeage* utilise des méthodes géostatistiques – modélisations statistiques de données spatiales – pour réaliser une interpolation spatiale, qui consiste à estimer la concentration en polluant en un point à partir d'une combinaison de mesures faites en des points voisins (par exemple, des stations fixes) (344,353); des variables complémentaires peuvent être intégrées au modèle (*co-krigeage*) comme la densité de population, la densité du trafic automobile ou les conditions météorologiques. Les valeurs sont estimées pour tous les points (nœuds) d'une grille régulière, dont la résolution dépend de la disponibilité, de la densité et de la répartition des mesures. Chaque sujet se voit attribuer la pollution estimée au point le plus proche de son domicile. L'interpolation a par ailleurs tendance à lisser les valeurs extrêmes. Les modèles de régression *Land Use Regression* (LUR) estiment quant à eux la concentration en un point donné selon des caractéristiques alentours (occupation des sols, densité de population, altitude, routes et trafic automobile) estimées pour différentes résolutions (de quelques mètres à quelques centaines de mètres) et connues pour être prédictives de la concentration en polluants (347,354). La modélisation LUR est particulièrement pertinente pour capter tout le spectre d'exposition dans des zones où la variabilité spatiale est importante, notamment en ville (355). En parallèle des modélisations d'exposition, le *géocodage* des adresses (attribution d'une latitude et d'une longitude) est lui aussi de plus en plus précis et permet d'estimer au mieux l'exposition individuelle aux polluants au domicile (356). La plupart des études en épidémiologie environnementale qui se sont intéressées aux effets chroniques de la pollution atmosphérique ont considéré les concentrations moyennes annuelles des polluants au domicile du sujet pour les adultes ou à l'école pour les enfants, et n'ont pas considéré les budgets espace-temps des individus, ce qui peut engendrer des erreurs de mesure.

Facteurs modificateurs des associations

Certains facteurs sont suspectés de modifier les associations entre la pollution atmosphérique et la santé respiratoire. La température ambiante joue par exemple un rôle modificateur des effets aigus de la pollution atmosphérique, les effets impliquant les hospitalisations pour asthme étant souvent plus élevés lors des saisons chaudes (323,357,358). L'épidémiologie sociale est un cadre de recherche important qui peut permettre d'apporter des éléments de réponses quant aux résultats divergents de la littérature, notamment chez l'adulte (359). Des indicateurs de défaveur et d'urbanisation au niveau contextuel peuvent être considérés comme facteurs modificateurs des associations entre pollution atmosphérique et expression de l'asthme, à la fois pour le court et le long terme (304,308,360,361). L'âge est un facteur individuel de susceptibilité important, les asthmatiques d'âges extrêmes (très jeunes et très âgés) étant plus à risque d'événements délétères, bien que les résultats divergent selon les polluants et les fenêtres d'exposition considérées (309–315).

Le tabagisme, actif ou passif, peut être considéré comme un facteur modificateur mais le sens de la modification est incertain. Par le biais de la dégradation physiologique de la fonction respiratoire, la fumée de tabac pourrait augmenter la sensibilité aux effets de la pollution atmosphérique. D'autre part, la fumée de tabac pourrait modifier la quantité de polluants inhalés dans certaines régions des poumons, en les sensibilisant ou en les saturant, modifiant ainsi la réaction des asthmatiques suite à une exposition à la pollution atmosphérique. Le rôle du tabac n'est pas clair dans l'association entre l'exposition à la pollution atmosphérique et l'incidence de l'asthme chez l'adulte, les études manquant souvent de puissance pour mettre en évidence des interactions (11). Rice et coll. ont montré une association plus forte chez les ex-fumeurs (en comparaison des non-fumeurs) pour le déclin accéléré de la fonction ventilatoire en lien avec l'exposition chronique aux $PM_{2,5}$ (346). La baisse de la concentration en PM_{10} semble tout de même bénéficier à la fonction ventilatoire des fumeurs (362). Rabinovitch et coll. ont montré que les enfants exposés récemment à la fumée de tabac étaient moins susceptibles à l'effet de l'exposition aux $PM_{2,5}$ pour l'utilisation de bronchodilatateurs d'action rapide (328).

La présence de comorbidités (obésité, atopie, stress) peut venir modifier les relations entre expression de l'asthme et exposition à la pollution atmosphérique. L'obésité est associée à une inflammation systémique qui prédisposerait les sujets obèses à l'inflammation induite par les polluants de l'air extérieur. Des études ont montré des effets de la pollution atmosphérique plus marqués chez les obèses pour la baisse transitoire de la fonction ventilatoire (337,363) et les symptômes respiratoires (364–366). En Suisse, l'effet positif de la baisse de la concentration en PM_{10} sur l'atténuation du déclin de la fonction ventilatoire était restreint aux non-obèses (367). La présence d'une sensibilité allergique pourrait interagir avec la pollution atmosphérique sur l'apparition de l'asthme, mais le sens des associations divergent (368–370). Le stress semble également jouer un rôle modificateur, chez les enfants (stress des parents) et chez les adultes (148,371).

Les auteurs qui se sont intéressés au rôle modificateur des corticoïdes inhalés sur l'impact à court terme de l'exposition à la pollution atmosphérique sur l'asthme ont conclu à des résultats hétérogènes. Certaines études ont mis en évidence une plus grande susceptibilité à la pollution atmosphérique parmi les utilisateurs de corticoïdes inhalés (jugés plus sévères) (317–319,321,349,372) ; d'autres ont trouvé une moins grande susceptibilité (effet protecteur des corticoïdes inhalés) (316,322,373) et les dernières ont trouvé des effets divergents selon les polluants ou des résultats nuls (333,351,353,374–377). La prise de corticoïdes inhalés pourrait avoir des effets différents selon les polluants considérés (351,376,377) ou l'évènement étudié (symptômes ou fonction ventilatoire) (333,374).

Identifier certaines populations plus vulnérables ou susceptibles aux effets de l'exposition à la pollution de l'air extérieur pourrait aider à cibler les interventions de santé publique, ainsi qu'à mieux comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents.

Mécanismes biologiques

Plusieurs hypothèses ont été émises quant aux mécanismes biologiques par lesquels les polluants atmosphériques agissent sur l'expression de l'asthme. L'exposition à la pollution atmosphérique (NO₂, PM_{2,5} et proximité de la route) dans l'enfance, lors du développement des poumons, pourrait conduire à des changements structurels, comme une diminution de la capacité pulmonaire, associée à un risque accru d'asthme dans la vie adulte (269,378–380). L'épithélium bronchique participe au bon contrôle de la réaction inflammatoire et l'augmentation de sa perméabilité serait un des effets des PM_{2,5} et de l'Ozone (381,382). Certains polluants (carbone, NO₂, PM_{2,5}) provoqueraient un déséquilibre entre les cellules oxydantes et antioxydantes induisant un stress oxydant, une caractéristique retrouvée dans l'asthme sévère (383–386). Des modèles murins ont montré une augmentation de la production de certains médiateurs de l'inflammation (accumulation des cellules Th2 et Th17 – *T-helper*) en association avec une exposition aux particules provenant des gaz d'échappement (385,386) ; l'inflammation médiée par les Th17 est fréquemment retrouvée dans l'asthme difficile à contrôler (389).

Un domaine émergent dans l'investigation des mécanismes par lesquels la pollution atmosphérique agit sur la santé respiratoire et l'asthme est l'identification des interactions gène×pollution. Les études ont été centrées jusqu'à présent sur des gènes impliqués dans les réponses inflammatoires, immunitaires ou les mécanismes du stress oxydant, comme facteurs de susceptibilité, tant pour les effets aigus (baisse transitoire de la fonction ventilatoire) (390,391) que chroniques (incidence de l'asthme, déclin de la fonction ventilatoire) (392–394). Récemment, un gène lié à l'inflammation a été mis en évidence dans la cohorte suisse SAPALDIA comme facteur modificateur (augmentant la susceptibilité) de l'association entre le déclin de la fonction ventilatoire et l'exposition chronique aux PM₁₀ (395). Des modifications épigénétiques peuvent également être à l'origine d'une susceptibilité aux effets de la pollution atmosphérique (396,397).

OBJECTIFS DE LA THESE

L'objectif principal de la thèse est de mieux comprendre la variabilité de l'expression de l'asthme au long cours chez l'adulte, avec un intérêt particulier pour des aspects méthodologiques et environnementaux. Les travaux de la thèse utilisent les données de deux cohortes françaises : E3N, l'Étude Épidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, et EGEA, l'étude Épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme.

La première partie se place dans un contexte d'épidémiologie respiratoire et vise à améliorer la caractérisation de la variabilité de l'expression de l'asthme sur le long terme chez l'adulte. Cette partie inclut 2 objectifs spécifiques :

1. L'étude de la variabilité de réponses successives à une question simple sur l'asthme sur une période 13 ans (E3N)
2. L'étude de la perception d'un changement dans la santé respiratoire sur 10 ans (E3N et EGEA)

La deuxième partie se place dans un contexte d'épidémiologie environnementale et vise à évaluer le rôle de la pollution atmosphérique en tant que déterminant de la variabilité de l'expression de l'asthme au long cours. Suite à une récente méta-analyse dans le cadre du programme européen ESCAPE (*European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*) soutenant l'effet chronique de la pollution atmosphérique sur l'incidence de l'asthme chez l'adulte, le projet de thèse vise à étudier plus précisément le rôle de l'exposition à la pollution atmosphérique sur la consommation des traitements de fond et de secours de l'asthme dans la population E3N sur une période de 4 ans.

E3N

1. Présentation de l'étude

L'étude française E3N, Étude Épidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (MGEN)², est une étude prospective menée auprès de 98 995 femmes volontaires toutes adhérentes de la MGEN – mutuelle et complémentaire santé française. Elles étaient âgées de 40 à 65 ans (nées entre 1925 et 1950) au moment de l'inclusion en 1990, et résidaient en France métropolitaine (398).

Initiée par Françoise Clavel-Chapelon, l'étude E3N a pour objectif d'étudier les facteurs de risque des principaux cancers chez la femme, qu'ils soient hormonaux, reproductifs, alimentaires ou liés au mode de vie (398). L'objectif s'est élargi à l'étude des facteurs associés à d'autres maladies chroniques et à la santé mentale. Depuis 1993, l'étude E3N est la composante française d'EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and nutrition*), vaste étude européenne coordonnée par le Centre International de Recherches sur le Cancer (CIRC) qui regroupe 521 000 participants, hommes et femmes, à travers 10 pays européens.

Toute la logistique de l'étude (envoi des questionnaires, recueil des informations et vérification) s'effectue au sein de l'équipe Mode de vie, gènes et santé : Épidémiologie intégrée trans-générationnelle, du Centre de Recherche en Santé des Populations (CESP, INSERM UMRS 1018), implantée à l'institut Gustave Roussy (Villejuif, France).

2. Les données

Questionnaires

Le premier questionnaire (Q1) a été envoyé en juin 1990 à 494 458 femmes, toutes adhérentes à la MGEN. Ce questionnaire incluait des questions sur le statut socio-économique (niveau d'études et activité professionnelle), la consommation de tabac, les caractéristiques anthropométriques actuelles (poids, taille) et à différents âges de la vie (silhouettes), le niveau d'activité physique, certains facteurs reproductifs et hormonaux (grossesses, utilisation de méthodes contraceptives, âge à la ménopause...), et l'état de santé (antécédents médicaux et chirurgicaux qu'ils soient personnels ou familiaux, prise de médicaments...). Ce

² <http://www.e3n.fr/>

premier questionnaire a été renvoyé par 98 995 femmes avec un accord de participation signé, constituant ainsi la population de base de la cohorte E3N.

Suite au premier questionnaire, les participantes ont été suivies au moyen d'auto-questionnaires postaux envoyés tous les 2 ou 3 ans. Au total, 9 questionnaires ont été régulièrement envoyés de 1992 (Q2) à 2010 (Q10). Les questionnaires 3 et 4 ont été adressés aux femmes ayant répondu au questionnaire précédent. Les autres questionnaires (Q2, Q5, Q6, Q7, Q8, Q9 et Q10) ont été envoyés à l'ensemble des 98 995 participantes. Pour chacun des questionnaires, le taux de réponse dépassait les 77%.

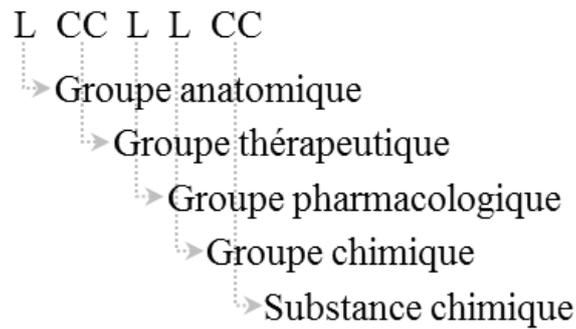
Tous les questionnaires de suivi incluaient une mise à jour de l'état de santé, de la consommation de tabac, du statut ménopausique et du poids. Le deuxième questionnaire détaillait le dernier métier exercé (par la participante, son mari et son père) ainsi que les grossesses (fréquence, âge, issue) et la prise de traitements hormonaux (contraceptifs oraux, traitements hormonaux de la ménopause et traitements reçus dans le cadre de maladies ou pendant les grossesses). Les questionnaires 4, 7, 8 et 9 détaillaient quant à eux les mesures anthropométriques (poids, taille mais aussi tour de taille et tour de hanche, et silhouettes pour Q7). Les 3^{ème} et 8^{ème} questionnaires enregistraient les consommations alimentaires. Le questionnaire 6 demandait des informations détaillées sur les antécédents familiaux de cancers. Les questionnaires 3, 5, 7 et 8 incluaient des questions relatives à l'activité physique. Le 7^{ème} questionnaire interrogeait les femmes sur le contact avec des animaux de la ferme durant leur enfance.

Données de remboursements de la MGEN

La population de l'étude E3N a été sélectionnée sur la base de l'adhérence à la MGEN, Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale. La MGEN met à disposition des chercheurs l'ensemble des données de soins enregistrées dans son système d'information depuis le 1^{er} janvier 2004, pour toutes les participantes à l'étude. En particulier, les remboursements de médicaments sont identifiables grâce à la classification ATC du médicament (Anatomique Thérapeutique Chimique) (399). Et pour chaque remboursement de médicaments, la date de remboursement ainsi que la spécialité du médecin prescripteur sont disponibles.

La classification ATC est une norme internationale destinée à classer les médicaments et contrôlée par le *World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (WHOCC). Le système de codage ATC divise les médicaments en différents groupes en fonction du système concerné par leur action, et de leurs caractéristiques thérapeutiques et chimiques. Un même code ATC englobe plusieurs médicaments mais un médicament ne peut avoir qu'un seul code ATC. Le système de codage se compose de 5 niveaux (Figure 2). Les médicaments codés R sont indiqués pour le système respiratoire. Plus particulièrement, les médicaments R03 sont définis comme médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires. Les corticoïdes inhalés sont identifiés avec les codes R03BA01, R03BA02 et R03BA05. Les bronchodilatateurs à longue durée d'action ont les codes R03AC12 et R03AC13. Les corticoïdes inhalés en associations avec des bronchodilatateurs à longue durée d'action sont identifiés par R03AK06 et R03AK07. Les bronchodilatateurs

FIGURE 2. SYSTEME DE CLASSIFICATION ATC



L : lettre ; C : chiffre.

d'action rapide ont les codes R03AC02, R03AC03, R03AC04, R03AC08, R03AK03 et R03AK04. Les anticholinergiques sont identifiés avec les codes R03BB01, R03BB04 et R03BB02.

3. L'asthme dans l'étude E3N

Données disponibles

C'est dans le 2^{ème} questionnaire (1992) qu'apparaît pour la première fois l'asthme dans l'étude E3N avec deux questions : « avez-vous déjà eu des crises d'asthme ? », si oui « âge à la première crise d'asthme ». Les autres questionnaires de suivi de Q3 (1993) à Q6 (2000) demandaient quant à eux la date du diagnostic (en mois et année). De Q7 (2002) à Q9 (2008), des questions subsidiaires ont été ajoutées, notamment l'âge à la première crise, la confirmation par un médecin et les crises d'asthme dans les 12 derniers mois. Toutes les informations sur l'asthme disponibles dans la cohorte sont rassemblées dans le Tableau 3.

Utilisation des données

Bien que l'étude E3N ne soit pas centrée sur l'asthme, les données disponibles ont déjà été utilisées pour étudier certains facteurs de risque de la maladie. Une première analyse par Romieu et coll. reposait sur les données des questionnaires 2 et 3, et a montré une augmentation de l'incidence de l'asthme en lien avec l'obésité, ainsi qu'avec l'augmentation de la silhouette depuis l'adolescence (400). En 2006, les mêmes auteurs ont mis en évidence le rôle protecteur de la consommation de légumes à feuilles, carottes et tomates sur la prévalence de l'asthme à Q3 (401). Plus récemment, le rôle délétère d'une alimentation riche en plats préparés, frites et charcuteries ainsi que le rôle protecteur d'une alimentation riche en fruits oléagineux et vin rouge ont été démontré sur la fréquence des crises d'asthme (disponible à Q7) (402). Cette analyse ne trouvait cependant pas d'association reliant l'incidence de l'asthme, la prévalence de l'asthme ou l'activité de l'asthme

TABLEAU 3. DONNEES SUR L'ASTHME DANS LES DIFFERENTS QUESTIONNAIRES E3N

	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10
	1992	1993	1994	1997	2000	2002	2005	2008	2010
Crises d'asthme	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Age à la première crise	x					x	x	x	x
Age à la dernière crise							x		
Date du diagnostic d'asthme (mois et année)		x	x	x	x				x
Diagnostic confirmé par un médecin						x	x	x	
Avoir été traité pour les crises						x		x	
Crises d'asthme dans les 12 derniers mois						x	x		
Fréquence des crises dans les 12 derniers mois						x	x	x	
Prise actuelle de bronchodilatateurs inhalés au moins 3 fois /semaine						x			
Prise actuelle de corticoïdes inhalés au moins 3 fois /semaine							x		
Prise actuelle de médicaments pour asthme (médicaments inhalés, aérosols, comprimés)							x		
Crises d'étouffement au repos avec des sifflements dans la poitrine						x		x	

Q : questionnaire

dans les 12 derniers mois avec les différentes typologies alimentaires (402). L'activité physique n'était, elle non plus, pas associée à l'incidence de l'asthme entre 1993 (Q3) et 2002 (Q7) (403). L'utilisation d'un traitement hormonal substitutif au moment de la ménopause composé d'œstrogènes seuls était associée à un risque accru d'incidence de l'asthme chez les femmes ménopausées (404). Une association inverse a été trouvée entre incidence de l'asthme à l'âge adulte (≥ 16 ans) et contact avec la ferme dans l'enfance (deux informations disponibles à Q7) (272).

Les données disponibles au questionnaire 7 (2002) ont été largement exploitées car elles permettaient, pour la première fois dans l'étude E3N, d'obtenir une définition standardisée de l'asthme (définitions selon BMRC, crise d'asthme ou crise d'étouffement au repos avec des sifflements dans la poitrine, et ATS, crise d'asthme et diagnostic de l'asthme par un médecin) ainsi que des phénotypes plus précis comme l'activité et la fréquence d'activité de l'asthme dans les 12 derniers mois, le traitement actuel par bronchodilatateurs ou corticoïdes inhalés, et l'âge de début d'asthme (enfance ou âge adulte).

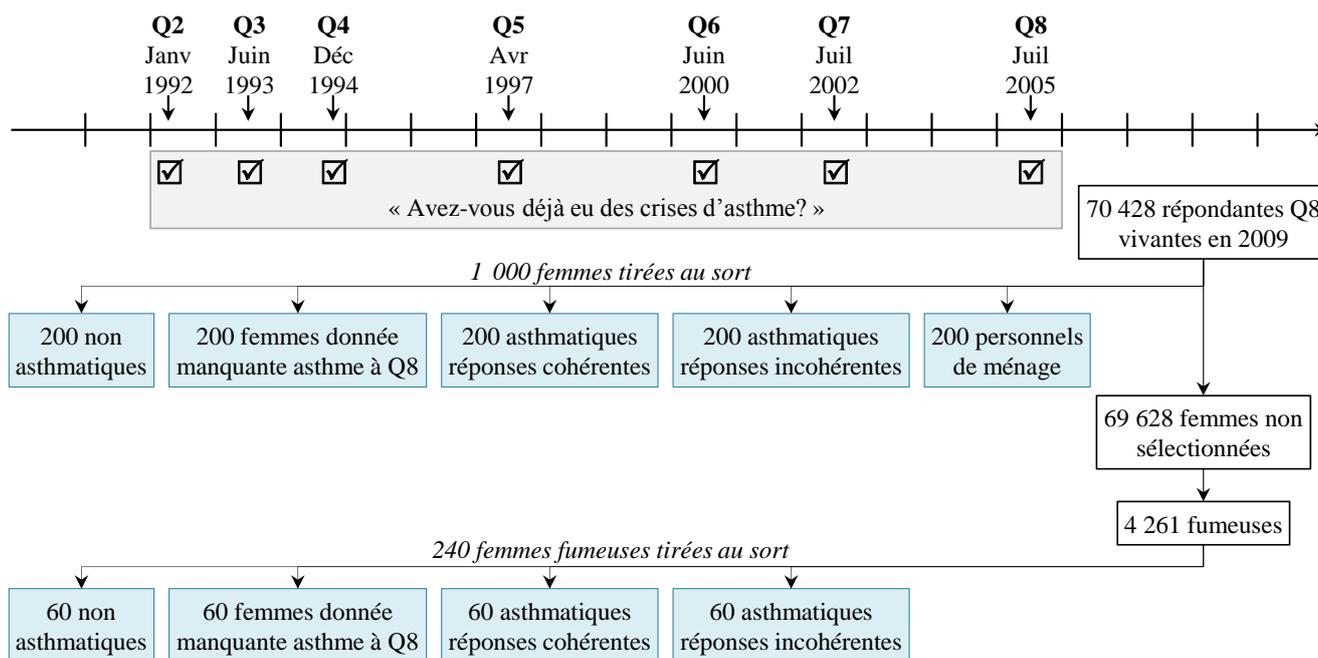
ASTHMA-E3N

1. Présentation de l'étude

L'étude Asthma-E3N, coordonnée par Raphaëlle Varraso, est une étude cas-témoins sur l'asthme nichée dans la population E3N réalisée en 2011 auprès de 21 300 femmes. Asthma-E3N vise à améliorer la caractérisation phénotypique de l'asthme dans la cohorte E3N. Parmi les répondantes aux questionnaires 8 ou 9 encore en vie en 2011 (76 796 femmes au total), les cas asthmatiques (7 100 femmes) regroupaient l'ensemble des participantes avec au moins une réponse positive à la question « avez-vous déjà eu des crises d'asthme ? » entre 1992 (Q2) et 2008 (Q9). Deux témoins non asthmatiques pour chacun des cas (soit 14 200 femmes n'ayant jamais répondu *oui* à la question sur l'asthme) ont été tirés au sort parmi les 69 696 femmes restantes. En septembre 2011, les 21 300 femmes de l'étude Asthma-E3N ont reçu un questionnaire détaillé sur la santé respiratoire. En septembre 2013, après deux relances postales, le taux de réponse atteignait 91,1% avec 19 404 questionnaires retournés (6 274 cas asthmatiques et 13 130 témoins non asthmatiques).

Une phase pilote avait été menée en 2009 auprès de 1 240 femmes afin d'éprouver la faisabilité du projet Asthma-E3N. Parmi les répondantes au questionnaire 8 encore en vie en 2009 (70 428 femmes au total), plusieurs sous-groupes d'intérêt ont été définis (Figure 3) : **i**) les femmes non asthmatiques (n'ayant jamais répondu *oui* à la question sur l'asthme entre 1992 et 2005), **ii**) les femmes asthmatiques avec des

FIGURE 3. SELECTION DE LA POPULATION POUR LA PHASE PILOTE



Q : questionnaire. Les rectangles bleus correspondent aux groupes sélectionnés pour la phase pilote.

réponses positives cohérentes (au moins une réponse positive à la question sur l'asthme, jamais suivie d'un *non*), **iii**) les femmes asthmatiques avec des réponses incohérentes (une réponse négative précédée par une réponse positive à la question sur l'asthme). Les femmes avec une donnée manquante sur l'asthme au questionnaire 8 (*i.e.* qui n'ont pas répondu à la question sur l'asthme) constituaient un sous-groupe à part entière quelles que soient les réponses précédentes (Figure 3). Le dernier groupe se composait des femmes ayant déclaré exercer le métier de personnel de ménage dans le questionnaire 8. Dans chaque sous-groupe, 200 femmes ont été tirées au sort pour obtenir un échantillon de 1 000 femmes. Cette première population a ensuite été enrichie en fumeuses : 60 femmes fumeuses tirées au sort dans chacun des groupes (sauf les personnels de ménage) (Figure 3). En août 2009, les 1 240 femmes ainsi sélectionnées pour la phase pilote ont reçu un questionnaire détaillé sur la santé respiratoire. En avril 2010, après deux relances postales, le taux de réponse atteignait 92,3% avec 1 144 questionnaires retournés.

2. Recueil des données

Questionnaires

Trois questionnaires ont été créés dans le cadre de la phase pilote : un questionnaire destiné aux non asthmatiques (7 pages), un questionnaire pour les asthmatiques (14 pages) et un questionnaire spécifique pour les personnels de ménage (8 pages). Les thématiques incluses dans les questionnaires sont différentes selon le sous-groupe concerné (Tableau 4). Ainsi le questionnaire des asthmatiques est plus long et plus détaillé avec un intérêt particulier pour l'activité de l'asthme (récente et durant la vie), les traitements et la qualité de vie. Le questionnaire destiné aux personnels de ménage comprend une partie spécifique détaillant les tâches professionnelles effectuées. Les questions utilisées sont basées sur des outils internationaux validés qui ont déjà été utilisés dans d'autres enquêtes épidémiologiques (notamment ECRHS).

Les questionnaires utilisés pour l'étude Asthma-E3N sont basés sur ceux de la phase pilote. Les questionnaires non asthmatique et asthmatique de Asthma-E3N sont cependant plus longs (10 pages et 16 pages). Les thématiques concernant la santé respiratoire générale et les allergies ont été détaillées, tandis que deux nouvelles thématiques ont été ajoutées : l'une porte sur les symptômes respiratoires durant le sommeil, l'autre porte sur le domicile et les déplacements des femmes. Le questionnaire asthmatique intègre également les 5 questions de l'*Asthma Control Test* (156).

TABLEAU 4. THEMATIQUES DES QUESTIONNAIRES POUR LA PHASE PILOTE

Thématiques	Nombre de pages	Type de questionnaire (phase pilote)		
		Non asthmatique	Asthmatique	Personnel de ménage
Santé respiratoire (symptômes, dyspnée, BPCO)	2	x	x	x
Crises d'asthme	0,5	x	x	x
État de fond de l'asthme	0,5		x	
Allergies nez et peau	0,5	x	x	x
Effets aigus, facteurs modifiant les crises	0,5		x	
Situations/symptômes	0,5	x	x	x
Médicaments inhalés, oraux, injectables	1,5		x	
Hospitalisations et visites chez le médecin	0,5		x	
<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>	3		x	
Tabac et tabac passif	1	x	x	x
Tâches domestiques (produits de nettoyage)	1	x	x	
Histoire professionnelle	1	x	x	x
Personnel de ménage (tâches spécifiques)	2			x
Satisfaction	0,5	x	x	x

BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive

EGEA

1. Présentation de l'étude

L'étude EGEA (Étude des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, de l'hyperréactivité bronchique et de l'atopie)³ a été initiée afin d'identifier des facteurs génétiques et environnementaux impliqués dans l'asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (405–407). L'étude EGEA est composée d'un groupe de cas asthmatiques, recrutés en milieu hospitalier, de leurs apparentés du premier degré et d'un groupe de témoins issu de la population générale. Les participants ont été recrutés entre 1991 et 1995 (EGEA1) puis ils ont été suivis 10 à 12 ans plus tard (EGEA2) (408). Un deuxième suivi (EGEA3) a été effectué de 2011 à 2013.

Première enquête : EGEA1

Les proposants, enfants et adultes, ont été recrutés entre 1991 et 1995 dans 5 villes françaises (Paris, Grenoble, Lyon, Marseille et Montpellier) par un protocole standardisé. Ils devaient être nés en France, ainsi que leurs deux parents et habiter dans une zone prédéfinie autour des villes sélectionnées. Les cas asthmatiques ont été recrutés à l'aide d'auto-questionnaires courts distribués dans les consultations de pneumologie et d'allergologie de six hôpitaux. Le critère d'inclusion pour l'asthme était de répondre positivement à 4 questions : « avez-vous déjà eu des crises d'essoufflement au repos avec des sifflements dans la poitrine ? », « avez-vous déjà eu des crises d'asthme ? », « ce diagnostic a-t-il été confirmé par un médecin ? », « avez-vous eu des crises d'asthme dans les 12 derniers mois ? ». Les témoins de moins de 16 ans (enfants) ont été recrutés auprès des consultations de chirurgie dans les mêmes hôpitaux. Les témoins de plus de 16 ans (adultes) ont été recrutés au sein des consultations de chirurgie (Paris, Marseille), dans un centre de sécurité sociale (Marseille) ou dans la population générale à partir des listes électorales (Paris, Grenoble, Lyon, Montpellier). Les cas et les témoins ont été appariés selon l'âge, le sexe, la ville et le mois d'enquête. Les apparentés au premier degré des proposants asthmatiques (parents, frères et sœurs pour les cas enfants ; conjoints et enfants pour les cas adultes) étaient également invités à participer à l'étude.

Au total, 388 cas (dont 217 adultes), 1 244 membres de familles des cas (dont 917 adultes) et 415 témoins (dont 309 adultes) ont acceptés de participer à l'étude, soit une population totale de 2 047 sujets pour EGEA1. Ils ont tous été invités à passer des examens complémentaires (spirométrie, prise de sang, tests cutanés) durant lesquels un questionnaire bien plus détaillé leur était administré par un enquêteur formé.

³ <http://www.egeanet.vjf.inserm.fr/>

Deuxième enquête : EGEA2

Dix à douze ans après EGEA1, les 2 002 participants encore en vie ont été invités à participer à une enquête de suivi (EGEA2) avec l'envoi d'un auto-questionnaire court. Par ailleurs, 96 nouveaux sujets, tous des membres de familles des cas, ont également été invités à participer. Au total, 1 921 auto-questionnaires ont été retournés : 1 845 anciens participants (taux de réponse : 92%) et 73 nouveaux participants (76%). Suite à cela, le questionnaire détaillé a été administré à 1 601 sujets (dont 58 nouveaux participants) et, pour presque 90% d'entre eux, la spirométrie et la prise de sang ont eu lieu.

Troisième enquête : EGEA3

Le dernier suivi de la population, réalisé par auto-questionnaire postal, a été conduit entre 2011 et 2013. La totalité des participants EGEA1 et EGEA2 encore en vie ont reçu un questionnaire, soit 1 973 sujets. Suite à deux relances postales et une relance téléphonique, le taux de réponse atteignait 79% avec 1 558 répondants (dont 262 questionnaires courts administrés par téléphone).

2. Les données

Questionnaires

Les questionnaires utilisés dans les 3 enquêtes de l'étude EGEA sont basés sur des outils internationaux standardisés, notamment le questionnaire ECRHS, et suivent les recommandations internationales (ATS et BMRC).

L'auto-questionnaire court utilisé pour le recrutement des sujets à EGEA1 portait sur l'asthme, sur la présence de symptômes respiratoires (échelle de dyspnée, toux, crachats et symptômes nocturnes dans les 12 derniers mois), et comprenait également des questions sur le statut tabagique et la situation familiale.

Lors de l'examen, les participants adultes à EGEA1 (>16 ans) ont répondu à un questionnaire détaillé qui portait sur différentes thématiques : les symptômes respiratoires et allergiques, les antécédents respiratoires et allergiques personnels (dans la petite enfance et durant la vie), les antécédents familiaux, le tabagisme actif et passif, les caractéristiques du domicile, le niveau d'étude et l'histoire professionnelle. Les asthmatiques ont par ailleurs répondu à des questions spécifiques concernant la maladie : âge à la première crise, fréquence des crises, facteurs déclenchant les crises et hospitalisations pour asthme durant la vie. Pour obtenir ces informations chez les enfants (<16 ans), le questionnaire a été administré aux parents.

Le questionnaire long administré durant EGEA2 a été construit sur le même modèle avec quelques thématiques ajoutées ou développées pour répondre à de nouvelles hypothèses de recherche. Des questionnaires sur la qualité de vie ont été inclus : le questionnaire générique SF-36 pour tous les sujets et le questionnaire AQLQ standardisé pour les asthmatiques. Les participants étaient interrogés sur leur histoire

professionnelle, avec un intérêt particulier pour certains métiers (personnel de santé, personnel de laboratoire et personnel de ménage). Les consommations alimentaires, l'évolution des silhouettes au cours de la vie et l'activité physique ont également été recueillies à EGEA2. Une partie du questionnaire portait sur l'environnement domestique recueillant des informations fines sur le contact avec des animaux domestiques ou de la ferme, les caractéristiques du domicile et les tâches domestiques. Les traitements (inhalés ou non) utilisés par les asthmatiques dans les 12 derniers mois ont par ailleurs été recueillis de manière détaillée.

Pour EGEA3, deux auto-questionnaires ont été créés sur le modèle de Asthma-E3N : un questionnaire pour les asthmatiques (20 pages) et un questionnaire pour les non asthmatiques (16 pages). Les auto-questionnaires postaux de EGEA3 incluaient des thématiques supplémentaires : composition corporelle (poids, taille, silhouettes au cours de la vie), activité physique, histoire résidentielle complète depuis 1990 et antécédents (familiaux et personnels) détaillés.

Examens complémentaires

Durant les examens complémentaires à EGEA1 et EGEA2, des explorations fonctionnelles respiratoires ont été effectuées. Une spirométrie était réalisée auprès des participants âgés d'au moins 7 ans permettant le tracé des courbes débit-volume (débit d'air expiré ou inspiré en fonction du volume total pulmonaire) et la mesure du VEMS. Trois à cinq tracés de bonne qualité devaient être effectués, le meilleur d'entre eux étant retenu pour la mesure du VEMS. Le matériel utilisé était le même pour les cas et les témoins dans les 5 centres et répondait aux critères de qualité des recommandations internationales de l'ATS. Un test de provocation à la méthacholine a ensuite été réalisé auprès des sujets ne présentant pas de contre-indication médicales (exclusion des sujets avec des antécédents cardiaques) et avec une fonction ventilatoire normale (exclusion des sujets avec un VEMS <80% de la valeur prédite). Le test permettait le tracé d'une courbe dose-réponse (dose de méthacholine inhalée en fonction de la baisse provoquée du VEMS (en %)) jusqu'à une dose cumulative maximum de 4 mg. L'épreuve d'hyperréactivité bronchique a été réalisée selon le protocole de l'étude européenne sur la santé respiratoire ECRHS.

Des tests cutanés à une batterie de 11 allergènes (12 à EGEA2) incluant des allergènes domestiques (chat, *Dermatophagoïdes pteronyssinus*, *Blatella germanica*), des moisissures (*Cladosporium herbarum*, *Alternaria tenuis*, *Aspergillus*) et des pollens (olivier, bouleau, phléole pariétaire, ambroisie ; et cyprès à EGEA2 seulement) ont été réalisés pour les sujets âgés de plus de 4 ans. Parallèlement, deux tests témoins ont été réalisés chez tous les sujets : un contrôle positif à l'histamine et un contrôle négatif réalisé avec du sérum seul. Une prise de sang a permis d'effectuer le dosage des IgE totales, une numération formule sanguine, et la recherche d'IgE spécifiques.

MIEUX CARACTERISER LA VARIABILITE DE L'EXPRESSION DE L'ASTHME AU LONG COURS

L'objectif de ce chapitre est de présenter de nouveaux outils permettant d'apprécier la variabilité de l'expression de l'asthme au long cours. La première partie vise à définir des profils de réponses d'asthme en se basant sur l'étude de questionnaires successifs sur une période de 13 ans. La seconde partie évalue les propriétés d'un indice transitionnel mesurant le changement perçu dans la santé respiratoire sur 10 ans.

VARIABILITE DE REPONSES SUCCESSIVES SUR L'ASTHME SUR UNE PERIODE DE 13 ANS

Ce travail a donné lieu à la publication d'un article dans la revue PlosOne (409).

1. Contexte et objectifs

Comme évoqué précédemment, la variabilité de l'expression de l'asthme est une caractéristique clé de la maladie mais elle est très difficile à apprécier sur le long terme. Les cohortes de naissance ont permis de fournir des informations importantes quant à l'évolution de l'asthme au long cours, au cours de l'enfance et jusqu'à la vie adulte (119,212). Les siffleurs intermittents forment souvent un profil à part entière, soulignant ainsi la variabilité de l'expression des symptômes. Chez l'adulte ou la personne âgée, ce type de données est rare, les études ciblant la santé respiratoire (comme ECRHS) ne disposant que de deux ou trois suivis à l'âge adulte. Les cohortes généralistes disposent de données répétées, souvent sur le très long terme, mais les informations sur l'asthme y sont généralement limitées et les suivis ne sont pas exploités dans leur totalité.

Les bases de données médico-administratives, telles que les bases de données de remboursements ou de distribution des médicaments, ont d'ores et déjà été utilisées pour étudier l'asthme en l'absence d'informations directes (92,96,105) et pour construire des indicateurs mesurant l'activité de la maladie, son contrôle, ou sa prise en charge thérapeutique (181,190). Couplées à des informations individuelles, les informations objectives et exhaustives contenues dans ces bases pourraient permettre d'améliorer la définition de l'asthme et de ses phénotypes.

Cette analyse se base sur l'hypothèse qu'une étude approfondie et globale de données simples mais répétées sur l'asthme permettrait d'améliorer la caractérisation de la maladie dans les études épidémiologiques et même d'en refléter la variabilité d'expression au cours du temps.

Le premier objectif de cette analyse était de déterminer la validité de construction de différents profils d'asthme, définis à partir de réponses successives au cours du temps. Le second objectif visait à évaluer si l'un

de ces profils d'asthme (basé sur des réponses positives incohérentes) pouvait refléter une partie de l'évolution de l'activité de la maladie au cours du temps. Le dernier objectif évaluait la possibilité de déterminer la persistance de l'asthme au sein de ces profils.

Pour répondre aux objectifs, les réponses sur l'asthme vie issues des 7 questionnaires successifs de l'étude E3N entre 1992 et 2005 ont été analysées et confrontées aux données objectives de remboursements de la MGEN ainsi qu'aux données de l'étude pilote sur la santé respiratoire. Au moment de cette analyse, les données de l'étude Asthma-E3N (cas/témoins nichée dans la cohorte) étaient encore en cours de recueil.

2. Matériels et méthodes

Profils de réponses dans E3N

Les 7 questionnaires envoyés entre 1992 et 2005 dans le cadre de l'étude E3N incluaient une simple question sur l'asthme « avez-vous déjà eu des crises d'asthme ? ». Trois profils de réponses ont été créés en observant les séquences de réponses positives (Tableau 5). Le profil *non asthmatique* regroupait les femmes de l'étude n'ayant jamais répondu « oui ». Le profil asthmatique *réponses incohérentes* incluait les femmes ayant répondu une première fois « oui » mais suivi par « non » dans un des questionnaires ultérieurs. Le profil asthmatique *réponses cohérentes* regroupait les femmes avec un schéma cohérent de réponses positives (un premier « oui » jamais suivi par « non »).

TABLEAU 5. PROFILS DE REponses DEFINIS DANS LA COHORTE E3N GRACE AUX 7 QUESTIONNAIRES GENERAUX ENVOYES DE 1992 A 2005

« Avez-vous déjà eu des crises d'asthme ? »							Profils de réponses
1992 (Q2)	1993 (Q3)	1994 (Q4)	1997 (Q5)	2000 (Q6)	2002 (Q7)	2005 (Q8)	
							Non asthmatique
							Asthmatique, Réponses cohérentes
							Asthmatique, Réponses incohérentes

En violet : une réponse positive. Q : questionnaire.

Population

La population d'analyse se composait des 70 428 femmes répondantes au questionnaire de 2005 et toujours vivantes en 2009.

Données

Outre les 7 questionnaires généraux de l'étude E3N utilisés pour définir les profils de réponses, les données de remboursements issues de la MGEN ont été considérées comme mesure objective de référence, en l'absence d'autres mesures objectives. Les questions subsidiaires de l'asthme disponibles dans Q7 et Q8 (2002 et 2005) ont également été utilisées, ainsi que le questionnaire de l'étude pilote (sous-échantillon de la population, 2009).

Des définitions standardisées de l'asthme, précédemment validées et classiquement utilisées en épidémiologie, ont été recueillies à 3 temps différents (2002, 2005, 2009) : asthme diagnostiqué par un médecin (définition de l'ATS), et crise d'essoufflement au repos avec des sifflements dans la poitrine ou crise d'asthme (définition du BMRC) (53,54). Le score de symptômes de l'asthme proposé par Pekkanen et coll. a été calculé (disponible en 2009) (72,78). Pour chaque année calendaire entre 2004 et 2009, le nombre de remboursements de médicaments pour l'asthme, corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs inhalés, ont été calculés, ainsi que le nombre de remboursements d'anticholinergiques (médicaments spécifiques pour la BPCO). Au moins 4 boîtes de corticoïdes inhalés remboursées sur une période de 12 mois était considéré comme un traitement de fond régulier pour l'asthme (16).

Stratégie d'analyse

Dans un premier temps, la validité des 3 profils de réponses (1992-2005) a été évaluée en utilisant les données sur l'asthme disponibles dans les questionnaires de 2002 et 2005, les données de l'étude pilote (2009) et les données de remboursements de médicaments. La concordance entre les profils de réponses asthmatiques et les définitions standardisées de l'asthme a été mesurée à l'aide du coefficient de concordance κ , interprété selon les recommandations de Landis (410). Différents κ ont été calculés en fonction du nombre total de réponses positives rapportées entre 1992 et 2005 par les femmes des 2 profils asthmatiques (1, 2 ou ≥ 3 réponses positives).

Le profil *réponses incohérentes* a ensuite été étudié en détail afin de tester l'hypothèse qu'une telle succession de réponses (incohérentes) pouvait refléter la variabilité de l'expression de l'asthme tant sur le court terme (activité récente, crise d'asthme dans les 12 derniers mois) que sur le long terme (âge de début d'asthme, étude de l'asthme de l'enfance en rémission). L'activité récente de la maladie (crise d'asthme dans les 12 derniers mois) rapportée dans le questionnaire de 2005 et les remboursements de médicaments sur la même période (12 mois avant le questionnaire) ont été comparés. Enfin, les remboursements de médicaments

antiasthmatiques ont été analysés en fonction du nombre total de réponses positives rapportées entre 1992 et 2005 par les femmes du profil asthmatique *réponses incohérentes* (maximum 6 réponses positives). Pour cette analyse, les remboursements ont été observés sur la période 2006-2009.

Les analyses statistiques ont utilisé les tests du χ^2 , test de Student, l'analyse de variance et la régression logistique afin d'évaluer les associations entre les variables qualitatives et quantitatives. L'interprétation des résultats prenait en compte à la fois la signification statistique et la notion de différence cliniquement pertinente car, dans cette grande population, de nombreuses associations étaient significatives avec un $p < 0,05$ ou $< 0,001$. Toutes les analyses ont été conduites avec le logiciel SAS version 9.2 (SAS Institute, Inc, Cary, North Carolina).

TABLEAU 6. DESCRIPTION DE LA POPULATION EN FONCTION DES 3 PROFILS DE REPONSES

Profils de réponses sur l'asthme 1992-2005	Non asthmatique	Asthmatique, réponses incohérentes	Asthmatique, réponses cohérentes
N	64 061	3 514	2 853
Age en 2005 (ans), m (ec)	64,5 (6,4)	64,4 (6,4)	64,3 (6,3)
<i>[minimum-maximum]</i>	<i>[54,6-82,4]</i>	<i>[55,1-82,0]</i>	<i>[55,0-80,9]</i>
IMC en 2005 (kg/m ²), m (ec)	23,9 (3,8)	24,5 (4,2)	24,8 (4,4)
<i>[minimum-maximum]</i>	<i>[12,8-67,8]</i>	<i>[12,3-55,5]</i>	<i>[15,6-60,2]</i>
Non-fumeuses, n (%)	38 286 (61,1)	1 993 (58,1)	1 581 (56,9)
Ex-fumeuses	20 375 (32,5)	1 239 (36,1)	1 019 (26,7)
Fumeuses actuelles	3 951 (6,3)	196 (5,7)	179 (6,4)
≤CAP, n (%)	7 463 (12,1)	378 (11,2)	354 (13,0)
Bac à bac+2	31 542 (51,3)	1 694 (50,0)	1 289 (47,3)
Bac+3 à bac+4	11 451 (18,6)	657 (19,4)	509 (18,7)
≥Bac+5	10 970 (17,9)	661 (19,5)	574 (21,1)
Donnée manquante sur l'asthme en 2005, n (%)	20 998 (32,8)	560 (15,9)	372 (13,0)
Nombre de réponses positives entre 1992 et 2005, n (%)			
1	0	827 (23,5)	1 156 (40,5)
2	0	464 (13,2)	757 (26,5)
≥3	0	2 223 (63,3)	940 (33,0)

m : moyenne ; ec : écart-type ; CAP : certificat d'aptitude professionnelle. Pour la définition des profils, voir méthodes.

3. Résultats

Description de la population

Parmi les 70 428 femmes de la population d'étude, 64 061 femmes (91%) étaient classées dans le profil *non asthmatique*, 3 514 femmes (5%) étaient asthmatiques avec des *réponses incohérentes* et 2 853 (4%) étaient asthmatiques avec des *réponses cohérentes* (Tableau 6). L'âge moyen en 2005 (64 ans \pm 6 ans) était similaire dans les 3 profils. Le profil asthmatique avec des *réponses cohérentes* comptait significativement plus de femmes avec un niveau d'études \geq bac+5 et avait un IMC moyen significativement plus élevé, en comparaison du profil *non asthmatique* et du profil asthmatique *réponses incohérentes*, bien que les différences soient faibles. Les deux profils asthmatiques incluaient plus d'ex-fumeuses (environ 35%) que le profil *non asthmatique* (32%, $p < 0,01$). Les données manquantes pour la question sur l'asthme en 2005 étaient plus nombreuses dans le profil *non asthmatique*, où 33% n'avaient pas répondu, comparé à seulement 16% et 13% dans les deux profils asthmatiques.

TABLEAU 7. CARACTERISTIQUES DE L'ASTHME DECLAREES PAR LES FEMMES DES DEUX PROFILS ASTHMATIQUES DANS LES QUESTIONNAIRES GENERAUX DE E3N EN 2002 ET 2005

Profils de réponses sur l'asthme 1992-2005	Asthmatique, réponses incohérentes	Asthmatique, réponses cohérentes
Questionnaire 8, 2005, N	3 514	2 853
Asthme vie	2 295 (77,7)	2 481† (100,0)*
Asthme diagnostiqué par un médecin	2 075 (74,1)	2 135 (94,6)*
Chez les femmes avec une réponse positive :		
Age à la première crise \geq 16 ans	1 310 (57,1)	1 512 (60,9)*
Crise d'asthme dans les 12 derniers mois	417 (18,2)	766 (30,9)*
Questionnaire 7, 2002, N	3 412	2 720
Asthme vie	2 456 (79,1)	1 894 (78,6)
Asthme vie ou crise d'essoufflement au repos avec des sifflements dans la poitrine	2 631 (83,9)	2 065 (83,6)
Asthme diagnostiqué par un médecin	2 263 (74,8)	1 727 (73,6)
Chez les femmes avec une réponse positive :		
Age à la première crise \geq 16 ans	1 444 (58,8)	1 214 (64,1)*
Crise d'asthme dans les 12 derniers mois	440 (17,9)	673 (35,5)*
Médicaments pour asthme durant la vie	2 170 (88,4)	1 644 (86,8)*

Les résultats sont exprimés en n (%). * $p < 0,05$. † 2 481 femmes avec une réponse positive pour l'asthme vie, dont 841 femmes (33,9%) pour lesquelles il s'agit de la première réponse positive depuis 1992.

Validité des trois profils de réponses

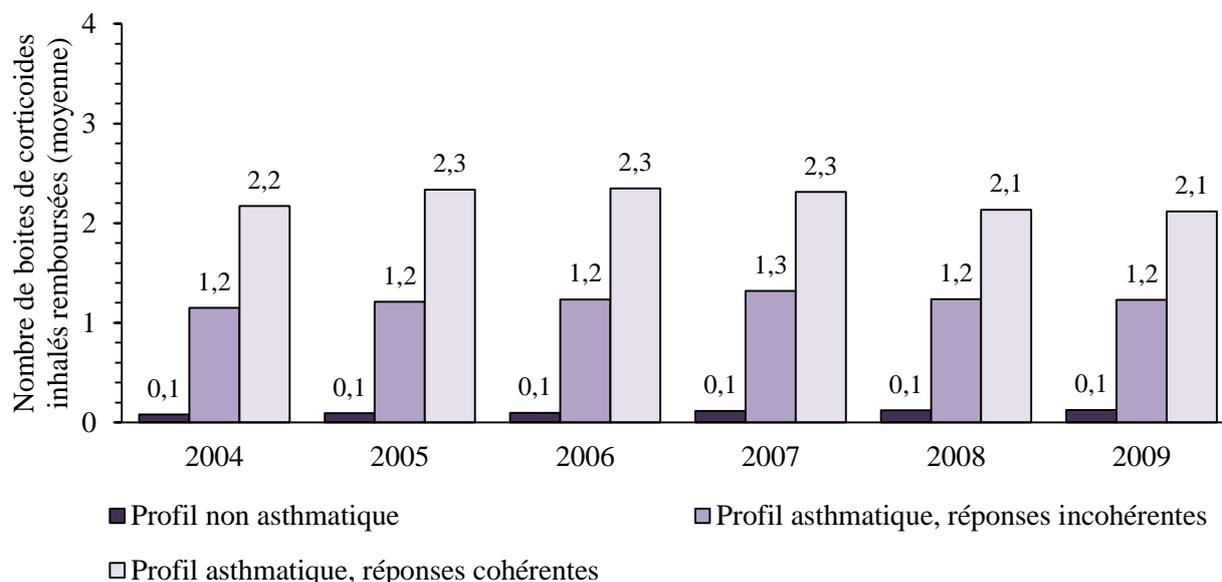
Dans le questionnaire 7 (en 2002) de l'étude E3N, une crise d'asthme ou une crise d'essoufflement au repos avec des sifflements dans la poitrine était déclarée par 84% des femmes asthmatiques dans le profil des *réponses cohérentes* et dans le profil des *réponses incohérentes* (Tableau 7). Le diagnostic de l'asthme par un médecin était rapporté par une grande majorité des femmes (74% et 75%, respectivement). Dans le questionnaire 8 (en 2005), la proportion de diagnostic déclaré était similaire dans le profil des *réponses incohérentes* avec 74% ; mais elle était bien supérieure chez les femmes avec des *réponses cohérentes* (94%, $p < 0,001$), résultat certainement lié à la forte proportion de femmes ayant répondu positivement pour la première fois lors du questionnaire 8 (35%).

TABLEAU 8. CARACTERISTIQUES DE L'ASTHME DECLAREES PAR LES FEMMES DANS LE QUESTIONNAIRE SPECIFIQUE SUR LA SANTE RESPIRATOIRE DE 2009

Profils de réponses sur l'asthme 1992-2005	Non asthmatique	Asthmatique, réponses incohérentes	Asthmatique, réponses cohérentes
Questionnaire sur la santé respiratoire, 2009, N	242	238	233
Asthme vie	3 (1,3)	185 (81,5)	172 (77,1)
Asthme diagnostiqué par un médecin	2 (0,8)	168 (76,0)	158 (71,7)
Asthme vie ou crise d'essoufflement au repos avec des sifflements dans la poitrine	6 (2,5)	189 (82,9)	174 (78,7)
Chez les femmes avec une réponse positive :			
Age à la première crise ≥ 16 ans	3 (100,0)	118 (63,8)	121 (70,3)*
Crise d'asthme dans les 12 derniers mois	2 (0,8)	38 (20,5)	49 (28,5)*
Médicaments pour asthme (vie)		162 (87,6)	151 (87,8)
Hospitalisations pour asthme (vie)		19 (10,3)	18 (10,5)
Visites aux urgences pour asthme (vie)		17 (9,2)	20 (11,6)
Score de symptômes d'asthme (12 derniers mois) :			
0	146 (67,6)	83 (41,7)	63 (33,5)
1	52 (24,1)	55 (27,6)	59 (31,4)
2	11 (5,1)	28 (14,1)	20 (10,6)
3	3 (1,4)	13 (6,5)	24 (12,8)
4	1 (0,5)	14 (7,0)	13 (6,9)
5	3 (1,4)	6 (3,0)	9 (4,8)

Les résultats sont exprimés en n (%). * $p < 0,05$ comparant les deux profils asthmatiques.

**FIGURE 4. REMBOURSEMENTS MOYENS ANNUELS DE CORTICOÏDES INHALES POUR LA PERIODE 2004-2009
DANS LES 3 PROFILS DE REPONSES**



Profil non asthmatique, n=64 061 ; Profil asthmatique avec des réponses incohérentes, n=3 514 ; Profil asthmatique avec des réponses cohérentes, n=2 853. Les chiffres au-dessus des barres correspondent à la moyenne des remboursements.

Dans le questionnaire spécifique sur la santé respiratoire disponible en 2009 pour un sous-échantillon, presque toutes les femmes du profil *non asthmatique* répondaient négativement à la question sur l'asthme vie (98,7%, soit 1,3% d'asthme incident entre 2005 et 2009) et les deux tiers (67,6%) ne déclaraient aucun symptôme typique de l'asthme dans les 12 derniers mois (Tableau 8). Parmi les 242 femmes du profil *non asthmatique*, 29% rapportaient un essoufflement après un effort intense, alors que les autres symptômes concernaient moins de 8% du profil.

Dans les deux profils asthmatiques, la majorité des femmes déclaraient un asthme vie, un diagnostic du médecin ou une crise d'essoufflement au repos avec des sifflements dans la poitrine, et les proportions étaient similaires pour les deux profils, entre 72% et 82% (Tableau 8). Le profil asthmatique avec des *réponses incohérentes* avait des caractéristiques similaires au profil des *réponses cohérentes* en termes de la prise de médicaments pour asthme (88% dans les deux groupes), des hospitalisations pour asthme durant la vie (10% dans les deux groupes), des visites aux urgences pour asthme durant la vie (9% vs 12%, respectivement) et du score de symptômes dans les 12 derniers mois (≥ 2 symptômes : 31% vs 35%, respectivement).

Les remboursements de boîtes de corticoïdes inhalés étaient stables tout au long de la période 2004-2009 (Figure 4). Le nombre moyen de boîtes de corticoïdes inhalés remboursées aux femmes du profil *non asthmatique* était proche de 0 chaque année. Les femmes du profil asthmatique avec des *réponses incohérentes* avaient deux fois moins de remboursements que les femmes du profil asthmatique avec des *réponses cohérentes*, mais tout de même bien supérieurs aux remboursements du profil *non asthmatique*. Les

remboursements de bronchodilatateurs suivaient le même schéma, et les remboursements d'anticholinergiques étaient proches de 0 dans les 3 profils (Annexe 1).

La concordance κ entre les profils de réponses et les définitions de l'asthme standardisées (la déclaration du diagnostic, et la déclaration d'une crise d'essoufflement au repos avec des sifflements dans la poitrine ou d'une crise d'asthme) et l'asthme de l'adulte (âge à la première crise ≥ 16 ans) pouvait être considérée comme substantielle, de 0,72 à 0,77 pour le profil *réponses cohérentes* et de 0,75 à 0,80 pour le profil *réponses incohérentes* (Tableau 9). La concordance augmentait avec l'augmentation du nombre total de réponses positives à la question sur l'asthme de 1992 à 2005. Dans le profil *réponses cohérentes*, le

TABLEAU 9. CONCORDANCE ENTRE LES PROFILS DE REPONSES SUR L'ASTHME (1992-2005) ET DES DEFINITIONS STANDARDISEES DE L'ASTHME (DISPONIBLES EN 2009)

Profils de réponses sur l'asthme 1992-2005	Asthmatique, réponses incohérentes	Asthmatique, réponses cohérentes
Questionnaire sur la santé respiratoire, 2009, n	238	233
Asthme vie ou crise d'essoufflement au repos avec des sifflements dans la poitrine, κ [IC 95%]		
Toutes les femmes	0,80 [0,75-0,86]	0,77 [0,71-0,82]
1 réponse positive sur l'asthme entre 1992 et 2005	0,41 [0,24-0,58]	0,68 [0,58-0,77]
2 réponses positives sur l'asthme entre 1992 et 2005	0,70 [0,54-0,85]	0,80 [0,72-0,89]
≥ 3 réponses positives sur l'asthme entre 1992 et 2005	0,93 [0,89-0,97]	0,91 [0,86-0,96]
Asthme diagnostiqué par un médecin, κ [IC 95%]		
Toutes les femmes	0,76 [0,70-0,82]	0,72 [0,65-0,78]
1 réponse positive sur l'asthme entre 1992 et 2005	0,31 [0,14-0,48]	0,62 [0,52-0,73]
2 réponses positives sur l'asthme entre 1992 et 2005	0,70 [0,53-0,86]	0,79 [0,71-0,88]
≥ 3 réponses positives sur l'asthme entre 1992 et 2005	0,91 [0,86-0,95]	0,92 [0,86-0,97]
Asthme de l'adulte (âge à la première crise ≥ 16 ans), κ [IC 95%]		
Toutes les femmes	0,75 [0,69-0,82]	0,72 [0,65-0,79]
1 réponse positive sur l'asthme entre 1992 et 2005	0,33 [0,16-0,50]	0,62 [0,51-0,73]
2 réponses positives sur l'asthme entre 1992 et 2005	0,62 [0,41-0,84]	0,73 [0,62-0,85]
≥ 3 réponses positives sur l'asthme entre 1992 et 2005	0,92 [0,88-0,97]	0,92 [0,87-0,98]

Profil asthmatique *réponses incohérentes* : 17% (n=40), 11% (n=26) et 72% (n=172) avec, respectivement, 1, 2 et ≥ 3 réponses positives sur l'asthme entre 1992 et 2005. Profil asthmatique *réponses cohérentes* : 38% (n=87), 31% (n=73) et 31% (n=73) ont respectivement 1, 2 et ≥ 3 réponses positives sur l'asthme entre 1992 et 2005. Le profil *non asthmatique* est utilisé comme référence négative. IC 95% : intervalle de confiance à 95%. Coefficient κ de Cohen.

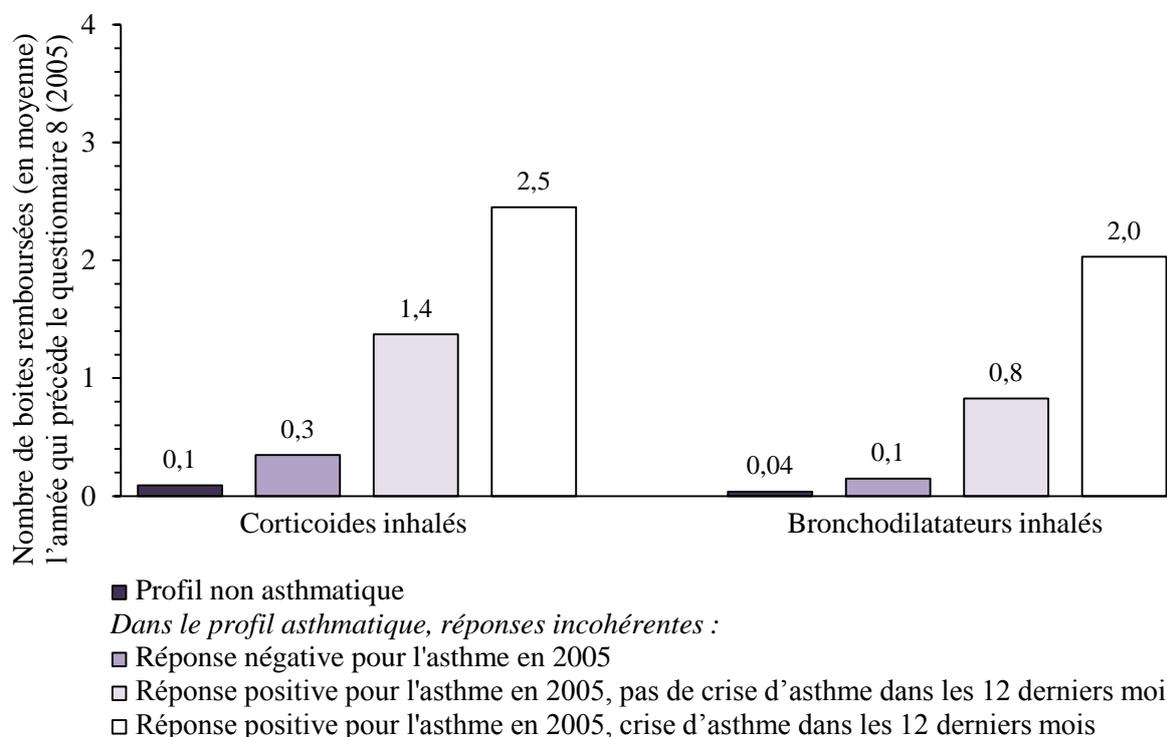
coefficient κ passait de 0,62 pour une unique réponse positive parmi 7 questionnaires à 0,92 pour plus de 3 réponses positives (selon la référence diagnostic du médecin). Dans le profil asthmatique avec des *réponses incohérentes*, l'augmentation était plus importante : chaque réponse positive supplémentaire entraînait une augmentation d'au moins 0,20 dans le coefficient κ (Tableau 9). Dans les deux profils, au moins 3 réponses positives assuraient une concordance quasi parfaite ($\geq 0,91$).

Variabilité de l'expression de l'asthme (profil asthmatique avec des réponses incohérentes)

En comparaison du profil asthmatique avec des *réponses cohérentes*, les femmes du profil *réponses incohérentes* rapportaient significativement plus souvent une première crise d'asthme avant 16 ans (odds ratio [IC 95%] = 1,47 [1,28-1,69] et 1,74 [1,51-1,99] en 2002 et 2005, respectivement) et moins souvent une crise d'asthme dans les 12 derniers mois (0,41 [0,36-0,48] et 0,32 [0,28-0,37] en 2002 et 2005, respectivement).

Parmi les 2 295 femmes asthmatiques du profil *réponses incohérentes* avec une réponse positive pour l'asthme vie dans le questionnaire 8 (2005), les remboursements moyens sur l'année qui précède étaient 1,78 fois supérieurs pour les corticoïdes inhalés et 2,44 fois supérieurs pour les bronchodilatateurs inhalés chez les

FIGURE 5. REMBOURSEMENTS DE MEDICAMENTS POUR ASTHME DANS LE PROFIL ASTHMATIQUE AVEC DES REPONSES INCOHERENTES SELON REPOSE SUR L'ASTHME VIE ET DANS LES 12 DERNIERS MOIS EN 2005

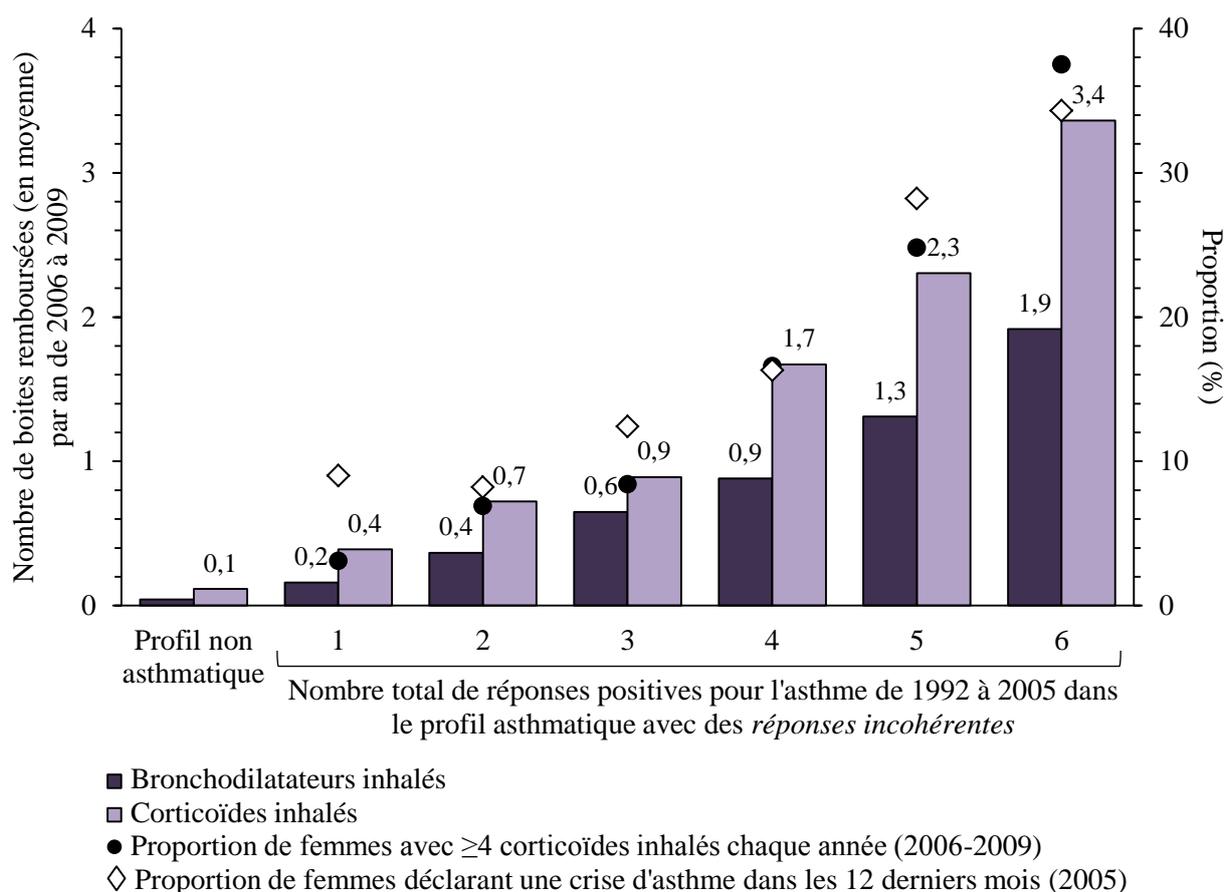


Profil *non asthmatique*, n=64 061, présenté ici en tant que référence descriptive. Profil asthmatique avec des *réponses incohérentes*, 659 femmes avec une réponse négative pour l'asthme en 2005, 1 746 femmes avec une réponse positive mais pas de crise d'asthme dans les 12 derniers mois, et 417 femmes avec une réponse positive et une crise d'asthme dans les 12 derniers mois. N=132 femmes exclues car donnée manquante pour les crises dans les 12 derniers mois.

femmes ayant déclaré une crise d’asthme dans les 12 derniers mois, par rapport à celles sans crise dans les 12 derniers mois (Figure 5). Les femmes n’ayant pas confirmé l’asthme dans ce questionnaire avaient des remboursements bien inférieurs à ceux des femmes avec une réponse positive, mais néanmoins près de 4 fois supérieurs (3,89 et 3,75 fois pour les corticoïdes inhalés et les bronchodilatateurs inhalés, respectivement) au niveau des remboursements dans le profil *non asthmatique* (utilisé ici comme simple référence descriptive). Les moyennes du nombre de boîtes remboursées de bronchodilatateurs étaient par ailleurs similaires dans les deux profils asthmatiques pour les femmes déclarant une crise d’asthme dans les 12 derniers mois (moyennes (\pm écart-type) : 2,0 (\pm 3,7) et 2,4 (\pm 3,9) dans les profils *réponses incohérentes* et *réponses cohérentes*, respectivement, $p=0,14$).

La Figure 6 montre l’augmentation régulière des remboursements moyens annuels de médicaments pour asthme en fonction de l’augmentation du nombre total de réponses positives entre 1992 et 2005 pour le profil asthmatique avec des *réponses incohérentes* (de 1 à 6 réponses positives). La moyenne annuelle des

FIGURE 6. REMBOURSEMENTS DE MEDICAMENTS ET CRISE D’ASTHME DANS LES 12 DERNIERS MOIS EN LIEN AVEC LE NOMBRE TOTAL DE REPNSES POSITIVES DANS LE PROFIL ASTHMATIQUE REPONSES INCOHERENTES



Profil *non asthmatique*, $n=64\ 061$, présenté ici en tant que référence descriptive. Profil asthmatique avec des *réponses incohérentes* : 827, 464, 950, 554, 415 et 304 femmes avec 1, 2, 3, 4, 5 et 6 réponses positives pour l’asthme vie de 1992 à 2005, respectivement. La période 2006-2009 a été sélectionnée pour les remboursements afin d’éviter de chevaucher le questionnaire 8 (2005). Les chiffres sur les barres correspondent aux moyennes de remboursements, l’absence de chiffres signifie que la moyenne était $<0,01$.

boîtes de corticoïdes inhalés remboursées pour les années 2006-2009 était de 0,4 ($\pm 1,4$) pour une unique réponse positive et 3,4 ($\pm 4,0$) pour 6 réponses positives (p de tendance $< 0,001$). Pour les bronchodilatateurs, l'évolution allait de 0,2 à 1,9 remboursements annuels moyens (p de tendance $< 0,001$). La proportion de femmes avec une utilisation régulière de corticoïdes inhalés augmentait également avec le nombre de réponses positives, de 3% à 38% (Figure 6). Le nombre de femmes déclarant une crise dans les 12 derniers mois, tant en 2002 qu'en 2005, augmentait également avec le nombre de réponses positives (de 8% à 38% et de 8% à 34%, respectivement).

En raison de la concomitance potentielle de l'asthme et de la BPCO chez ces femmes âgées, une analyse de sensibilité a été conduite chez les non fumeuses (38 286 femmes dans le profil *non asthmatique*, 1 993 femmes dans le profil asthmatique avec des *réponses incohérentes* et 1581 femmes dans le profil asthmatique avec des *réponses cohérentes*). Des résultats similaires étaient obtenus. De plus, le nombre moyen de boîtes d'anticholinergiques remboursées dans les 3 profils était proche de 0 tous les ans (Annexe 1).

4. Discussion

Dans cette grande population, trois profils d'asthme ont été définis grâce à 7 réponses successives à une unique question sur l'asthme « avez-vous déjà eu des crises d'asthme ? » sur une période de 13 ans. La validité de construction de ces profils, non asthmatique et asthmatiques, a été montrée en utilisant des données de questionnaires et des données de remboursements issus d'une base de données médico-administrative. Au moins 3 réponses positives répétées entre 1992 et 2005 assuraient une concordance presque parfaite avec des définitions de l'asthme standardisées précédemment validées, obtenues dans un questionnaire spécifique sur la santé respiratoire. Les deux profils asthmatiques, avec des *réponses incohérentes* et des *réponses cohérentes*, présentaient des caractéristiques différentes en ce qui concerne l'âge à la première crise d'asthme et l'activité de l'asthme dans les 12 derniers mois. Les résultats suggèrent que les femmes avec un asthme moins sévère, moins actif et plus variable auraient tendance à répondre de manière incohérente au cours du temps. Le profil formé des réponses incohérentes capturerait ainsi un aspect de la variabilité de l'expression de l'asthme. L'accumulation de réponses positives était par ailleurs associée à la persistance de l'asthme.

En raison de la difficulté à définir l'asthme dans les études épidémiologiques, et en l'absence de spirométrie dans la population E3N, des définitions standardisées précédemment validées et des données de remboursements ont été utilisées comme références pour évaluer la validité de construction des 3 profils de réponses. La validité et la fiabilité de ces définitions ont été montrées ainsi que la faisabilité d'utilisation des bases de données médico-administratives pour définir l'asthme ou pour valider certains outils (53,92,96). Les 3 profils de réponses correspondaient à 3 schémas de remboursements bien distincts et stables sur les 6 années considérées (2004-2009), ce qui montre une bonne cohérence des données au cours du temps.

Les résultats montrent que la définition de l'asthme est renforcée par l'utilisation de questionnaires répétés au cours du temps. Indépendamment de l'ordre et de la cohérence, un profil asthmatique avec au

moins 3 réponses positives permettaient d'obtenir une très forte concordance avec des définitions de l'asthme validées, classiquement utilisées en épidémiologie, ce qui pourrait permettre de mieux caractériser l'asthme dans de grandes études généralistes possédant ce type de données (simples mais répétées).

Les deux profils asthmatiques (*réponses incohérentes* et *réponses cohérentes*) présentaient des caractéristiques cliniquement comparables quant au diagnostic par un médecin, à l'utilisation de médicaments pour asthme durant la vie, et la déclaration d'une crise d'essoufflement au repos avec des sifflements dans la poitrine. Dans ECRHS, en comparant les réponses à la question « avez-vous déjà eu de l'asthme ? », Pattaro et coll. ont montré sur les sujets avec des réponses incohérentes entre les deux enquêtes (10 ans d'écart) déclaraient moins de symptômes, utilisaient moins de médicaments pour asthme, et présentaient une moindre hyperréactivité bronchique et une moindre sensibilité allergique, que les sujets avec des réponses positives cohérentes (83). L'analyse présentée ici possède un suivi moins long (entre 2005 et 2009), ce qui pourrait expliquer les différences avec les résultats de Pattaro et coll. Aucune mesure objective n'est disponible dans E3N (fonction ventilatoire, hyperréactivité bronchique, ou sensibilisation allergique) ce qui limite la comparaison des résultats. Dans l'analyse de Pattaro et coll, les sujets avec des réponses incohérentes présentaient des caractéristiques intermédiaires entre les sujets non asthmatiques et les sujets avec des réponses cohérentes, schéma retrouvé dans la présente analyse avec les remboursements de médicaments et le score de symptômes.

L'utilisation de multiples questionnaires chez les adultes paraît très pertinente, car le profil des réponses positives *incohérentes* semble regrouper des femmes avec un asthme d'expression variable sur le moyen terme. Les réponses, positives ou négatives, à la question sur l'asthme vie étaient associées aux remboursements de médicaments, corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs inhalés, pendant l'année qui précédait le questionnaire, suggérant que la réponse est liée à l'évolution récente de la maladie. Une partie de l'incohérence des réponses trouvée dans ce profil s'expliquerait donc par un asthme d'activité variable, présentant des périodes symptomatiques entrecoupées de périodes de rémission. Torén et coll. ont montré que la confirmation de l'asthme dans deux enquêtes était fortement associée à la sévérité de la maladie (avec un odds ratio à 6), estimée par la quantité de traitement nécessaire pour atteindre le contrôle (82). Un asthme peu sévère d'activité variable pourrait expliquer les remboursements de médicaments moins fréquents observés dans le profil *réponses incohérentes* – des remboursements irréguliers liés à des symptômes intermittents – en comparaison du profil *réponses cohérentes*.

D'autre part, l'incohérence des réponses pourrait être liée à une rémission de l'asthme associée à un biais de mémoire, étant donné la plus forte déclaration d'asthme ayant débuté dans l'enfance dans le profil asthmatique avec des *réponses incohérentes*. Bien que certaines études avec des suivis depuis l'enfance aient mis en évidence la problématique des biais de mémoire dans l'asthme (411), l'information de l'âge à la première crise d'asthme ou l'âge de début d'asthme est considérée comme raisonnablement exacte (82,83). Dans l'étude E3N, les données sur l'âge à la première crise recueillies dans les questionnaires 7 (2002) et 8 (2005) montraient une bonne concordance (<16 ans vs ≥16 ans, κ [IC95%] = 0,92 [0,91-0,94]), et 93% des femmes confirmaient l'âge de début précédemment déclaré dans le questionnaire sur la santé respiratoire

(2009). Une analyse menée dans la population E3N a par ailleurs confirmé le rôle protecteur d'un environnement fermier durant l'enfance pour l'apparition de l'asthme, étayant la validité de l'information sur l'âge de début (272).

Les résultats de la présente analyse permettent d'estimer que 55% des femmes asthmatiques de la cohorte E3N avaient un asthme d'expression variable à moyen terme sur la période 1992-2005. Prendre en compte une période de temps plus large et/ou des questionnaires supplémentaires augmenterait mécaniquement la prévalence du profil d'asthme avec une expression variable, en augmentant la probabilité d'*incohérence* au cours du temps. Près d'un tiers des femmes du profil *réponses cohérentes* de 1992 à 2005 seraient classées *réponses incohérentes* en considérant le questionnaire (pilote) de 2009. En Ontario, Gershon et coll. ont décrit des périodes d'inactivité de l'asthme de plus de 2 ans chez 75% des sujets avec un asthme actif sur une période de 15 ans, grâce à une base de données médico-administrative (113). Menckeberg et coll. ont également estimé que 75% des sujets traités par corticoïdes inhalés connaissaient des périodes d'inactivité sur une période totale de 10 ans (213). Différentes méthodologies et populations peuvent expliquer les différences de résultats. Les biais de mesures pourraient expliquer la plus faible prévalence observée avec l'utilisation de questionnaires, en comparaison des analyses basées sur des données médico-administratives.

Bien que les cohortes de naissance aient d'ores et déjà mis en évidence un schéma de symptômes variables à moyen terme associé à une trajectoire favorable de l'asthme et de la santé respiratoire au cours du temps (208,211,212), ces résultats chez l'enfant ne peuvent s'appliquer directement à l'asthme de l'adulte étant donné leur différence phénotypique, clinique, biologique et génétique (131). Ainsi, les résultats de la présente analyse étendent à une population d'adultes les résultats des cohortes de naissance, en identifiant un phénotype d'asthme d'expression variable à moyen terme associé à une trajectoire favorable au long cours (moins de crises, moins de médicaments). Les profils de réponses définis dans E3N sont basés sur la répétition d'une information « asthme vie », différant ainsi des cohortes de naissance qui utilisent généralement « les 12 derniers mois ». Dans le contexte de l'étude de la variabilité de l'expression de l'asthme chez l'adulte, utiliser l'asthme vie présente l'avantage de capturer tout le spectre de la variabilité, de la plus récente à la plus ancienne. Considérer de multiples questionnaires permet d'améliorer la caractérisation de l'asthme, même dans le cas de *réponses incohérentes*, et de pallier à la limitation principale de l'asthme vie *i.e.* les erreurs de classification.

La répétition de réponses positives au cours du temps, indépendamment de leur ordre, serait un marqueur de la persistance de l'asthme. Le nombre de femmes avec un traitement de fond régulier chaque année (≥ 4 corticoïdes inhalés) était 10 fois supérieur en considérant 6 réponses positives, par rapport à une réponse positive isolée. Malgré cette augmentation dans les remboursements de corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs inhalés, le nombre de réponses positives était également lié à une augmentation de la déclaration des crises d'asthme dans les 12 derniers mois, suggérant un asthme difficile à contrôler. Des remboursements plus fréquents témoignent d'un suivi médical régulier, car les médicaments destinés à l'asthme nécessitent une prescription, soutenant l'hypothèse d'un asthme difficile à contrôler nécessitant des visites répétées chez le médecin.

Dans cette population âgée, la déclaration de l'asthme vie utilisée pour définir les 2 profils asthmatiques pourrait inclure des cas de BPCO. Le diagnostic différentiel entre asthme et BPCO ne peut pas être confirmé en l'absence de mesure de la fonction ventilatoire dans l'étude E3N. Cependant, il est peu probable que la population compte de nombreux cas de BPCO : la majorité des femmes n'a jamais fumé et les remboursements d'anticholinergiques étaient proches de 0 chaque année. De plus, une restriction des analyses aux non fumeuses montrait des résultats similaires. Une autre limitation concerne la généralisation des résultats, en particulier dans des populations incluant des hommes, des sujets moins âgés et avec un accès restreint ou difficile aux soins. La population de l'enquête E3N est représentative de toute la population affiliée au même organisme de santé (MGEN), mais correspond néanmoins à une population plus concernée par les questions de santé que la population générale.

En conclusion, mieux comprendre la variabilité de l'expression de l'asthme est une question scientifique pertinente, tant au niveau épidémiologique que clinique. Les résultats montrent que la variabilité de l'expression de l'asthme, pour laquelle il n'existe pas de définitions standardisées, peut être en partie caractérisée *via* l'utilisation de réponses successives, même si elles sont issues d'une question simple comme l'asthme vie. Les bases de données médico-administratives offrent de nouvelles perspectives pour l'étude de la variabilité de l'expression de l'asthme au cours du temps. D'autres analyses sont nécessaires dans différentes populations pour mieux comprendre les caractéristiques phénotypiques et les déterminants, environnementaux ou génétiques, de la variabilité de l'expression de l'asthme, afin d'améliorer les connaissances et la prise en charge.

PERCEPTION DU CHANGEMENT DANS LA SANTE RESPIRATOIRE SUR UNE PERIODE DE 10 ANS

Ce travail a donné lieu à la publication d'un article dans la revue Respiratory Medicine (412).

1. Contexte et objectifs

Comme évoqué dans l'état de la question, l'évolution ou la progression de l'asthme chez l'adulte se mesure classiquement en comparant un même phénotype évalué à deux reprises. Avec seulement deux évaluations à quelques années d'intervalle (voire 10 ans), cette approche pourrait ne pas être suffisante pour décrire la trajectoire globale de l'asthme sur cette période (9,10,145).

L'évaluation rétrospective par les patients eux-mêmes d'un changement (direction, amplitude) est une approche possible pour mesurer l'évolution de l'état de santé d'un point de vue global (typiquement : détérioration, amélioration, ou pas de changement perçue). Ces indices transitionnels, capables de concilier plusieurs dimensions liées à la santé, apportent des informations complémentaires aux données objectives cliniques (413,414). Ils ont été largement utilisés afin d'établir les différences minimales cliniquement importantes pour certains indicateurs de santé (par exemple les questionnaires de qualité de vie) (164,415). Dans ce contexte, l'indice transitionnel est comparé à la différence observée entre deux mesures et les périodes de temps considérées n'excèdent pas 3 mois. Dans le cas de maladies chroniques d'expression variable au cours du temps, comme l'asthme, des périodes de temps plus longues pourraient permettre de mesurer rétrospectivement cette variabilité et y ajouteraient une nouvelle dimension (perçue). Malgré l'attrait de tels outils, seule une étude a précédemment évalué la validité (concomitante et prédictive) de la perception d'un changement dans la santé respiratoire sur une période de 10 ans (416). Mais la population n'était composée que d'hommes, ouvriers, avec une faible prévalence d'asthme.

La présente analyse vise à préciser l'intérêt épidémiologique et clinique de l'évaluation rétrospective d'un changement dans la santé respiratoire sur une période de 10 ans, par une question simple de type transitionnel. Elle teste l'hypothèse qu'un tel indice permet de capter une partie de la trajectoire à long terme de l'asthme tant dans les années passées (rétrospectivement, sur la même période de temps) que futures. L'indice transitionnel a été recueilli dans E3N et EGEA. Les deux cohortes ont été utilisées de manière parallèle tout au long de l'analyse afin de tirer partie de leur complémentarité, en termes de populations et de données pour répondre aux objectifs spécifiques.

Le premier objectif était de déterminer la validité de construction d'un tel indice transitionnel. Le second objectif évaluait sa capacité à capter la trajectoire de l'asthme sur la même période de temps, tout en apportant des informations complémentaires aux mesures classiquement utilisées en épidémiologie. Le troisième objectif concernait la capacité prédictive (années futures) du changement perçue, avec l'hypothèse

que les individus qui perçoivent une détérioration seraient sur une mauvaise trajectoire du point de vue de leur santé respiratoire.

2. Matériels et méthodes

Les analyses ont été conduites sur les 2 enquêtes E3N et EGEA (décrites précédemment), profitant ainsi d'une période d'observation de 20 ans avec des données complémentaires. Pour E3N, les analyses ont utilisé les données du questionnaire Asthma-E3N et la base de données médico-administrative associée. Pour EGEA, les analyses ont utilisé les données des 3 questionnaires et les données d'exploration fonctionnelle respiratoire disponibles aux 2 premières enquêtes.

Perception du changement dans la santé respiratoire sur une période de 10 ans

La perception du changement dans la santé respiratoire au cours des 10 dernières années était recueillie dans les questionnaires Asthma-E3N et EGEA2 avec la question « dans l'ensemble, depuis 10 ans, pensez-vous que l'état de vos bronches ou de votre respiration ait changé ? ». Si oui, « s'est-il amélioré ou dégradé ? ». Une variable à 3 niveaux était ainsi créée : *détérioration perçue* dans la santé respiratoire, *pas de changement perçu* dans la santé respiratoire, et *amélioration perçue* dans la santé respiratoire.

Données issues des questionnaires

Asthme et activité de l'asthme – Dans Asthma-E3N, les femmes asthmatiques étaient identifiées avec une réponse positive à la question « avez-vous déjà eu une crise d'asthme ? » dans au moins un des questionnaires généraux E3N (1992-2005) et dans le questionnaire Asthma-E3N (confirmation de l'asthme). À EGEA2, l'asthme était défini selon le statut au recrutement (avoir été recruté comme cas à EGEA1) ou une réponse positive à l'une des deux questions : « avez-vous déjà eu des crises d'asthme ? » et « avez-vous déjà eu des crises d'essoufflement au repos avec des sifflements dans la poitrine ? ». Les non asthmatiques étaient les participants n'ayant pas déclaré d'asthme à tous les questionnaires. L'asthme incident faisait référence à l'apparition de l'asthme entre le questionnaire 8 (2005) et Asthma-E3N (2011-2012), et entre EGEA1 (1991-1995) et EGEA2 (2003-2007). L'asthme actif a été défini parmi les participants asthmatiques avec la présence d'une crise d'asthme ou l'utilisation de médicaments pour asthme dans les 12 derniers mois. L'asthme actif était disponible deux fois dans chaque cohorte (2005 et Asthma-E3N ; EGEA1 et EGEA2) permettant la mesure de l'évolution de l'activité de l'asthme.

Dyspnée – La dyspnée a été recueillie dans le questionnaire Asthma-E3N et dans tous les questionnaires EGEA selon l'échelle standardisée du BMRC (de 0 à 4). Dans la population E3N, le premier recueil a eu lieu en 1992 *via* une variable séparant les grades ≤ 1 des grades ≥ 2 . L'évolution de la dyspnée fait référence à l'évolution de cette variable binaire entre 1992 et Asthma-E3N, et entre EGEA1 et EGEA2.

Contrôle de l'asthme et qualité de vie des asthmatiques – L'Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ, version standardisée) et l'Asthma Control Test (ACT) étaient tous deux disponibles à EGEA3.

Données objectives liées à la santé respiratoire

Asthma-E3N, base de données de la MGEN – Pour chaque année calendaire entre 2004 et 2010, les femmes de la population Asthma-E3N ont été classées selon le nombre de remboursements de médicaments à visée respiratoire (avec un code ATC R03) : ≥ 3 ou ≤ 2 médicaments remboursés sur un an. Des estimations d'équations généralisées ont été utilisées pour estimer l'évolution des catégories de remboursements au cours du temps (2004-2010). Les remboursements de corticoïdes oraux (code ATC H02) ont par ailleurs été considérés comme marqueurs d'une exacerbation de l'asthme.

EGEA, fonction ventilatoire et hyperréactivité bronchique – Parmi les participants aux enquêtes EGEA1 et EGEA2, le changement dans la fonction ventilatoire (VEMS, en mL) et le changement dans l'hyperréactivité bronchique (mesurée par le log de la pente de la courbe dose-réponse du test à la méthacholine – comme décrite par Chinn et coll. (417)) ont été calculés pour un an selon la formule : (valeur à EGEA1 – valeur à EGEA2) / (nombre d'années entre EGEA1 et EGEA2). Ainsi, des valeurs décroissantes correspondaient à une amélioration de la santé respiratoire entre les deux enquêtes (une augmentation de la fonction ventilatoire, une diminution du log de la pente du test à la méthacholine).

Population

Pour l'analyse, 16 371 femmes de l'étude Asthma-E3N et 1 254 adultes participants à EGEA1 et EGEA2 ont été sélectionnés. Ils disposaient tous de données (non manquantes) pour la perception du changement dans la santé respiratoire sur 10 ans et pour l'asthme.

Les femmes de l'étude Asthma-E3N incluses dans l'analyse étaient significativement plus jeunes, avaient un niveau d'études plus élevé et étaient moins dyspnéiques que les femmes exclues de l'analyse (Tableau 10). Les femmes incluses étaient moins souvent asthmatiques que les femmes exclues (26% et 41%, respectivement, $p < 0,01$) ; la majorité des femmes exclues ne confirmaient en effet pas leur asthme dans le questionnaire Asthma-E3N – 65% avaient une réponse négative à la question « avez-vous déjà eu des crises d'asthme ? ». Les participants de l'étude EGEA inclus dans l'analyse étaient plus jeunes, avaient un niveau d'études plus élevé et étaient plus souvent asthmatiques, en comparaison des participants inclus, mais aucune de ces différences n'était significative (Tableau 10).

TABLEAU 10. COMPARAISON DES PARTICIPANTS INCLUS ET DES PARTICIPANTS EXCLUS DES POPULATIONS D'ANALYSE POUR ASTHMA-E3N ET EGEA

	Asthma-E3N		EGEA	
	Participant ^{es} exclus	Participant ^{es} inclus	Participant ^s exclus	Participant ^s inclus
n	3 027	16 371	44	1 254
Age (ans), m (ec)	71,3 (6,5)	69,8 (6,2)*	52,5 (12,6)	50,5 (12,8)
min-médiane-max	61-71-87	61-69-88	27-56-77	27-52-82
Femmes	3 027 (100,0)	16 371 (100,0)	27 (61,4)	645 (51,4)
Perception d'un changement dans la santé respiratoire au cours des 10 dernières années :				
Détérioration perçue	346 (20,1)	2 328 (14,2)*	-	-
Pas de changement perçu	1 255 (73,0)	12 911 (78,9)	-	-
Amélioration perçue	118 (6,9)	1 132 (6,9)	-	-
Non asthmatiques	392 (58,7)	12 079 (73,8)*	28 (77,8)	775 (61,8)
Asthmatiques	276 (41,3)	4 292 (26,2)	8 (22,2)	479 (38,2)
Non-fumeuses	1 754 (61,1)	9 793 (61,0)	16 (47,1)	526 (48,9)
Ex-fumeuses	955 (33,3)	5 460 (34,0)	12 (35,3)	357 (33,2)
Fumeuses	160 (5,6)	812 (5,0)	6 (17,6)	193 (17,9)
Niveau d'études bas	168 (5,8)	571 (3,6)*	14 (42,4)	315 (30,8)
Moyen	266 (9,2)	1 250 (8,0)	7 (21,2)	230 (22,4)
Élevé	2 460 (85,0)	13 888 (88,4)	12 (36,4)	479 (46,8)
Dyspnée grade 0	1 194 (54,8)	10 214 (65,4)*	27 (62,8)	834 (67,2)
Grade 1	420 (19,3)	2 780 (17,8)	13 (30,2)	261 (21,0)
Grade ≥ 2	563 (25,9)	2 633 (16,8)	3 (7,0)	147 (11,8)

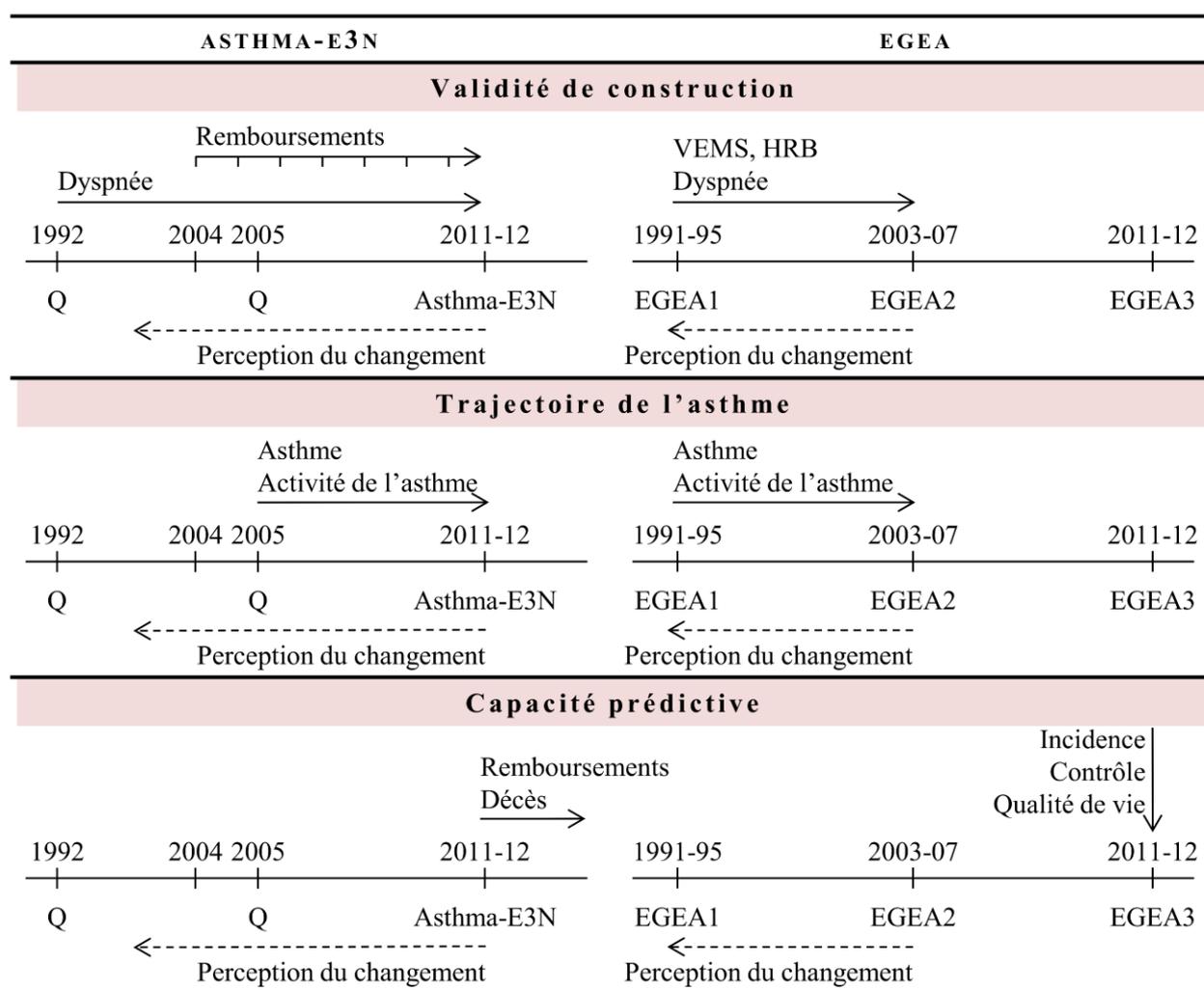
Résultats présentés en n (%) sauf indication contraire. Dans Asthma-E3N : 3 027 femmes exclues à cause de données manquantes sur la perception du changement dans la santé respiratoire (n=668), sur l'asthme (n=1 719) ou les deux (n=640). Dans EGEA : 44 participants exclus à cause de données manquantes sur la perception du changement dans la santé respiratoire (n=36) ou sur l'asthme (n=8). m : moyenne, ec : écart-type. * p<0,05 pour la comparaison participants exclus vs participants inclus.

Stratégie d'analyse

Les analyses ont été menées séparément dans chacune des cohortes. La Figure 7 est une représentation graphique des différentes analyses menées dans les populations Asthma-E3N et EGEA.

La validité de construction de l'indice transitionnel a été évaluée en comparant l'évolution des données objectives au cours du temps (remboursements de médicaments à visée respiratoire, fonction ventilatoire,

FIGURE 7. STRATEGIE D'ANALYSE POUR REpondre AUX 3 OBJECTIFS SPECIFIQUES



VEMS : volume expiratoire maximal en 1 seconde, HRB : hyperréactivité bronchique, Q : questionnaire.

hyperréactivité bronchique) dans les 3 groupes : *détérioration perçue*, *pas de changement perçu* et *amélioration perçue*. Les remboursements ont été considérés sur la période 2004-2010 pour éviter de chevaucher l'année du questionnaire Asthma-E3N (et ainsi limiter un éventuel phénomène de contamination). Les modèles portant sur l'évolution de la fonction ventilatoire et de l'hyperréactivité bronchique ont été ajustés sur le niveau moyen du VEMS et du log de la pente du test à la méthacholine (en considérant la valeur moyenne des 2 mesures réalisées à EGEA1 et EGEA2) afin de prendre en compte le phénomène de régression vers la moyenne. Les analyses portant sur la mesure de la fonction ventilatoire ont de plus été ajustées sur le statut tabagique. La *détérioration perçue* et l'*amélioration perçue* (vs *pas de changement perçu*) ont ensuite été comparées à l'évolution de la dyspnée (variable binaire séparant les grades ≤ 1 des grades ≥ 2). Dans Asthma-E3N, une analyse spécifique considérait l'évolution d'un grade ≥ 2 en 1992 à un grade identique ou supérieur à Asthma-E3N (2 ou 3 vs 4). Dans EGEA, une analyse spécifique considérait l'évolution entre les grades 0 et 1. Des régressions logistiques ont été effectuées avec ces différents seuils.

La capacité de l'indice transitionnel à capter une partie de la variabilité de l'expression de l'asthme a été évaluée en considérant l'évolution de l'état d'asthmatique (incidence vs autre) et l'évolution de l'activité de l'asthme sur la même période de temps.

La capacité prédictive de l'indice transitionnel sur 10 ans a été évaluée pour différents événements ultérieurs de santé à moyen et long terme : remboursements de médicaments marqueurs d'exacerbations d'asthme (corticoïdes oraux) et décès toutes causes sur 18 mois après le questionnaire Asthma-E3N ; et incidence de l'asthme, niveau de contrôle de l'asthme (ACT) et qualité de vie liée à l'asthme (AQLQ) entre EGEA2 et EGEA3, soit 7 ans après l'évaluation du changement perçu. Pour l'analyse des remboursements et

TABLEAU 11. DESCRIPTION DES POPULATIONS D'ETUDES

	Asthma-E3N (2011-2012)	EGEA2 (2003-2007)
N	16 371	1 254
Age (ans), m (ec)	69,8 (6,2)	50,5 (12,8)
médiane [min-max]	68,6 [61,3-87,5]	51,8 [26,8-82,4]
Femmes	16 371 (100,0)	645 (51,4)
Perception d'un changement dans la santé respiratoire au cours des 10 dernières années :		
Détérioration perçue	2 328 (14,2)	167 (13,3)
Pas de changement	12 911 (78,9)	821 (65,5)
Amélioration perçue	1 132 (6,9)	266 (21,2)
Non asthmatiques	12 079 (73,8)	775 (61,8)
Asthmatiques	4 292 (26,2)	479 (38,2)
Non-fumeurs	9 793 (61,0)	526 (48,9)
Ex-fumeurs	5 460 (34,0)	357 (33,2)
Fumeurs actuels	812 (5,1)	193 (17,9)
Niveau d'études bas	571 (3,6)	315 (30,8)
Moyen	1 250 (8,0)	230 (22,5)
Élevé	13 888 (88,4)	479 (46,8)
Dyspnée grade 0	10 214 (65,4)	834 (67,1)
Grade 1	2 780 (17,8)	261 (21,0)
Grade ≥ 2	2 633 (16,8)	147 (11,8)
VEMS, $\leq 80\%$ du prédit	-	142 (14,8)
Test à la méthacholine, log de la pente, m (ec)	-	6,5 (2,0)
Médicaments [†] à visée respiratoire, /an, m (ec)	1,1 (3,8)	-

Résultats présentés en n (%), sauf indication contraire. m : moyenne, ec : écart-type, VEMS : volume expiratoire maximal en 1 seconde.

[†] Remboursements de médicaments à visée respiratoire, code ATC R03.

des décès dans Asthma-E3N, les 3 mois directement après le questionnaire n'ont pas été considérés pour limiter le phénomène de contamination de l'état actuel (à Asthma E3N) sur l'évaluation du changement perçu.

Les propriétés discriminantes de l'indice transitionnel sur 10 ans (en particulier, la détérioration perçue vs aucun changement perçu) sur les années passées (la même période de temps) et les années futures ont également été évaluées en termes de spécificité et sensibilité, en considérant comme critère de référence : l'évolution de la dyspnée chez tous les participants, et l'évolution de l'activité de l'asthme et du score total de l'AQLQ chez les participants asthmatiques.

3. Résultats

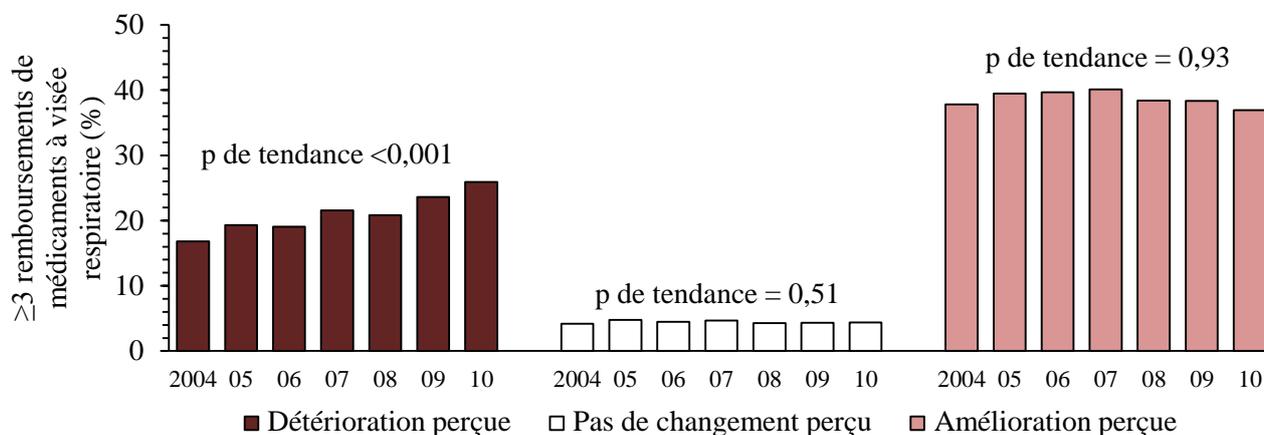
Description de la population

Les moyennes d'âge dans les populations Asthma-E3N et EGEA étaient de 69,8 ans et 50,4 ans, respectivement (Tableau 11). Dans les deux études, un tiers des participants était asthmatique et parmi eux, 42% et 55% déclaraient un asthme actif dans les questionnaires Asthma-E3N et EGEA2, respectivement. La proportion de sujets percevant une *détérioration* dans leur santé respiratoire au cours des 10 dernières années était de 14% dans Asthma-E3N et 13% dans EGEA. Une *amélioration* de la santé respiratoire était perçue par 7% des femmes dans Asthma-E3N et 21% des sujets dans EGEA.

Validité de construction

Dans Asthma-E3N, les femmes rapportant *pas de changement* dans leur santé respiratoire sur 10 ans étaient moins nombreuses à recevoir ≥ 3 médicaments à visée respiratoire, en comparaison des femmes avec

FIGURE 8. ÉVOLUTION DES CATEGORIES ANNUELLES DE REMBOURSEMENTS (≥ 3 MÉDICAMENTS À VISÉE RESPIRATOIRE) DE 2004 A 2010 SELON LE CHANGEMENT PERÇU DANS LA SANTE RESPIRATOIRE A ASTHMA-E3N



p de tendance obtenus à partir d'estimations d'équations généralisées, tenant compte des corrélations entre les mesures d'un même individu.

une *amélioration perçue*, et les femmes avec une *détérioration perçue* présentaient une proportion intermédiaire (4%, 38% et 17% en 2004, respectivement, $p < 0,001$) (Figure 8). L'évolution des catégories de remboursements de médicaments à visée respiratoire au cours du temps était significativement différente pour chacun des 3 groupes (p d'interaction $< 0,001$). Une augmentation régulière et significative, de 17% en 2004 à 26% en 2010, était observée chez les femmes avec une *détérioration perçue* (p de tendance $< 0,001$) ; tandis

TABLEAU 12. ÉVOLUTION DE LA FONCTION VENTILATOIRE ET DE L'HYPERREACTIVITE BRONCHIQUE ENTRE EGEA1 ET EGEA2 SELON LE CHANGEMENT PERÇU DANS LA SANTE RESPIRATOIRE A EGEA2

	Détérioration perçue	Pas de changement perçu	Amélioration perçue	p de tendance
Évolution du VEMS (mL)/an, n	130	616	203	
m (ec)	31,8 (39,1)	27,6 (28,0)	22,5 (39,1)*	<0,01
m (ec) ajustée †	33,3 (31,3)*	27,3 (31,5)	23,3 (31,5)	<0,01
m (ec) ajustée #	33,0 (30,9)	29,2 (33,9)	25,5 (32,4)	0,03
<i>Asthmatiques, n</i>	<i>62</i>	<i>150</i>	<i>162</i>	
m (ec)	33,4 (46,8)	27,6 (35,1)	22,1 (41,5)	0,06
m (ec) ajustée †	33,5 (39,6)	27,0 (39,9)	22,7 (39,8)	0,10
m (ec) ajustée #	34,3 (39,8)	28,7 (41,7)	24,6 (42,3)	0,13
<i>Non asthmatiques, n</i>	<i>68</i>	<i>466</i>	<i>41</i>	
m (ec)	30,3 (30,7)	27,6 (25,4)	23,8 (28,2)	0,20
m (ec) ajustée †	33,5 (23,4)*	27,9 (23,5)	22,3 (23,4)	0,01
m (ec) ajustée #	32,3 (23,4)	29,8 (25,9)	24,3 (23,5)	0,08
Évolution du log de la pente‡/an, n	62	340	77	
m (ec)	0,008 (0,17)	-0,024 (0,15)	-0,083 (0,18)*	<0,01
m (ec) ajustée†	0,011 (0,16)	-0,025 (0,16)	-0,078 (0,16)*	<0,01
<i>Asthmatiques, n</i>	<i>23</i>	<i>66</i>	<i>60</i>	
m (ec)	-0,010 (0,20)	-0,022 (0,14)	-0,090 (0,18)*	0,02
m (ec) ajustée†	-0,012 (0,17)	-0,021 (0,17)	-0,089 (0,17)*	0,02
<i>Non asthmatiques, n</i>	<i>39</i>	<i>274</i>	<i>17</i>	
m (ec)	0,018 (0,14)	-0,025 (0,15)	-0,059 (0,18)	0,05
m (ec) ajustée†	0,026 (0,15)*	-0,025 (0,15)	-0,062 (0,15)	0,02

L'évolution est calculée selon EGEA1 (1991-1995) moins EGEA2 (2003-2007) ; ainsi, des valeurs décroissantes indiquent une amélioration. Des modèles mixtes ont été mis en place pour prendre en compte la dépendance familiale. * $p < 0,05$, pour comparer les valeurs de l'*amélioration perçue* ou *détérioration perçue* vs *pas de changement perçu*. † L'ajustement inclut l'âge, le sexe et le niveau moyen (voir méthodes). # Ajustement supplémentaire sur le statut tabagique. ‡ Le log de la pente de la courbe dose-réponse du test à la méthacholine. m : moyenne, ec : écart-type, VEMS : volume expiratoire maximal en 1 seconde,

TABLEAU 13. ASSOCIATIONS ENTRE LE CHANGEMENT PERÇU DANS LA SANTE RESPIRATOIRE SUR 10 ANS ET L'EVOLUTION DE LA DYSPNEE DANS ASTHMA-E3N ET EGEA

	Évolution de la dyspnée grade ≥ 2 1992 → Asthma-E3N (2011-12)				Évolution de la dyspnée grade ≥ 2 EGEA1 (1991-95) → EGEA2 (2003-07)			
	non-non	oui-non	non-oui	oui-oui	non-non	oui-non	non-oui	oui-oui
Détérioration perçue, n	741	92	480	252	112	4	36	10
OR [IC 95%]	1	2,3 [1,8-2,9]	6,8 [5,9-7,9]	9,2 [7,7-11,2]	1	0,8 [0,3-2,4]	6,5 [3,9-10,8]	4,2 [1,8-9,7]
Amélioration perçue, n	501	109	101	102	187	27	20	21
OR [IC 95%]	1	4,1 [3,3-5,2]	2,3 [1,8-2,9]	5,8 [4,5-7,4]	1	3,4 [2,0-5,9]	2,0 [1,1-3,5]	5,7 [2,9-11,3]

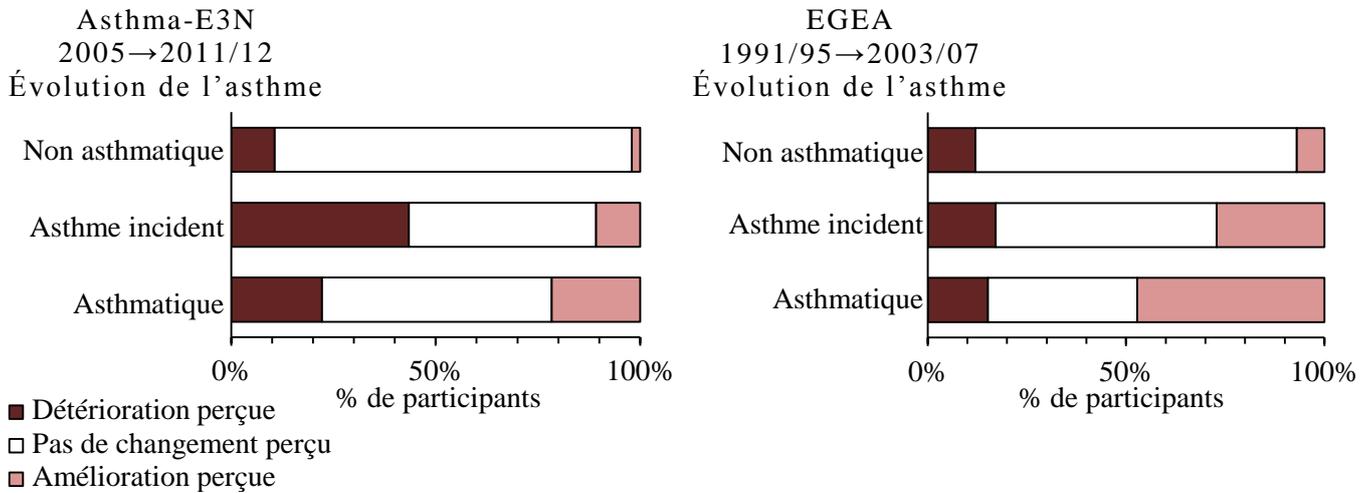
Les résultats sont présentés en odds ratio (OR) avec les intervalles de confiance à 95% (IC 95%) ajustés sur l'âge et le sexe. La catégorie *pas de changement perçue* est utilisée comme référence pour les régressions logistiques.

qu'aucune évolution n'était mise en évidence dans les deux autres groupes. L'ajustement sur l'âge et le statut asthmatique ne modifiait pas les résultats.

Dans EGEA, la fonction ventilatoire des participants déclarant une *détérioration perçue* dans leur santé respiratoire déclinait plus rapidement que celle des sujets avec une *amélioration perçue* (+9,3mL/an, $p=0,04$) (Tableau 12). L'effet diminuait après ajustement (âge, sexe, niveau moyen, statut tabagique) et perdait sa significativité (+7,5mL/an, $p=0,18$). Les participants ne déclarant *pas de changement* dans leur santé respiratoire présentaient des valeurs intermédiaires entre les groupes *détérioration perçue* et *amélioration perçue*, avec un p de tendance significatif ($p=0,03$ après ajustement). Des associations de magnitude similaire étaient observées séparément parmi les participants asthmatiques et non asthmatiques. L'hyperréactivité bronchique s'améliorait pour les participants déclarant une *amélioration perçue* et, dans une moindre mesure, chez les participants ne déclarant *pas de changement* (Tableau 12); tandis qu'elle s'aggravait dans le groupe *détérioration perçue* (p de tendance $<0,01$ après ajustement).

L'amélioration et la détérioration des grades de dyspnée étaient respectivement associées à l'*amélioration perçue* et la *détérioration perçue* dans la santé respiratoire (Tableau 13). Parmi les femmes avec une dyspnée de grade ≥ 2 en 1992, celles atteignant le grade 4 à Asthma-E3N déclaraient plus souvent une *détérioration perçue* en comparaison de celles avec un grade 2 ou 3 (odds ratio [IC 95%] = 4,3 [2,4-7,7] ajusté sur l'âge). Une amélioration mineure de la dyspnée (du grade 1 à EGEA1 au grade 0 à EGEA2) était associée à une *amélioration perçue* dans la santé respiratoire (3,0 [1,9-4,7], ajusté sur l'âge et le sexe), de même qu'une détérioration mineure de la dyspnée (du grade 0 à EGEA1 au grade 1 à EGEA2) était associée à une *détérioration perçue* dans la santé respiratoire (4,4 [2,6-7,4] ajusté sur l'âge et le sexe).

FIGURE 9. CHANGEMENT PERÇU DANS LA SANTE RESPIRATOIRE SUR 10 ANS ET EVOLUTION DU STATUT ASTHMATIQUE SUR LA MEME PERIODE DANS ASTHMA-E3N ET EGEA

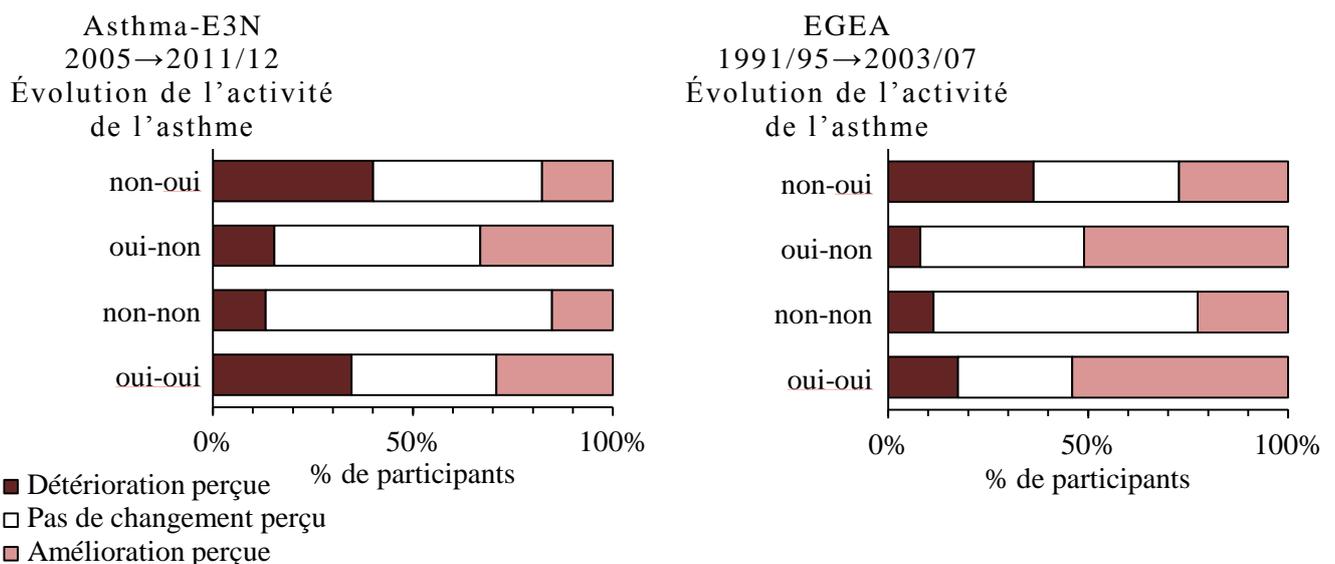


Dans Asthma-E3N : 12 079 non asthmatiques, 428 asthmatiques incidents entre 2005 et Asthma-E3N, 3 864 asthmatiques aux deux enquêtes. Dans EGEA : 775 non asthmatiques, 70 asthmatiques incidents entre EGEA1 et EGEA2, 409 asthmatiques aux deux enquêtes.

Trajectoire de l'asthme sur la même période de temps

Le changement perçue (amélioration ou détérioration) dans la santé respiratoire était associé chez les asthmatiques à des changements dans l'expression de la maladie (Figure 9 et Figure 10). Dans les deux cohortes, une large proportion des non asthmatiques ne déclarait *aucun changement* dans la santé respiratoire

FIGURE 10. CHANGEMENT PERÇU DANS LA SANTE RESPIRATOIRE SUR 10 ANS ET EVOLUTION DE L'ACTIVITE DE L'ASTHME SUR LA MEME PERIODE DANS ASTHMA-E3N ET EGEA



Asthme actif si crise d'asthme ou médicaments pour asthme dans les 12 derniers mois. Dans Asthma-E3N, effectifs : 372 non-oui, 494 oui-non, 1 526 non-non, 957 oui-oui. Dans EGEA, effectifs : 11 non-oui, 100 oui-non, 53 non-non, 224 oui-oui.

(87% dans Asthma-E3N, 81% dans EGEA) alors que les proportions correspondantes chez les asthmatiques ne dépassaient pas 56% (Figure 9). Les participants avec un asthme incident durant la période d'étude rapportaient plus souvent une *détérioration perçue* en comparaison des participants avec un asthme apparu précédemment (43% et 22% dans Asthma-E3N, respectivement). L'*amélioration perçue* était principalement retrouvée chez les asthmatiques. Les participants avec un asthme non actif à la fin de la période d'étude étaient les moins nombreux à déclarer une *détérioration* dans leur santé respiratoire (moins de 15% dans chacune des cohortes) (Figure 10). Les participants avec un asthme actif aux deux enquêtes percevaient plus de changement (amélioration ou détérioration) que les autres groupes : seulement un tiers d'entre eux ne déclarait *aucun changement perçu* dans la santé respiratoire (36% dans Asthma-E3N et 29% dans EGEA).

Capacité prédictive

Un peu plus de la moitié (53%) des femmes asthmatiques avec une *détérioration perçue* dans la santé respiratoire avait au moins un remboursement de corticoïdes oraux sur les 18 mois qui suivaient le questionnaire Asthma-E3N, alors que celles ne déclarant *aucun changement* ou une *amélioration perçue* étaient 40% et 46% dans ce cas, respectivement ($p < 0,01$) (Tableau 14). Une *détérioration perçue* dans la santé respiratoire était associée à de plus nombreux remboursements de corticoïdes oraux en moyenne sur 18

TABLEAU 14. REMBOURSEMENTS DE CORTICOÏDES ORAUX EVALUES SUR LES 18 SUIVANTS LE CHANGEMENT PERÇU DANS LA SANTE RESPIRATOIRE DECLARE PAR LES ASTHMATIQUES A ASTHMA-E3N

	Détérioration perçue	Pas de changement perçu	Amélioration perçue
Remboursements de corticoïdes oraux sur 18 mois, n	1 044	2 367	881
≥1 remboursement, n (%)	549 (53)	943 (40)	401 (46)
m (ec)	1,69 (3,63)*	1,05 (2,83)	1,30 (3,03)*
m (ec), ajustée sur l'âge	1,67 (3,09)*	1,05 (3,08)	1,31 (3,08)*
<i>Parmi les femmes avec un traitement de fond régulier†, n</i>	<i>270</i>	<i>221</i>	<i>191</i>
≥1 remboursement, n (%)	184 (68)	133 (60)	121 (63)
m (ec)	3,09 (5,28)	2,22 (4,82)	2,16 (3,99)
m (ec), ajustée sur l'âge	3,12 (4,80)*	2,21 (4,80)	2,14 (4,80)
m (ec), ajustée sur l'âge et le nombre de bronchodilatateurs à courte durée d'action remboursés sur la même période	2,97 (4,74)	2,32 (4,72)	2,22 (4,72)

Les remboursements ont été évalués sur 18 mois à partir du 3ème mois suivant le questionnaire Asthma-E3N (voir méthodes). † Évalué par ≥6 remboursements de corticoïdes inhalés en associations avec des bronchodilatateurs à longue durée sur 18 mois. * $p < 0,05$ pour comparer les valeurs de l'*amélioration perçue* ou la *détérioration perçue* vs *pas de changement perçu*. m : moyenne, ec : écart-type.

mois, en comparaison d'une *amélioration perçue* et d'*aucun changement perçu* (en moyenne, +60% et +30%, respectivement). L'association restait forte et significative une fois restreinte aux femmes avec un traitement de fond régulier (≥ 6 boîtes remboursées de corticoïdes inhalés en association avec un bronchodilatateur d'action longue) sur la même période de temps (remboursements moyens (\pm écart-type) : 3,12 ($\pm 4,80$), 2,21 ($\pm 4,80$) et 2,14 ($\pm 4,80$) pour la *détérioration perçue*, *pas de changement perçu* et une *amélioration perçue*, respectivement, p de tendance = 0,02, après ajustement sur l'âge). Un ajustement supplémentaire sur le nombre de remboursements de bronchodilatateurs d'action rapide sur la même période conduisait également à une association ordonnée, mais à la limite de la significativité (p de tendance = 0,08) (Tableau 14).

Bien que non significatif, un changement perçu (*détérioration* ou *amélioration*) dans la santé respiratoire sur 10 ans était associé à la mortalité toutes causes dans les 18 mois suivant le questionnaire Asthma-E3N (après ajustement sur l'âge, odds ratio [IC 95%] = 1,4 [0,9-2,2] pour une *détérioration perçue* (n=25 décès) et 0,6 [0,2-1,5] pour une *amélioration perçue* (n=4), *aucun changement perçu* (n=89) utilisé comme référence).

Dans EGEA, une *détérioration perçue* sur 10 ans dans la santé respiratoire était significativement associée à un moins bon contrôle de l'asthme et une moindre qualité de vie lors de l'enquête suivante (EGEA3, 7 ans après) en comparaison d'*aucun changement perçu* (Tableau 15). Les participants avec une *détérioration perçue* à EGEA2 étaient deux fois plus nombreux à avoir un asthme non contrôlé à EGEA3, en

TABLEAU 15. CONTROLE DE L'ASTHME ET QUALITE DE VIE LIEE A L'ASTHME EVALUES A EGEA3 SELON LE CHANGEMENT PERÇU DANS LA SANTE RESPIRATOIRE DECLARE PAR LES ASTHMATIQUES A EGEA2

	Détérioration perçue	Pas de changement perçu	Amélioration perçue
<i>Asthma Control Test (ACT) †, n</i>	38	92	139
Asthme non ou partiellement contrôlé (ACT \leq 19), n (%)	17 (45)	18 (20)	28 (20)
m (ec)	19,71 (4,20)*	22,09 (3,95)	22,08 (4,00)
m (ec) ajustée sur l'âge et le sexe	19,73 (3,90)*	22,09 (3,92)	22,10 (3,92)
m (ec) ajustée sur l'âge, le sexe et le déclin de la fonction ventilatoire	20,40 (3,74)*	22,37 (3,74)	22,03 (3,77)
<i>Asthma Quality of Life Questionnaire, score total†, n</i>	34	86	131
m (ec)	5,83 (0,88)*	6,19 (0,93)	6,16 (0,94)
m (ec) ajustée sur l'âge et le sexe	5,83 (0,89)*	6,20 (0,89)	6,17 (0,89)
m (ec) ajustée sur l'âge, le sexe et le déclin de la fonction ventilatoire	5,90 (0,87)*	6,25 (0,87)	6,15 (0,88)

Déclin de la fonction ventilatoire évalué entre EGEA1 et EGEA2. † Des valeurs croissantes indiquent un meilleur niveau de contrôle/qualité de vie. Des modèles mixtes ont été utilisés pour prendre en compte la dépendance familiale. * p < 0,05 pour comparer les valeurs de l'*amélioration perçue* ou *détérioration perçue* vs *pas de changement perçu*. m : moyenne, ec : écart-type.

comparaison des participants n'ayant perçu *aucun changement* ou une *amélioration* de leur santé respiratoire (45%, 20% et 20% avec un score ACT ≤ 19 , respectivement, $p = 0,003$). Le niveau de contrôle dans le groupe *détérioration perçue* était 2,36 points plus bas que le groupe *aucun changement* ($p = 0,002$ après ajustement sur l'âge et le sexe), alors que la différence minimum cliniquement importante pour l'*Asthma Control Test* est 3,0 points. La qualité de vie liée à l'asthme évaluée à EGEA3 était similaire entre les participants déclarant une *amélioration* et ceux ne déclarant *aucun changement* dans leur santé respiratoire 7 ans plus tôt. Par contre, ceux avec une *détérioration perçue* montraient une moindre qualité de vie liée à l'asthme, en comparaison des deux autres groupes, bien que la différence n'atteigne pas le minimum cliniquement important pour l'*Asthma Quality of Life Questionnaire* (-0,37 points en comparaison du groupe *aucun changement perçu*, $p = 0,02$, après ajustement sur l'âge et le sexe). Pour les deux indicateurs (contrôle et qualité de vie), un ajustement supplémentaire sur le déclin de la fonction ventilatoire entre EGEA1 et EGEA2 conduisait à des associations moins fortes mais toujours significatives (Tableau 15).

La perception d'une *détérioration* dans la santé respiratoire sur 10 ans à EGEA2 était positivement associée à l'apparition de l'asthme à EGEA3, mais le nombre de participants avec un asthme incident était faible ($n=28$) et l'association n'atteignait pas la significativité (odds ratio [IC 95%] = 2,2 [0,8-5,5], *aucun changement perçu* utilisé comme référence).

Spécificité et sensibilité

Dans les deux cohortes, la perception d'une détérioration dans la santé respiratoire sur 10 ans montrait une forte spécificité, de 0,70 en considérant l'évolution de l'activité de l'asthme sur la même période de temps comme référence, jusqu'à 0,90 en considérant l'évolution de la dyspnée grade ≥ 2 sur la même période de temps ainsi que sur les années futures (Tableau 16). Mais la sensibilité était mauvaise ($< 0,50$) surtout pour les années futures ($< 0,31$).

4. Discussion

Les résultats de l'analyse présentée ici, basés sur deux cohortes avec un suivi de 20 ans et des données objectives sur la santé respiratoire, étayent la validité de construction de l'auto-évaluation rétrospective du changement dans la santé respiratoire sur une période de 10 ans. Le changement perçu à long terme dans la santé respiratoire était associé à des phénotypes représentant la variabilité de l'expression de l'asthme sur la même période de temps. Chez les asthmatiques, une détérioration perçue était prédictive d'un plus mauvais contrôle de l'asthme et d'une moindre qualité de vie liée à l'asthme sur le long terme (7 ans plus tard), ainsi que de remboursements de corticoïdes oraux plus élevés à moyen terme (18 mois). Les résultats suggèrent que l'auto-évaluation rétrospective du changement dans la santé respiratoire sur 10 ans pourrait être utilisée, à la fois en clinique et en épidémiologie, pour mieux prendre en compte la variabilité de l'expression de l'asthme au long cours.

TABLEAU 16. SENSIBILITE ET SPECIFICITE DE LA DETERIORATION PERÇUE DANS LA SANTE RESPIRATOIRE POUR PREDIRE UNE DETERIORATION DANS LA DYSPNEE, L'ACTIVITE DE L'ASTHME ET LA QUALITE DE VIE LIEE A L'ASTHME SUR LA MEME PERIODE DE TEMPS ET SUR LES ANNEES FUTURES

	Détérioration perçue	Pas de changement perçu	Sens	Spéc
Évolution de la dyspnée grade ≥ 2 sur la même période, n				
Asthma-E3N (1992 → 2011-12) : Détérioration	480	670	0,42	0,88
Pas de changement	993	7558		
EGEA (1991-95 → 2003-07) : Détérioration	36	39	0,48	0,86
Pas de changement	122	723		
Évolution de l'activité de l'asthme sur la même période, n*				
Asthma-E3N (2005 → 2011-12) : Détérioration	149	157	0,49	0,73
Pas de changement	533	1439		
EGEA (1991-95 → 2003-07) : Détérioration	4	4	0,50	0,69
Pas de changement	45	99		
Évolution de la dyspnée grade ≥ 2 au cours des années suivantes, n				
EGEA (2003-07 → 2011-12) : Détérioration	11	43	0,20	0,86
Pas de changement	97	576		
Évolution du score de l'AQLQ au cours des années suivantes, n*†				
EGEA (2003-07 → 2011-12) : Détérioration	5	11	0,31	0,78
Pas de changement	13	46		

Abréviations : AQLQ : *Asthma Quality of Life Questionnaire*, Sens : sensibilité, Spéc : spécificité. * Parmi les participants asthmatiques.

† Une détérioration dans le score total de l'AQLQ entre EGEA2 et EGEA3 correspond à une différence $\geq 0,5$ points (différence minimale cliniquement importante de l'AQLQ).

La force de l'analyse repose sur les cohortes Asthma-E3N et EGEA. Les deux études partagent des caractéristiques similaires et fournissent des informations complémentaires. Les deux études couvrent presque 20 années, incluent plusieurs enquêtes et utilisent des questionnaires standardisés. La complémentarité entre Asthma-E3N et EGEA provient de leurs protocoles et de leurs populations ; EGEA a été initiée pour étudier l'asthme, inclut des hommes et des femmes de l'enfance à l'âge adulte, alors que la population Asthma-E3N fait partie d'une vaste cohorte généraliste composée uniquement de femmes âgées d'au moins 45 ans à l'inclusion en 1990. L'étude EGEA propose une caractérisation phénotypique précise de l'asthme et de la santé respiratoire, avec des mesures répétées de la fonction ventilatoire et de l'hyperréactivité bronchique. L'étude Asthma-E3N est appariée à une base de données, exhaustive et non biaisée, contenant l'ensemble des médicaments remboursés aux femmes. Des résultats comparables ont été observés au sein des deux populations malgré leurs différences en termes d'âge, de sexe et de source d'information.

Les résultats montrent que les participants parviennent à évaluer rétrospectivement le changement dans leur santé respiratoire quel que soit leur âge ou leur statut asthmatique. Bien que l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le statut tabagique et les comorbidités soient connus pour modifier la perception de l'état de santé (418–420), des résultats similaires ont été observés dans Asthma-E3N et EGEA, même après la prise en compte de l'asthme. Presque tous les participants ont répondu aux questions permettant de définir le changement perçu (93% dans Asthma-E3N, 97% dans EGEA), ce qui indique une bonne acceptation. Les non répondants étaient plus vieux, plus dyspnéiques, et avaient un niveau d'études moins élevé. Ces résultats étayaient les conclusions de Kauffmann et coll. qui avaient montré la validité de l'indice transitionnel, sa bonne acceptation et le lien entre le changement perçu et l'asthme dans une population d'hommes ouvriers, âgés de 54 ans en moyenne et majoritairement fumeurs (416). De manière générale, les analyses qui ont étudié l'indice transitionnel proposé ici ont observé des résultats similaires dans des populations très différentes et en utilisant des données issues de sources hétérogènes, soulignant ainsi la généralisation et la pertinence de l'auto-évaluation rétrospective du changement dans la santé respiratoire.

Les résultats intégrant des données objectives (remboursements de médicaments, fonction ventilatoire, hyperréactivité bronchique) et subjectives (dyspnée) liées à la santé respiratoire soutiennent la validité de construction de l'indice transitionnel à long terme. Bien que des discordances aient été mises en évidence dans certains cas entre des mesures objectives et subjectives d'un même construit (421,422), des associations ordonnées entre les 3 groupes du changement perçu et l'évolution de la fonction ventilatoire et de l'hyperréactivité bronchique ont été observées dans EGEA. Les associations observées ici en lien avec le VEMS étaient de plus faible amplitude que celles du précédent travail de Kauffmann et coll., mais la population n'incluait alors que des hommes, plus âgés et plus fréquemment fumeurs (416). Dans Asthma-E3N, l'influence potentielle de l'état de santé actuel sur la perception du changement a été prise en compte lors de l'analyse de l'évolution des remboursements, en excluant l'année qui précédait directement le questionnaire (423,424). Il a été montré que la dyspnée, symptôme déjà inclus dans les échelles de qualité de vie, avait un plus grand impact sur la qualité de vie liée à la santé que d'autres symptômes respiratoires mais la dyspnée n'est pas que liée au domaine respiratoire (425,426). Dans les deux cohortes, la force des associations entre le changement perçu et l'évolution des grades de dyspnée suggère bien que les deux outils ne mesurent pas le même construit de manière redondante. Une limitation des analyses pourrait provenir des écarts entre les différentes fenêtres de temps considérées dans Asthma-E3N (entre l'évolution des remboursements, de la dyspnée et le changement perçu) mais, si un tel effet existait, il conduirait à sous-estimer les associations en raison d'un biais de classification non différentiel.

L'évaluation rétrospective sur 10 ans du changement dans la santé respiratoire était associée à l'asthme (asthme incident et asthme vie) et à la variabilité de l'expression de l'asthme sur le long terme. La variabilité d'expression au cours du temps est une caractéristique clé de l'asthme qu'il est important de mieux comprendre et de mieux caractériser, et différentes échelles de temps peuvent être considérées (9,10). La variabilité d'expression à court terme joue un rôle crucial dans la prise en charge des malades et des outils, tels que l'*Asthma Control Test*, ont été développés dans ce contexte. La variabilité d'expression à moyen

terme, sur plusieurs mois, a récemment été examinée au travers de bases de données médico-administratives, qui ont montré que près de 75% des adultes asthmatiques présentaient une succession de périodes actives et non actives de l'asthme (113,213). Les précédents travaux de la thèse ont mis en évidence un schéma d'expression variable à moyen terme qui concernait 55% de la population asthmatique de E3N (409). La variabilité de l'expression de l'asthme à long terme fait référence au concept de changement global ou de trajectoire. L'approche classique en épidémiologie définit l'évolution de l'asthme (rémission, persistance, réapparition) en comparant un même phénotype mesuré en deux points plus ou moins distant, ce qui pourrait ne pas être suffisant pour capter l'évolution globale. En effet, les résultats de la présente analyse montrent que la majorité des participants avec un asthme actif aux deux enquêtes (persistance) percevaient tout de même un changement (détérioration ou amélioration) dans leur santé respiratoire sur la même période. Ainsi, l'évaluation rétrospective du changement dans la santé respiratoire sur 10 ans capte bien une information complémentaire de celle recueillie par les outils classiques de l'épidémiologie. La combinaison de multiples outils mesurant différents aspects de la trajectoire de l'asthme au long cours permettrait de mieux la comprendre et de mieux la caractériser.

Une détérioration perçue au cours des 10 dernières années était significativement associée au risque futur d'évènements délétères liés à l'asthme, suggérant la capacité de l'indice transitionnel à prédire une partie de la trajectoire future de l'asthme sur le moyen et le long terme. Bien que les différences entre les niveaux de contrôle et de qualité de vie observés à EGEA3 aient été significatives, elles n'atteignaient pas la différence minimum cliniquement importante. De manière intéressante, les associations restaient significatives après la prise en compte du déclin de la fonction ventilatoire, soutenant la complémentarité de l'information apportée par l'indice transitionnel aux outils cliniques classiques. Dans Asthma-E3N, le manque de significativité de l'association entre les 3 groupes du changement perçu et le risque de décès à moyen terme peut s'expliquer par le faible nombre de cas de décès identifiés, la fenêtre de temps considérée étant plutôt courte (18 mois). L'analyse de Kauffmann et coll. avait mis en évidence la validité prédictive de la détérioration perçue pour le risque de décès sur une période de 20 ans (416). Dans Asthma-E3N, une détérioration perçue était par ailleurs associée à des remboursements de corticoïdes oraux plus fréquents, et l'association était plus forte parmi les femmes recevant un traitement de fond régulier de l'asthme. Bien que la base de données des remboursements ne donne pas l'indication thérapeutique des prescriptions, et en particulier si la prescription des corticoïdes oraux était liée à une exacerbation de l'asthme, une précédente étude avait observé une bonne concordance des remboursements toutes causes de corticoïdes oraux avec des visites aux urgences pour asthme, marqueurs d'exacerbations (427). Globalement, grâce aux deux cohortes, les résultats suggèrent que l'auto-évaluation rétrospective d'une détérioration dans la santé respiratoire permettrait d'identifier certains patients asthmatiques plus à risque d'exacerbations, d'un plus mauvais contrôle et d'une plus mauvaise qualité de vie liée à l'asthme, étayant la pertinence de cet outil simple dans la prise en charge clinique.

L'interprétation des résultats impliquant la spécificité et la sensibilité d'une détérioration perçue dans la santé respiratoire doit être prudente car il n'existe pas de critère de référence strict pour mesurer le changement global dans la santé respiratoire ou dans l'asthme. L'auto-évaluation rétrospective d'un

changement a pour but de renseigner la trajectoire globale de la santé respiratoire tout en y ajoutant une dimension perçue, ce qui pourrait expliquer la forte spécificité et la faible sensibilité retrouvées lors de la comparaison avec des indicateurs plus spécifiques à certains domaines de la santé respiratoire. Dans la présente analyse, les valeurs de sensibilité et spécificité sont utilisées pour mieux apprécier les propriétés de mesure de l'indice transitionnel et n'ont pas pour objectif de déterminer sa capacité à dépister les patients engagés dans une mauvaise trajectoire de santé.

En conclusion, mieux comprendre la trajectoire de l'asthme au long cours est une question pertinente, tant dans le domaine clinique qu'épidémiologique. L'évaluation rétrospective d'un changement dans la santé respiratoire au cours des 10 dernières années est un outil simple et valide pour capter une partie de la trajectoire à long terme de la santé respiratoire ou de l'asthme. Le changement perçu apporte une information complémentaire aux outils existants, *via* une approche globale et perçue, et pourrait aider à mieux caractériser la variabilité de l'expression de l'asthme au long cours. En pratique clinique, cette question simple pourrait être employée en complément de mesures perçues ou d'indices transitionnels à plus court terme, pour aider à identifier des patients engagés dans une trajectoire de santé dégradée. En recherche, cette question simple permettrait d'obtenir une information valide quant à la nature variable de l'expression de l'asthme et pourrait être considérée comme un nouvel outil épidémiologique. L'auto-évaluation rétrospective d'un changement dans la santé respiratoire est particulièrement pertinente en l'absence de précédentes informations – à la première consultation ou à l'entrée d'une enquête épidémiologique. En tant qu'évènement d'intérêt ou marqueur d'une trajectoire de santé au long cours, les indices transitionnels sur le long terme semblent donc particulièrement pertinents dans l'asthme, et pourraient également être pertinents pour d'autres maladies chroniques d'expression variable au cours du temps.

EXPOSITION A LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE ET EXPRESSION DE L'ASTHME AU LONG COURS

L'objectif de ce chapitre est d'apporter des connaissances quant au rôle de la pollution atmosphérique dans la variabilité de l'expression de l'asthme au long cours. Une première partie présente les principaux résultats d'une méta-analyse⁴ réalisée dans le cadre du projet ESCAPE (*European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*)⁵ visant à estimer les effets de l'exposition chronique à la pollution atmosphérique sur l'incidence de l'asthme au sein de 6 cohortes avec plus de 10 ans de suivi. Dans le prolongement de cette analyse, la seconde partie porte sur l'étude de l'impact de l'exposition à la pollution atmosphérique dans la consommation des traitements de fond et de secours de l'asthme sur 4 ans.

POLLUTION ATMOSPHERIQUE ET INCIDENCE DE L'ASTHME DE L'ADULTE DANS 6 COHORTES EUROPEENNES

Ce travail, pour lequel j'ai mis en œuvre la méta-analyse, a donné lieu à la publication d'un article dans la revue Environmental Health Perspectives (428).

1. Contexte et objectifs

Les effets aigus de la pollution atmosphérique sur la santé respiratoire des enfants et des adultes asthmatiques sont bien connus (323,331,335,337). De nombreuses études soutiennent un effet délétère d'une exposition chronique à la pollution atmosphérique sur la santé respiratoire des enfants, et notamment pour l'apparition de l'asthme (341,342). Chez l'adulte, le rôle de la pollution atmosphérique sur l'incidence de l'asthme a été suggéré par un nombre limité d'études (11,343,344), et ne peut pas être extrapolé à partir des résultats chez les enfants, car l'asthme de l'enfant et de l'adulte sont des phénotypes bien distincts, présentant des caractéristiques cliniques, biologiques ou génétiques différentes (131). Deux revues de la littérature ont récemment conclu que les données publiées suggéraient un possible rôle de la pollution atmosphérique dans

⁴ En 2011 et 2012, en parallèle de ma thèse, j'ai participé à la mise en application de la méta-analyse (écriture des programmes, calculs, assemblage des résultats) concernant l'étude de l'incidence de l'asthme dans le cadre du projet ESCAPE. J'étais également analyste pour les cohortes E3N et EGEA, toutes deux incluses dans le programme respiratoire du projet pour l'incidence de l'asthme mais également le déclin de la fonction ventilatoire et la bronchite chronique en lien avec la pollution atmosphérique. Ma participation, bien que parallèle à ma thèse, s'intègre dans une perspective de recherche des déterminants de la variabilité de l'expression de l'asthme à long terme.

⁵ <http://www.escapeproject.eu>

l'incidence de l'asthme de l'adulte mais que la puissance statistique limitée dans la plupart des analyses ne permettait pas de conclure fermement (11,343).

Le projet européen ESCAPE (*European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*) a développé, pour la première fois à grande échelle, un protocole standardisé pour mesurer, modéliser et attribuer des estimations individuelles d'exposition à différents polluants atmosphériques (429,430). Dans le cadre de ce projet, tirant partie d'un suivi de plus de 10 dans 6 cohortes européennes regroupant 23 704 participants issus de 8 pays, l'association entre l'exposition chronique à la pollution atmosphérique et l'incidence de l'asthme chez l'adulte a été évaluée.

2. Matériels et méthodes

Cohortes

Six cohortes regroupant 24 zones dans 8 pays européens ont contribué à l'analyse de l'incidence de l'asthme chez l'adulte sur une période de plus de 10 ans. Trois des cohortes ont été initiées pour étudier la santé respiratoire et l'asthme : ECRHS (*The European Community Respiratory Health Survey*) (431), EGEA (étude Épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme) (408) et SAPALDIA (*Swiss study on Air Pollution And Lung Disease In Adults*) (432). Ces 3 cohortes permettaient de disposer d'informations détaillées sur les symptômes respiratoires ainsi que des résultats de tests de provocation bronchique (hyperréactivité bronchique) et de tests cutanés (sensibilisation allergique). Les trois autres cohortes ne sont pas ciblées sur la santé respiratoire ou l'asthme. Tout comme SAPALDIA, l'étude SALIA (*Study on the influence of Air pollution on Lung function, Inflammation and Aging*) (433) avait pour objectif principal d'étudier les effets de la pollution atmosphérique sur la santé. Les populations des études ECRHS, SAPALDIA et NSHD (*Medical Research Council's National Survey of Health and Development*) (434) sont représentatives de l'ensemble de la population générale nationale. Les cohortes SALIA et E3N (étude Épidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale) (398) n'incluent que des femmes âgées. La population EGEA inclut une grande proportion de parents d'enfants asthmatiques recrutés dans des services hospitaliers.

Définition de l'incidence de l'asthme

Les cohortes ECRHS, EGEA et SAPALDIA ont toutes les trois débutées au début des années 1990, et ont effectué un suivi 9 à 12 ans plus tard. NSHD est une cohorte de naissance incluant des participants nés en 1946 avec plus de 20 suivis, et des informations sur l'asthme en 1989 et 1999. Les femmes E3N ont été recrutées en 1990 et suivies régulièrement jusqu'en 2005. Les femmes SALIA ont été recrutées en 1985 avec un suivi en 2006.

Pour chaque cohorte, l'absence d'asthme à l'entrée et l'incidence de l'asthme pendant le suivi ont été définies comme le montre le Tableau 17. Deux principes ont été appliqués, l'harmonisation des définitions entre les 6 cohortes et l'optimisation des informations disponibles. Les définitions standardisées de l'asthme issues des questionnaires BMRC et ECRHS ont été utilisées quand elles étaient disponibles. L'incidence de l'asthme n'est définie que parmi les participants non asthmatiques à l'entrée. Pour améliorer la spécificité de la définition de l'incidence, les participants définis non asthmatiques à l'entrée mais rapportant au moins 3 symptômes d'asthme (parmi 5, selon score proposée par Pekkanen et coll.) dans les 12 derniers mois étaient exclus – uniquement possible dans ECRHS, EGEA et SAPALDIA (72,78).

TABLEAU 17. VARIABLES UTILISEES POUR DEFINIR L'ASTHME A L'ENTREE ET AU SUIVI DANS CHACUNE DES

6 COHORTES						
	ECRHS	EGEA	E3N	NSHD	SALIA	SAPALDIA
Entrée	1991-3	1991-5	1992	1989	1986	1991
Asthme :						
Asthme vie	x	x	x	x		x
Diagnostic par un médecin	x	x			x	x
Crise d'étouffement ou d'essoufflement au repos avec sifflements		x				x
Médicaments pour asthme					x	
Symptômes d'asthme (12 mois)	x	x				x
Asthme actif (12 mois) :						
Crise d'asthme	x	x				x
Médicaments pour asthme	x	x				x
Suivi						
1998-2002						
2003-7						
2005						
1999						
2006						
2002						
Asthme :						
Asthme vie	x	x	x [†]	x [‡]	x	x
Crise d'étouffement ou d'essoufflement au repos avec sifflements		x				
Diagnostic par un médecin					x	
Age de début d'asthme	x	x	x		x	x

Un participant est considéré comme cas incident s'il est défini comme non asthmatique à l'entrée et asthmatique au suivi. Une définition de l'asthme incident plus stricte utilise l'âge de début d'asthme (comme analyse de sensibilité). † Au moins une réponse positive à la question sur l'asthme entre 1992 et 2008 (7 questionnaires). ‡ La question porte sur les 10 dernières années.

Covariables

Les covariables considérées dans les analyses ont été choisies d'après la littérature et mesurées à l'inclusion : le statut tabagique (non-fumeurs, ex-fumeurs, fumeurs), le niveau d'études (bas, moyen élevé) et l'IMC (surpoids *vs* poids normal – $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ *vs* $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$, respectivement). Dans ECRHS, en raison du grand nombre de données manquantes sur l'IMC (plus de 20%), une catégorie supplémentaire a été créée. Dans les modèles, la covariable zone fait référence soit à la ville de résidence (ECRHS, EGEA, E3N, SAPALDIA), soit au pays (NSHD : Angleterre, Pays de Galles, Écosse). Toutes les participantes de SALIA font partie d'une seule et même zone (la région de la Ruhr en Allemagne).

Estimation de l'exposition

Les mesures pour le NO_2 et les NO_x ont été conduites sur 3 saisons, en 2010 ou 2011, avec des capteurs passifs installés dans 24 zones. Les mesures pour les particules ont quant à elles été conduites dans 12 zones. Les estimations de l'exposition (concentrations en NO_2 , NO_x , PM_{10} , $PM_{2,5}$, PM_{coarse} , $PM_{2,5}$ absorbance) à l'adresse résidentielle des participants au moment du suivi sont issues d'une modélisation LUR permettant une résolution spatiale très fine (429,430). Les estimations ont ensuite été rétro-extrapolées pour correspondre à la fin de la période de définition de l'incidence, en utilisant des données de stations fixes disponibles à cette période. Des rétro-extrapolations plus anciennes (pour le début de la période d'analyse) n'ont pas pu être effectuées par manque de données. Pour les années 2010 et 2011, des indicateurs de trafic automobile étaient disponibles : intensité du trafic automobile sur la route la plus proche du domicile et volume du trafic automobile dans un rayon de 100 mètres autour du domicile.

Stratégie d'analyse

Dans chaque cohorte, des régressions logistiques ont été réalisées pour chacune des mesures d'exposition à la pollution atmosphérique selon différents niveaux d'ajustement : non ajusté (modèle 1), ajusté sur l'âge et le sexe (modèle 2), ajusté sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, le niveau d'études et le surpoids (modèle 3). Des analyses en sous-groupes ont également été réalisées selon l'âge (<50 ans *vs* ≥ 50 ans), le sexe et le statut tabagique (n'a jamais fumé *vs* a déjà fumé). La zone (ville, pays, région) était considérée comme effet aléatoire dans tous les modèles – sauf pour l'analyse dans l'étude EGEA, où un effet aléatoire sur la ressemblance familiale a été pris en compte. Les modèles impliquant les indicateurs de trafic automobile ont par ailleurs été ajustés sur la concentration de fond en NO_2 .

Une méta-analyse incluait les résultats pour chacune des cohortes. La statistique I^2 était calculée pour quantifier l'hétérogénéité des résultats entre les cohortes. Le résultat de la méta-analyse a été interprété sous l'hypothèse d'un effet fixe en l'absence d'hétérogénéité entre les cohortes ($p > 0,10$) et sous l'hypothèse d'un

effet aléatoire en présence d'hétérogénéité. Pour la méta-analyse en sous-groupes (âge, sexe, statut tabagique), des résultats spécifiques à chaque sous-groupe ont été obtenus et comparés.

Des analyses de sensibilité ont été conduites : 1) pour tester la robustesse des associations à un changement de fenêtre d'exposition, en utilisant les estimations retro-extrapolées du NO₂ et des PM₁₀ ; 2) pour évaluer l'impact de la qualité des estimations, en limitant les analyses aux zones pour lesquelles la capacité prédictive des modèles LUR était bonne (pourcentage de variance expliquée (R²) par les modèles ≥60% lors de la validation croisée) ; 3) pour mieux comparer les résultats du NO₂ et du PM₁₀, en limitant les analyses du NO₂ aux zones pour lesquelles les PM₁₀ étaient disponibles ; 4) pour étudier l'effet d'un polluant en particulier sur un autre, en réalisant des modèles bi-polluants incluant le NO₂ et les PM₁₀ ; 5) pour évaluer l'impact d'une meilleure caractérisation de l'incidence de l'asthme sur les résultats, en excluant les participants qui ont déclaré un âge de début d'asthme (±2 ans) avant l'entrée dans l'étude ; 6) pour évaluer l'impact d'expositions extrêmes sur les résultats, en excluant les participants dont les estimations étaient <5^{ème} percentile ou >95^{ème} percentile ; 7) pour tester la robustesse des associations à un changement de méthode statistique, en incluant la zone (ville, région, pays) en tant qu'effet fixe dans les analyses, comme utilisé précédemment (435) ; 8) pour réduire les biais de classification liés à l'exposition, en limitant les analyses aux participants qui n'ont pas déménagé. Une précédente analyse sur l'incidence de l'asthme menée dans ECRHS avait utilisé des estimations du NO₂ selon le modèle APMOSPHERE (*Air Pollution Modelling for Support to Policy on Health and Environmental Risk in Europe*, modèle basé sur un système d'information géographique, résolution 1km×1km) (435,436). Une analyse spécifique a donc été menée dans ECRHS pour comparer les associations obtenues avec les estimations ESCAPE et celles d'APMOSPHERE, afin de tester la sensibilité des résultats à différentes estimations. Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel STATA, version 12 (StataCorp, College Station, Texas, USA). Seuls les résultats concernant le NO₂ et les PM₁₀ sont présentés ici.

3. Résultats

Description de la population

Les 6 cohortes incluaient 1 257 cas d'asthme incident pour une population totale de 23 704 participants (Tableau 18). En raison des protocoles de recrutement très hétérogènes, les populations issues des cohortes différaient sur de nombreuses caractéristiques. Le taux d'incidence de l'asthme variait de 2,9 cas /1 000 personnes /an dans SAPALDIA à 8,3 cas /1 000 personnes /an dans EGEA. Dans les trois cohortes initiées pour étudier la santé respiratoire (ECRHS, EGEA, SAPALDIA), les participants avec un asthme incident étaient plus nombreux à présenter une hyperréactivité bronchique à l'entrée (28%) et beaucoup plus nombreux au suivi (40%) par rapport aux participants qui n'ont pas développé d'asthme (9% et 9%, respectivement) (Tableau 19). La sensibilisation allergique était également plus fréquente à l'entrée et au suivi chez les participants avec un asthme incident, en comparaison des non asthmatiques. Des résultats équivalents étaient observés pour le rhume des foies (sauf dans NSHD et EGEA).

TABLEAU 18. DESCRIPTION DES PARTICIPANTS DANS CHACUNE DES COHORTES POUR L'ANALYSE DE L'INCIDENCE DE L'ASTHME DANS LE PROJET ESCAPE

	ECRHS		EGEA		E3N		NSHD		SALIA		SAPALDIA	
	Non asthma- tiques	Cas incidentes										
n	3 657	145	468	49	12 012	751	2 245	94	1 925	148	2 140	70
Femmes	1 905 (52,1)	97 (66,9)*	255 (54,5)	28 (57,1)	12 012 (100)	751 (100)	1 175 (52,3)	56 (59,6)	1 925 (100)	148 (100)	1 130 (52,8)	43 (61,4)
Age (ans), m (ec)	34,1 (7,1)	33,6 (7,5)	41,1 (12,1)	35,6 (12,9)*	49,4 (6,6)	48,9 (6,4)*	43,0 (0)	43,0 (0)	54,5 (0,7)	54,5 (0,6)	42,4 (11,5)	38,0 (11,0)
Age ≥50 ans	-	-	107 (22,9)	7 (14,3)	5 150 (42,9)	284 (37,8)	-	-	1 925 (100)	148 (100)	662 (30,9)	11 (15,7)*
IMC (kg/m ²), m (ec)	24,0 (3,7)	24,2 (5,1)	23,2 (3,5)	23,2 (4,5)	22,2 (2,8)	22,6 (3,2)*	25,3 (4,0)	27,1 (5,2)*	27,2 (4,3)	27 (3,9)	23,7 (3,7)	23,7 (3,8)
IMC ≥25 kg/m ²	1 043 (32,6)	44 (34,7)	120 (26,0)	15 (30,6)	1 565 (13,3)	134 (18,2)*	1 008 (45,2)	62 (66,7)	1 281 (66,7)	98 (66,2)	663 (31,4)	20 (28,6)
Fumeurs	1 315 (36,0)	43 (29,7)	115 (24,7)	23 (46,9)*	1 992 (16,6)	145 (19,3)	585 (26,1)	27 (28,7)	214 (11,2)	23 (15,5)	768 (35,9)	17 (24,3)
Ex-fumeurs	757 (20,7)	37 (25,5)	113 (24,3)	5 (10,2)	4 059 (33,9)	257 (34,3)	950 (42,4)	37 (39,4)	166 (8,7)	8 (5,4)	447 (20,9)	19 (27,1)
Non-fumeurs	1 585 (43,3)	65 (44,8)	237 (51,0)	21 (42,9)	5 936 (49,5)	348 (46,4)	705 (31,5)	30 (31,9)	1 539 (80,2)	117 (79,1)	924 (43,2)	34 (48,6)
Niveau d'études bas	842 (23,0)	40 (27,6)	118 (25,8)	8 (17,4)	275 (2,4)	25 (3,4)*	866 (40,7)	47 (50,5)	416 (21,8)	37 (25,0)	156 (7,3)	6 (8,6)
Moyen	1 255 (34,3)	40 (27,6)	100 (21,8)	7 (15,2)	717 (6,2)	59 (8,1)	1 024 (48,2)	39 (41,9)	935 (49,0)	75 (50,7)	1 335 (62,4)	42 (60,0)
Élevé	1 558 (42,6)	65 (44,8)	240 (52,4)	31 (67,4)	10 565 (91,4)	644 (88,5)	236 (11,1)	7 (7,5)	558 (29,2)	36 (24,3)	649 (30,3)	22 (31,4)
Déménagement†	1 650 (45,2)	61 (42,1)	210 (44,9)	27 (55,1)	3 289 (27,4)	230 (30,6)	877 (39,2)	35 (37,2)	341 (17,7)	22 (14,9)	1 026 (47,9)	35 (50,0)

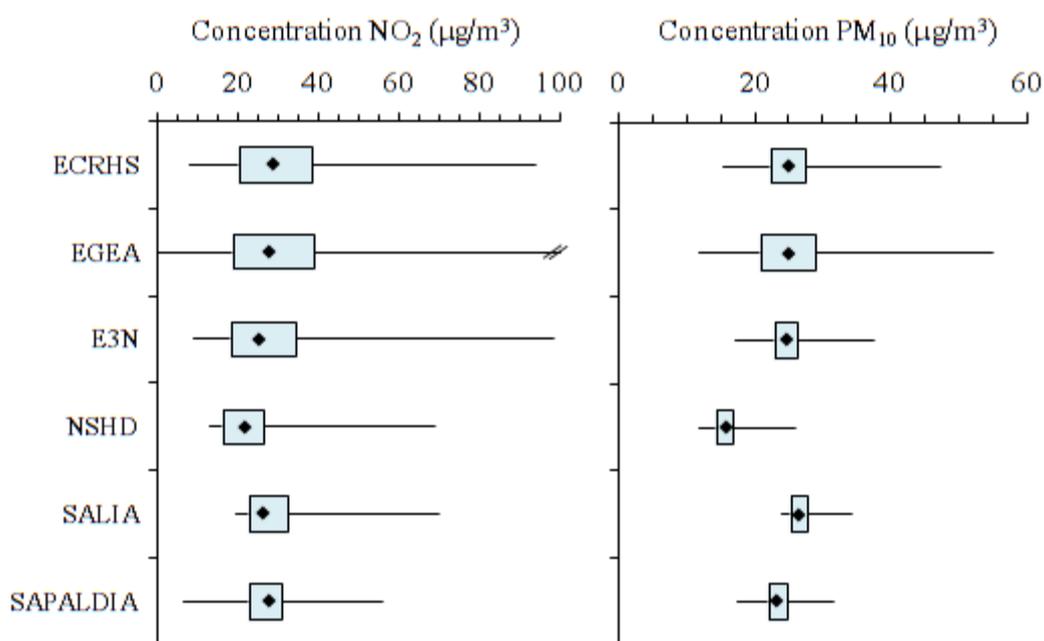
Résultats présentés en n (%) sauf indication contraire. Age, IMC et statut tabagique recueillis à l'entrée de la période d'étude. Dans EGEA, 24% des 517 participants ont au moins un membre de leur famille asthmatique. † Déménagement pendant la période d'étude. m : moyenne, ec : écart-type, IMC : Indice de Masse Corporelle. * p<0,05 comparant les non asthmatiques et les cas incidents.

TABLEAU 19. CARACTERISTIQUES LIEES A L'ASTHME POUR LES PARTICIPANTS DE L'ANALYSE DE L'INCIDENCE DE L'ASTHME DANS ESCAPE

	ECRHS		EGEA		E3N		NSHD		SALIA		SAPALDIA	
	Non asthma- tiques	Cas incidentes										
n	3 657	145	468	49	12 012	751	2 245	94	1 925	148	2 140	70
Hyperréactivité bronchique :												
Entrée	227 (7,9)	43 (38,4)	48 (12,5)	11 (29,0)	-	-	-	-	-	-	138 (8,7)	3 (6,4)
Suivi	230 (10,5)	41 (43,6)	32 (12,1)	12 (48,0)	-	-	-	-	-	-	56 (5,4)	5 (17,9)
Sensibilisation allergique :												
Entrée	722 (24,6)	62 (52,1)	162 (35,5)	22 (44,9)	-	-	-	-	-	-	512 (28,2)	30 (50,0)
Suivi	681 (23,8)	62 (55,4)	123 (33,2)	22 (55,0)	-	-	-	-	-	-	439 (30,2)	23 (54,8)
Rhume des foins :												
Entrée	694 (19,0)	66 (45,5)	116 (25,1)	17 (35,4)	1298 (10,8)	186 (24,8)	361 (16,1)	18 (19,2)	88 (4,7)	15 (10,2)	363 (17,4)	27 (39,7)
Suivi	766 (21,0)	78 (53,8)	116 (28,8)	27 (64,3)	572 (4,8)	127 (16,9)	514 (22,9)	38 (40,4)	87 (5,2)	27 (18,8)	381 (18,1)	36 (51,4)
Eczéma :												
Entrée	1223 (33,5)	63 (43,5)	107 (23,1)	14 (29,2)	-	-	-	-	-	-	806 (38,1)	36 (51,4)
Suivi	1294 (35,5)	69 (47,6)	103 (25,3)	16 (37,2)	-	-	-	-	76 (4,2)	17 (12,6)	619 (34,6)	32 (57,1)

Résultats présentés en n (%). Hyperréactivité bronchique définie par une dose de méthacholine <1 mg provoquant une baisse de 20% dans la mesure du volume expiratoire maximal en 1 seconde. Sensibilisation allergique définie par au moins un test cutané positif (EGEA, SAPALDIA et entrée de ECRHS) ou au moins une (parmi 4) IgE spécifique >0,35 U/mL (suivi de ECRHS).

FIGURE 11. CONCENTRATIONS EN NO₂ ET PM₁₀ DANS CHAQUE COHORTE



La boîte représente le premier et le troisième quartile. Les moustaches s'étendent du minimum au maximum. Le losange désigne la médiane. Estimations obtenues par modélisation *Land Use Regression*.

Estimations de l'exposition aux polluants de l'air extérieur

Les moyennes et médianes des estimations d'exposition étaient plus faibles pour les participants de NSHD en comparaison des 5 autres cohortes, bien que les distributions se chevauchent largement entre les 6 cohortes (Figure 11). La plus forte concentration moyenne en NO₂ était observée dans E3N (moyenne (±écart-type) : 31 (±13) µg/m³) et la plus faible était observée dans NSHD avec 22 (±7) µg/m³. Pour les PM₁₀, la plus forte concentration moyenne était observée dans SALIA (27 (±2) µg/m³) et la plus faible était observée dans NSHD avec 16 (±2) µg/m³. Les coefficients de corrélations entre les estimations des concentrations en NO₂ et PM₁₀ variaient de 0,53 dans E3N à 0,83 dans SAPALDIA. Tous les modèles LUR montraient de bonnes performances, la plupart des R² de validation croisée étaient supérieurs à 80%.

Associations entre la pollution atmosphérique et l'incidence de l'asthme

Les modèles avec différents niveaux d'ajustement donnaient des résultats semblables (Tableau 20). Après un ajustement complet, le résultat de la méta-analyse pour le NO₂ était positif (odds ratio [IC 95%] = 1,10 [0,99-1,21], p=0,10). L'association n'était pas modifiée avec l'utilisation des estimations rétro-extrapolées (1,10 [1,00-1,20], p=0,09). Bien que les associations dans chaque cohorte suggèrent une hétérogénéité, avec notamment des résultats plus forts dans EGEA en comparaison des 5 autres cohortes, le test d'hétérogénéité (I²) n'était pas statistiquement significatif (Figure 12).

TABLEAU 20. RESULTATS DES META-ANALYSES POUR LES ASSOCIATIONS ENTRE L'EXPOSITION A LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE ET L'INCIDENCE DE L'ASTHME

	Modèle brut	Ajusté sur âge et sexe	Ajusté sur âge, sexe, statut tabagique, IMC, niveau d'études	I²	p(I²)
N	23 693	23 693	22 814		
NO ₂	1,11 [1,00-1,23]	1,04 [0,99-1,09]	1,10 [0,99-1,21]	46,2%	0,10
NO ₂ rétro-extrapolé	1,10 [1,00-1,21]	1,04 [0,99-1,09]	1,10 [1,00-1,20]	49,6%	0,08
N	17 798	17 798	17 098		
PM ₁₀	1,05 [0,89-1,24]	1,05 [0,89-1,24]	1,04 [0,88-1,23]	0,0%	0,44
PM ₁₀ rétro-extrapolé	1,04 [0,88-1,24]	1,04 [0,88-1,24]	1,04 [0,87-1,24]	0,0%	0,78

Résultats présentés en odds ratio [intervalle de confiance à 95%], pour une augmentation de 10 µg/m³. Les régressions logistiques incluent un effet aléatoire sur la zone, sauf pour EGEA (ressemblance familiale) et SALIA (une seule zone). I² : variation de l'estimateur (l'odds ratio) due à l'hétérogénéité entre les cohortes. IMC : Indice de Masse Corporelle.

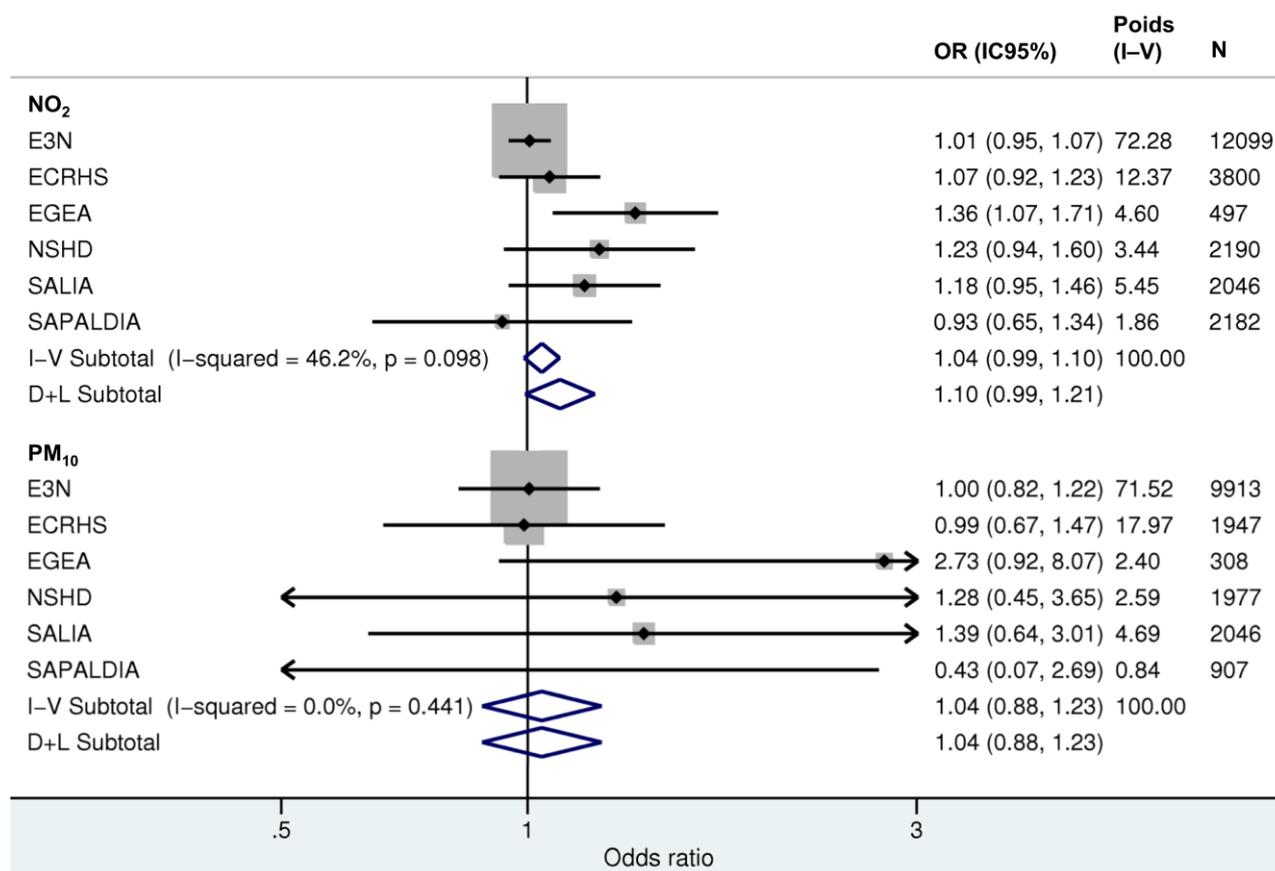
Le paramètre estimé pour le NO₂ dans la méta-analyse était positif pour chacune des analyses de sensibilité et des analyses en sous-groupes (Tableau 22). Prendre en compte la zone en tant qu'effet fixe augmentait la force de l'association à 1,14 [1,01-1,29], modification principalement induite par l'augmentation de l'association dans ECRHS (odds ratio [IC 95%] = 1,41 [1,10-1,80] avec l'effet fixe, et 1,07 [0,92-1,23] avec l'effet aléatoire). Exclure les participants qui ont déménagé et exclure les participants avec des estimations extrêmes diminuaient les associations (1,04 [0,98-1,10] et 1,03 [0,97-1,10], respectivement). Une plus forte association entre le NO₂ et l'incidence de l'asthme était observée chez les participants ayant déjà fumé en comparaison des non-fumeurs (odds ratio [IC 95%] = 1,13 [0,99-1,23] et 1,01 [0,88-1,16], respectivement) mais l'interaction était non significative (p d'interaction = 0,35). L'âge et le sexe ne modifiaient pas les associations.

Les résultats de la méta-analyse pour les PM₁₀ montraient des associations positives mais non significatives que ce soit pour les estimations ESCAPE ou leurs rétro-extrapolations (odds ratio [IC 95%] = 1,04 [0,87-1,24] et 1,04 [0,88-1,23], respectivement) (Tableau 20 et Figure 12). Les résultats augmentaient dans beaucoup d'analyses de sensibilité, mais n'atteignaient jamais le seuil de la significativité statistique (Tableau 22). Exclure les participants qui ont déménagé et exclure les participants avec des estimations extrêmes augmentaient les associations entre l'incidence de l'asthme et les PM₁₀ (1,12 [0,91-1,37] et 1,11 [0,89-1,37], respectivement).

Dans le modèle bi-polluant, les résultats pour le NO₂ augmentaient de 1,10 [0,99-1,21] à 1,17 [0,99-1,38], alors qu'ils diminuaient pour les PM₁₀ de 1,04 [0,88-1,23] à 0,98 [0,79-1,21] (Tableau 22).

Dans la population ECRHS, la comparaison des résultats utilisant les estimations ESCAPE du NO₂ ou les estimations précédentes d'APMOSPHERE montrait que les résultats étaient sensibles à la fois à l'approche statistique (effet fixe, effet aléatoire) et au modèle d'exposition (Tableau 21). Les associations obtenues avec les estimations d'exposition selon le modèle APMOSPHERE étaient plus fortes que celles basées sur les estimations du modèle ESCAPE. De manière générale, de plus fortes associations étaient observées dans les modèles impliquant la zone comme effet fixe, en comparaison d'un modèle à effet aléatoire, quel que soit l'estimateur d'exposition.

FIGURE 12. RESULTATS DES META-ANALYSES POUR LES ASSOCIATIONS ENTRE L'INCIDENCE DE L'ASTHME ET L'EXPOSITION AU NO₂ ET AUX PM₁₀ (POUR 10 µG/M³)



Les régressions logistiques de chaque cohorte incluaient la zone (pays, villes) en tant qu'effet aléatoire, sauf EGEA (dépendance familiale) et SALIA (une seule zone), et étaient ajustées sur l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, le statut tabagique et le niveau d'études. I-squared : variation de l'estimateur (l'odds ratio) due à l'hétérogénéité entre les cohortes. I-V : modèle à effet fixe (utilisation de la pondération par l'inverse de la variance) pour obtenir les résultats de la méta-analyse en l'absence d'hétérogénéité. D+L : modèle à effet aléatoire (méthode DerSimonian et Laird) pour obtenir les résultats de la méta-analyse en présence d'hétérogénéité. Les losanges noirs représentent les odds ratios dans chaque cohorte et les lignes horizontales représentent les intervalles de confiance à 95%. Le carré gris représente le poids statistique de chaque cohorte dans la méta-analyse. Les losanges bleus représentent le résultat de la méta-analyse avec son intervalle de confiance à 95%. OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance.

TABLEAU 21. COMPARAISON DES ASSOCIATIONS ENTRE L'INCIDENCE DE L'ASTHME ET L'EXPOSITION AU NO₂ ESTIMÉE SELON APMOSPHERE ET ESCAPE DANS L'ETUDE ECRHS

<i>Estimation de l'exposition au NO₂ selon :</i>	APMOSPHERE	ESCAPE
Prise en compte de la zone dans les modèles :		
Non incluse	1,11 [0,97-1,28]	1,00 [0,89-1,12]
Effet fixe	1,94 [1,27-2,95]	1,18 [0,98-1,43]
Effet aléatoire	1,16 [0,95-1,43]	1,04 [0,91-1,20]

Résultats présentés en odds ratio [intervalle de confiance à 95%] pour 10 µg/m³ d'augmentation dans la concentration en NO₂. Modèles ajustés sur âge, sexe, statut tabagique et niveau d'études. La variable zone correspond aux villes de résidence des participants. Les 3 378 participants ECRHS disposant des deux estimations de l'exposition ont été inclus.

TABLEAU 22. RESULTATS DES META-ANALYSES DE SENSIBILITE ET EN SOUS-GROUPES POUR LES ASSOCIATIONS ENTRE L'EXPOSITION AU NO₂ ET AUX PM₁₀ ET L'INCIDENCE DE L'ASTHME

	N		Odds ratio [IC 95%]		I ²	
	NO ₂	PM ₁₀	NO ₂	PM ₁₀	NO ₂	PM ₁₀
Stratifications :						
Age <50 ans	14 875	10 499	1,08 [0,96-1,21]	1,07 [0,86-1,32]	56,60%*	10,60%
Age ≥50 ans	7 909	6 287	1,02 [0,94-1,12]	1,05 [0,78-1,42]	0,00%	0,00%
Fumeurs	11 664	8 576	1,13 [1,00-1,29]	1,17 [0,79-1,74]	49,80%*	40,30%
Non-fumeurs	11 159	8 433	1,01 [0,88-1,16]	1,10 [0,87-1,39]	50,00%*	0,00%
Hommes	4 098	2 264	1,06 [0,92-1,24]	1,00 [0,63-1,59]	0,00%	0,00%
Femmes	18 725	14 751	1,07 [0,97-1,19]	1,07 [0,91-1,26]	0,45	0,00%
Analyses de sensibilité :						
Exclusion des participants ayant déménagé	15 289	11 780	1,04 [0,98-1,11]	1,12 [0,91-1,37]	0,00%	0,00%
Exclusion des estimations extrêmes	20 642	15 412	1,03 [0,97-1,10]	1,11 [0,89-1,37]	0,00%	0,00%
La zone en tant qu'effet fixe	22 814	17 098	1,14 [1,01-1,29]	1,05 [0,86-1,29]	59,20%*	2,00%
Restriction zones avec PM ₁₀	17 097	17 098	1,11 [0,99-1,24]	1,04 [0,88-1,23]	39,40%	0,00%
Restriction zones avec R ² ≥60%†	21 048	-	1,09 [0,98-1,21]	-	47,40%*	-
Modèle bi-polluant	17 097	17 097	1,17 [0,99-1,38]	0,98 [0,79-1,21]	46,20%*	0,00%
Définition avec l'âge de début	19 935	14 585	1,09 [0,93-1,28]	1,07 [0,59-1,93]	65,40%*	64,10%*

Résultats présentés en odds ratio [intervalle de confiance à 95%] pour une augmentation de 10 µg/m³. Les analyses sont ajustées sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, l'indice de masse corporelle et le niveau d'études. Les régressions logistiques incluent un effet aléatoire sur la zone, sauf pour EGEA (ressemblance familiale) et SALIA (une seule zone), et pour l'analyse de sensibilité avec la zone en effet fixe. I² : variation de l'estimateur (l'odds ratio) due à l'hétérogénéité entre les cohortes. † R² (% de variance expliquée) issu d'une validation croisée permettant d'évaluer les qualités de la modélisation des concentrations en NO₂. IC : intervalle de confiance. * p < 0,10.

4. Discussion

Les résultats de cette méta-analyse, une des plus grandes réalisées à ce jour, indiquaient que l'incidence de l'asthme était positivement associée à la concentration estimée de chacun des polluants considérés. L'association était à la limite de la significativité pour le NO₂, avec un odds ratio de 1,10 [0,99-1,21] pour une augmentation de la concentration de 10 µg/m³. Globalement, ces résultats suggèrent mais ne confirment pas le rôle d'une exposition chronique à la pollution atmosphérique dans l'incidence de l'asthme de l'adulte.

La force de l'étude réside dans la taille de la population, incluant plus de 23 000 participants, résidents dans 20 villes de 8 pays Européens, pour lesquelles des estimations d'exposition à différents polluants atmosphériques ont été évaluées à l'adresse résidentielle en suivant un protocole standardisé. L'absence d'associations significatives peut correspondre à trois interprétations : une telle association n'existe pas, la pollution atmosphérique n'affecte qu'une partie de la population adulte ou l'association n'a pas pu être mise en évidence à cause d'un biais ou d'un manque de puissance. Ces trois interprétations font l'objet de discussion ci-dessous.

Les estimateurs et les intervalles de confiance des résultats pour le NO₂ (1,10 [0,99-1,21] pour 10 µg/m³) sont cohérents avec ceux de précédents travaux ayant étudié le rôle du NO₂ dans l'incidence de l'asthme chez l'adulte : 1,54 [1,00-2,36] dans l'étude RHINE, 1,43 [1,02-2,01] dans ECRHS et 1,12 [0,96-1,30] (pour 11 µg/m³) dans une cohorte de femmes aux États-Unis (344,435,437). De manière intéressante, les associations avec le NO₂ augmentaient après ajustement sur la concentration en PM₁₀. Deux des 6 cohortes avaient précédemment évalué l'association entre l'exposition à la pollution atmosphérique et l'incidence de l'asthme chez les adultes. Dans ECRHS, une association positive significative était observée entre l'estimation de l'exposition individuelle selon le modèle APMOSPHERE et l'incidence de l'asthme (définition identique à celle présentée ici), ainsi que pour une définition alternative basée sur les symptômes dans les 12 derniers mois (435,438). Une explication possible à la significativité statistique de ces résultats (en comparaison de ceux observés avec le modèle ESCAPE) pourrait être la bonne concordance de temps entre la fenêtre d'exposition APMOSPHERE et la fenêtre de définition de l'incidence. Aussi, étant donné les déplacements quotidiens inhérents à une population adulte, une résolution spatiale moins fine pourrait être plus adéquate pour approcher l'exposition individuelle, en comparaison d'un modèle très précis à l'adresse résidentielle (comme le modèle ESCAPE). Dans SAPALDIA, Künzli et coll. ont observé des associations significatives entre l'incidence de l'asthme chez les non-fumeurs et l'estimation individuelle d'un marqueur de trafic spécifique (PM₁₀ liés au trafic) (439). Le projet ESCAPE ne dispose pas d'un tel marqueur, donc les comparaisons directes sont impossibles. Il est à noter que seulement 3 villes de SAPALDIA (et une seule avec des estimations pour les particules) ont été incluses dans le projet ESCAPE, alors que les précédents résultats considéraient les 8 villes de la cohorte.

Les résultats de la présente analyse doivent être interprétés dans le contexte des connaissances et des recherches actuelles sur les phénotypes d'asthme et sa variabilité d'expression au cours du temps. Il est établi que l'asthme débutant dans l'enfance touche plutôt les garçons et est plus souvent associé à une sensibilisation

allergique, en comparaison de l'asthme débutant à l'âge adulte, et chacun dépend de facteurs génétiques spécifiques (131,278). Avec l'augmentation de la prévalence de l'asthme chez l'enfant, l'éventuelle réapparition de l'asthme à l'âge adulte après une période de rémission est une préoccupation croissante en recherche. Des travaux récents conduits dans 4 des cohortes incluses dans l'analyse ESCAPE sur l'incidence de l'asthme soulignent la complexité de la variabilité de l'expression de l'asthme au long cours chez l'adulte (196,409). L'asthme dans l'enfance, l'asthme en rémission, l'asthme à l'âge adulte, l'asthme qui réapparaît après plusieurs années ou l'asthme persistant tout au long de la vie sont autant de phénotypes qui vont dépendre de facteurs génétiques ou environnementaux, et de différentes fenêtres d'exposition ou d'expression (10). L'amélioration de la caractérisation de l'asthme et de ses phénotypes au long cours aidera certainement la recherche environnementale s'intéressant aux déterminants de la maladie.

Différents biais peuvent provenir de la définition de l'évènement de santé, de l'estimation de l'exposition ou d'une confusion résiduelle. Définir l'incidence de l'asthme est plus difficile que pour d'autres évènements de santé (décès ou cancer du poumon) (440,441). Une comparaison approfondie des questionnaires et des protocoles a été entreprise pour harmoniser au mieux la définition de l'incidence sans perte d'information. Une définition rigoureuse a été choisie pour identifier seulement les cas incident, en excluant (quand c'était possible) les participants avec des symptômes d'asthme à l'entrée de la période d'étude. Des biais dans le diagnostic de l'asthme sont possibles à travers les différences culturelles dans les pays impliqués mais également à travers les différents questionnaires. Trois cohortes seulement disposaient de test de provocation bronchique, ce qui limitait la possibilité d'analyses de sensibilité combinant l'hyperréactivité bronchique et les symptômes respiratoires pour définir l'asthme, comme utilisé précédemment par Kogevinas et coll. (442). De manière générale, la validité des modèles LUR utilisés (évaluée par validation croisée) était bonne, bien qu'elle soit très variable en fonction des zones. L'analyse restreinte aux zones avec les meilleures performances ne modifiait pas les résultats. Enfin, l'hétérogénéité des populations incluses dans la présente analyse augmente le risque de biais de confusion résiduel. Des caractéristiques propres à chaque cohorte pourraient avoir biaisé les résultats, notamment le risque d'asthme lié à la famille dans EGEA et le niveau d'études élevé dans E3N. Néanmoins, presque toutes les analyses de sensibilité ou en sous-groupes conduisaient à des associations positives.

En conclusion, avec plus de 23 000 participants suivis sur plus de 10 ans, incluant 1 257 cas d'asthme incident, à travers toute l'Europe, il s'agit de la plus grande analyse destinée à évaluer les associations entre l'exposition à la pollution atmosphérique, notamment issue du trafic automobile – estimée individuellement selon un protocole standardisé et validé – et l'incidence de l'asthme. Les résultats suggèrent mais ne confirment pas le rôle de l'exposition à la pollution atmosphérique sur l'incidence de l'asthme de l'adulte. Des recherches sont nécessaires pour améliorer l'estimation de l'exposition au niveau individuel (en prenant en compte les budgets espace-temps des participants par exemple) et améliorer la caractérisation phénotypique de l'asthme tout au long de la vie, dans le but de mieux comprendre les effets de la pollution de l'air extérieur sur l'asthme.

POLLUTION ATMOSPHERIQUE ET REMBOURSEMENTS DE MEDICAMENTS POUR L'ASTHME SUR 4 ANS

Cette analyse fait l'objet d'un article en cours de rédaction.

1. Contexte et objectifs

Les recommandations GINA 2014 soulignent l'importance de l'évaluation des facteurs de risque susceptibles de favoriser au long cours la perte de contrôle, les exacerbations ou un déclin accéléré de la fonction ventilatoire (12). Les effets aigus de la pollution atmosphérique sur la santé respiratoire sont bien connus : symptômes respiratoires, exacerbations et hospitalisations chez les asthmatiques, et baisse transitoire de la fonction ventilatoire dans la population générale (148,337). Une littérature croissante indique qu'une exposition chronique à la pollution de l'air extérieur est associée à la mortalité dans la population générale (443,444), au développement de la fonction ventilatoire chez les enfants (445,446), à l'accélération du déclin de la fonction ventilatoire chez les adultes et les personnes âgées (346,347), et à l'incidence de l'asthme chez les enfants et les adultes (341,344,428). Le rôle de la pollution de l'air sur des phénotypes spécifiques de l'expression de l'asthme sur le moyen terme (<12 mois) tels que le contrôle et la sévérité de la maladie a peu été étudié (349,353). A notre connaissance les effets d'une exposition chronique à la pollution atmosphérique sur la trajectoire à long terme de l'asthme n'a jamais été étudiée.

Les bases de données médico-administratives ont d'ores et déjà été utilisées dans le but de décrire la trajectoire de l'asthme sur de longues périodes de temps (113) ainsi que pour décrire l'activité de l'asthme, le contrôle et la qualité de la prise en charge (174,179,182). Les informations sur les traitements fournies par ces bases de données sont exhaustives et longitudinales, mais les données individuelles sont limitées (âge, sexe, et commune de résidence), ne permettant pas de prendre en compte de potentiels facteurs de confusion dans les analyses (447). Pour pallier à ce problème, les bases de données médico-administratives peuvent être appariées à d'autres bases contenant des caractéristiques et des données d'expositions individuelles.

La présente analyse se base sur l'hypothèse qu'une exposition chronique à la pollution atmosphérique serait associée à une augmentation des remboursements de médicaments pour asthme (marqueur de l'activité et de la prise en charge), ainsi qu'à l'évolution de ces remboursements au cours du temps (marqueur d'une certaine progression de la maladie).

L'étude E3N, permettant de disposer pour une large cohorte de femmes asthmatiques de données individuelles exhaustives sur les remboursements de médicaments pour l'asthme ainsi que d'une estimation individuelle de l'exposition à plusieurs polluants de l'air extérieur à l'adresse résidentielle, offre l'opportunité unique d'évaluer l'effet de l'exposition chronique aux polluants de l'air sur les remboursements de

médicaments pour l'asthme. Le premier objectif portait sur l'étude de l'association entre l'exposition aux polluants de l'air extérieur et le nombre de remboursement de corticoïdes inhalés et de bronchodilatateurs inhalés d'action rapide. Le second objectif visait à évaluer le rôle de la pollution atmosphérique sur le changement, l'évolution, des remboursements de corticoïdes inhalés et de bronchodilatateurs inhalés d'action rapide au cours de 4 années successives.

2. Matériels et méthodes

Évènement d'intérêt

L'évènement d'intérêt était le nombre de boîtes de médicaments pour l'asthme remboursées sur chacune des années calendaires 2010 à 2013 (soit 4 années). Les médicaments pour l'asthme identifiés dans le cadre de la présente analyse incluaient les corticoïdes inhalés (seuls ou en associations fixes avec des bronchodilatateurs d'action longue) et les bronchodilatateurs inhalés d'action rapide.

Estimation de l'exposition à la pollution atmosphérique

Les estimations de l'exposition individuelle à la pollution atmosphérique ont été réalisées par l'INERIS (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques) et mises à disposition pour cette analyse. Les estimations des concentrations journalières en NO₂, PM₁₀, PM_{2,5} et O₃ ont été calculées pour 5 années (2009-2013) sur la base d'une simulation issue de la modélisation chimie-transport CHIMERE⁶ puis d'une méthode d'interpolation de type *krigeage*.

Pour estimer la concentration d'un polluant en un point (identifié par sa longitude(x) et sa latitude(y)) d'une grille, le modèle CHIMERE résout de multiples équations prenant en compte différents processus chimiques (durée de vie, réactions chimiques potentielles avec d'autres polluants) et physiques (liés au transport : sources d'émissions, températures, vents, dépôts) connus pour augmenter ou diminuer la concentration en ce point pour un temps donné (448,449). Les modélisations CHIMERE ont été produites ainsi pour chaque polluant, heure par heure, pour une grille prédéterminée (4km×4km) sur la France métropolitaine. Pour s'assurer de leurs validités, les estimations ont été comparées à des données issues de stations rurales et urbaines de fond (c'est-à-dire non soumises à l'influence directe d'une source d'émission) et montraient une bonne concordance. Des moyennes journalières ont été calculées pour faciliter la suite des manipulations. Les simulations journalières CHIMERE ont ensuite été combinées à des mesures issues de stations fixes, l'objectif étant d'accorder les concentrations (simulées et observées) tout en respectant la physique du phénomène et de fournir une représentation de la situation qui soit la plus réaliste possible. Une

⁶ <http://www.lmd.polytechnique.fr/chimere/>

méthode d'interpolation a été mise en œuvre : la concentration d'un polluant en un point (longitude(x), latitude(y)) s'exprime comme une combinaison linéaire des mesures, faites ou simulées, en des points voisins. La résolution spatiale pour le NO₂, les PM₁₀ et les PM_{2,5} a ainsi été affinée à 1km×1km. Pour l'ozone, polluant principalement régional, la grille était identique à la simulation initiale (4km×4km). La qualité des estimations, notamment évaluée par une méthode de validation croisée (*leave-one-out*) a été jugée bonne. Les informations détaillées concernant le processus de validation de la qualité des estimations n'étaient pas disponibles pour la présente analyse.

Les géocodes des adresses résidentielles des femmes de la population E3N étaient disponibles pour presque tous les questionnaires. Pour la présente analyse, les adresses disponibles en 2008 ont été considérées afin d'être au plus près de la période d'estimation (2009-2013). Si l'adresse en 2008 était indisponible (manquante ou non géocodée), l'adresse de 2005 était utilisée. À chaque adresse résidentielle a été attribuée l'estimation de la concentration faite au point le plus proche. L'exposition moyenne annuelle à chaque polluant atmosphérique (NO₂, PM₁₀, PM_{2,5}) a été estimée de 2009 à 2013. Pour l'ozone, les moyennes annuelles étaient calculées sur une période d'avril à septembre.

Les concentrations en NO₂ estimées par le modèle de l'INERIS en 2009 et 2010 étaient fortement corrélées à celles estimées par le modèle LUR issu du projet ESCAPE en 2010 et 2011 ($\rho_{\text{spearman}}=0,7$; n=581). Des corrélations plus faibles étaient observées pour les concentrations en particules ($\rho_{\text{spearman}}=0,3$ pour les PM₁₀ et $\rho_{\text{spearman}}=0,4$ pour les PM_{2,5} ; n=469).

Population

La population d'analyse incluait toutes les femmes asthmatiques de la cohorte E3N (au moins une réponse positive à la question « avez-vous déjà eu une crise d'asthme ? » entre 1992 et 2009) pour lesquelles les estimations de l'exposition à la pollution atmosphérique étaient disponibles, et qui avaient reçu un traitement de fond régulier pour l'asthme au cours de la période d'étude 2010-2013, défini par ≥ 3 remboursements de corticoïdes inhalés sur au moins une année calendaire. Un seuil à 3 a été choisi afin d'exclure au mieux les remboursements saisonniers non destinés à l'asthme ou trop ponctuels pour refléter un réel traitement de fond de la maladie. Au total, 2 364 femmes répondaient à ces critères.

Stratégie d'analyse

Une analyse détaillée a été menée afin de décrire au mieux les remboursements de corticoïdes inhalés et de bronchodilatateurs d'action rapide. Leurs associations avec des covariables connues pour avoir un effet sur la consommation des médicaments pour l'asthme ont été considérées : l'âge (calculé pour le 1^{er} juin 2009), l'indice de masse corporelle (IMC, en kg/m² : <20, [20-25[, [25-30[et ≥ 30), le niveau d'études (4 catégories : \leq certificat d'aptitude professionnelle, bac à bac+2, bac+3 à bac+4 et \geq bac+5) et le statut tabagique (non-

fumeuses, ex-fumeuses, fumeuses). La dernière mise à jour pour le statut tabagique datait de 2005 ; celle de l'IMC datait de 2008. Le nombre total de réponses positives à la question sur l'asthme dans les questionnaires E3N (jusqu'à 9 réponses positives entre 1992 et 2009) a été considéré comme marqueur de la persistance de l'activité de la maladie. Sous l'hypothèse d'un accès aux soins plus difficile dans certaines zones, une variable contextuelle correspondant au niveau d'urbanisation de la commune de résidence a été prise en compte – urbain (centre-ville), quasi-urbain (banlieue), rural. A des fins descriptives, l'évolution des remboursements (en nombre/an) a été obtenue individuellement en régressant le nombre de remboursements annuels sur les années calendaires (de 2010 à 2013). Dans la suite des analyses, une distribution négative binomiale (de comptage) a été considérée pour modéliser le nombre de remboursements annuels de corticoïdes inhalés et de bronchodilatateurs à courte durée d'action.

Les associations entre le niveau/nombre de remboursements de corticoïdes inhalés au cours d'une année et l'exposition à la pollution l'année précédente ont tout d'abord été modélisées par des régressions log-linéaires considérant la nature de la distribution des remboursements :

$$\log(N_CI_{it}) = \alpha + \beta \cdot \text{poll}_{i(t-1)} + \delta \cdot \text{covariables}_i$$

$$\log(N_BD_{it}) = \alpha' + \beta' \cdot \text{poll}_{it} + \delta' \cdot \text{covariables}_i$$

Où : t est une année calendaire de 2010 à 2013, N_CI_{it} est le nombre de remboursements de corticoïdes inhalés de la femme i sur l'année t, $\text{poll}_{i(t-1)}$ est l'estimation de l'exposition de la femme i sur l'année t-1, et β est l'effet d'intérêt de l'exposition moyenne annuelle sur le nombre de remboursements l'année suivante. Pour les bronchodilatateurs inhalés d'action rapide, le modèle considèrerait la même fenêtre de temps pour niveau/nombre de remboursements et l'exposition à la pollution. Faire concorder les fenêtres de temps semble être une approche plus pertinente pour l'étude des bronchodilatateurs inhalés étant donné la nature (aigüe, de secours) de leur utilisation dans l'asthme. β' représente l'effet de l'exposition moyenne à un polluant sur le nombre de remboursements de bronchodilatateurs la même année. Quatre régressions ont été réalisées successivement pour chaque évènement et exposition d'intérêt.

Une approche complémentaire utilisant l'ensemble des données (équations d'estimations généralisées – GEE pour données répétées) a ensuite été considérée pour modéliser de manière globale l'association entre le nombre de remboursements annuel et l'exposition moyenne annuelle à la pollution, en prenant en compte les corrélations entre les mesures d'une même femme au cours du temps (avec l'ajout d'une matrice 4x4 représentative d'une structure de covariance autorégressive d'ordre 1) :

$$\log(N_CI_{it}) = \alpha + \beta \cdot \text{poll}_{i(t-1)} + \delta \cdot \text{covariables}_i + \text{MAT}_{4 \times 4}$$

$$\log(N_BD_{it}) = \alpha' + \beta' \cdot \text{poll}_{it} + \delta' \cdot \text{covariables}_i + \text{MAT}'_{4 \times 4}$$

Où : β est l'effet d'intérêt de l'exposition moyenne annuelle sur le nombre moyen de remboursements de corticoïdes inhalés l'année suivante, et β' est l'effet de l'exposition moyenne annuelle sur le nombre moyen de remboursements de bronchodilatateurs d'action rapide la même année.

Des GEE ont ensuite été appliquées pour modéliser l'effet de l'exposition à la pollution atmosphérique sur le changement dans le nombre de remboursements au cours du temps. Le modèle inclut donc un paramètre temps, un paramètre pollution et leur interaction :

$$\log(N_CI_{it}) = \alpha + \beta \cdot \text{poll}_{i(t-1)} + \gamma \cdot (t-1) + \theta \cdot \text{poll}_{i(t-1)} \times (t-1) + \delta \cdot \text{covariables}_i + \text{MAT}_{4 \times 4}$$

$$\log(N_BD_{it}) = \alpha + \beta \cdot \text{poll}_{it} + \gamma \cdot t + \theta \cdot \text{poll}_{it} \times t + \delta \cdot \text{covariables}_i + \text{MAT}_{4 \times 4}$$

Ainsi : γ représente l'évolution des remboursements (en nombre/an) de 2010 à 2013 pour une exposition moyenne (car les estimations d'expositions ont été centrées autour de 0), β quantifie l'effet de l'exposition à la pollution sur le nombre de remboursements au temps initial (en 2010), et θ quantifie l'effet de l'interaction entre le temps et l'exposition *i.e.* l'impact de l'exposition sur l'évolution des remboursements au cours du temps.

Chacun des paramètres d'intérêt (β , γ et θ) s'interprète *via* son exponentielle et représente le % de changement associé à une augmentation d'une unité dans la variable correspondante. Les effets de l'exposition à la pollution atmosphérique sur le nombre et l'évolution de remboursements ont été calculés pour une augmentation de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour le NO_2 et l' O_3 et 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les PM_{10} et $\text{PM}_{2,5}$, indicateurs correspondants à la différence interquartiles pour ces polluants. L'exposition a également été considérée en quartiles. Des modèles bi-polluants ont été examinés. Pour chacun des modèles, la procédure Genmod implémentée dans SAS v9.2 a été utilisée.

3. Résultats

Description de la population

Les 2 364 femmes de la cohorte E3N répondant aux critères de sélection étaient âgées en moyenne de 69 ans ($\pm 6,5$ ans) en 2009 (Tableau 23). Les femmes de plus de 70 ans représentaient 41% de la population. La moitié de la population n'avait jamais fumé et avait un poids normal ($20 \leq \text{IMC} < 25 \text{ kg}/\text{m}^2$). La grande majorité des femmes vivait en zone urbaine (78% en banlieue ou centre-ville).

Description des remboursements de médicaments

En 2010, le nombre de remboursements de corticoïdes inhalés et de bronchodilatateurs d'action rapide était de 5,6 ($\pm 4,2$) et de 1,6 ($\pm 2,9$) en moyenne par femme, respectivement. Les distributions des remboursements de corticoïdes inhalés et de bronchodilatateurs d'action rapide étaient stables entre 2010 et 2013 (Figure 13). Au niveau individuel, le nombre de remboursements annuels de corticoïdes inhalés évoluait peu de 2010 à 2014, avec une moyenne de +0,04 ($\pm 1,30$) boîtes supplémentaires par année par femme. La répartition de cette évolution dans la population était normale et centrée, s'étendant de -7 à +6 remboursements par an (Figure 14). L'évolution moyenne du nombre de remboursements de bronchodilatateurs inhalés à courte durée d'action était de 0,0 ($\pm 0,9$) remboursements par an, avec une étendue de de -8 à +8. Un tiers des femmes avait des remboursements de bronchodilatateurs parfaitement stables sur la période d'étude (+0,0/an).

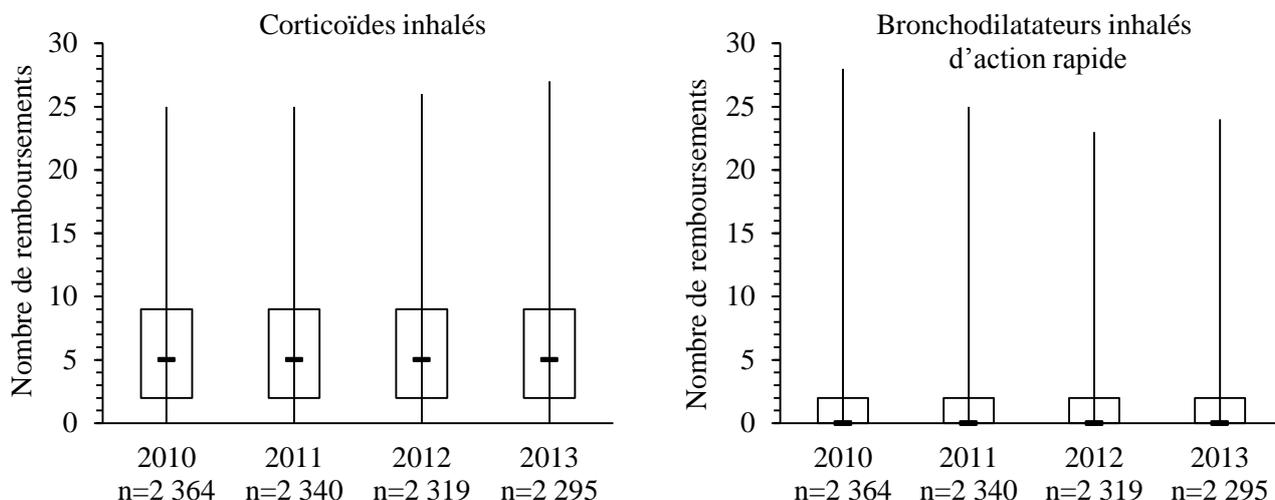
Les femmes les plus âgées (≥ 70 ans) recevaient plus de corticoïdes inhalés que les plus jeunes (nombre de remboursements moyens en 2010 : 6,1 ($\pm 4,3$) et 5,3 ($\pm 4,1$), respectivement, $p < 0,01$) (Annexe 2). Les niveaux moyens de remboursements annuels de corticoïdes inhalés ne différaient pas selon les catégories d'IMC, le niveau d'études, le statut tabagique, et le niveau d'urbanisation de la commune de résidence (Annexe 2). Les femmes maigres et obèses présentaient une progression des remboursements de corticoïdes inhalés supérieure à celle des femmes avec un IMC normal (0,15 ($\pm 1,2$), 0,11 ($\pm 1,4$) et 0,04 ($\pm 1,3$),

TABLEAU 23. DESCRIPTION DE LA POPULATION

	Population d'étude
N	2 364
Age en 2009, années, m (ec)	68,9 (6,5)
Médiane [minimum-maximum]	68,1 [59,0-83,6]
Age ≥ 70 ans, n (%)	966 (40,9)
IMC en 2008, kg/m ² , m (ec)	24,8 (4,4)
Médiane [minimum-maximum]	24,0 [14,1-60,9]
IMC < 20, kg/m ² , n(%)	216 (9,6)
20 \leq IMC < 25	1131 (50,5)
25 \leq IMC < 30	624 (27,9)
IMC ≥ 30	269 (12,0)
Non-fumeuses, n (%)	1133 (51,7)
Ex-fumeuses	892 (40,7)
Fumeuses actuelles	167 (7,6)
\leq CAP, n (%)	272 (12,0)
Bac à bac+2	1154 (51,1)
Bac+3 à bac+4	388 (17,2)
\geq Bac+5	444 (19,7)
Centre-ville, n (%)	865 (36,6)
Banlieue	979 (41,4)
Rural	520 (22,0)
Déménagement résidence principale entre 2005 et 2008, n (%)	280 (11,9)
Nombre total de réponses positives*, 1, n (%)	513 (21,7)
2	371 (15,7)
≥ 3	1480 (62,6)

m : moyenne, ec : écart-type, IMC : Indice de Masse Corporelle, CAP : Certification d'Aptitude Professionnelle. * Nombre total de réponses positives à la question sur l'asthme dans les questionnaires E3N de 1992 à 2009. N=172 (7,3%) données manquantes pour le statut tabagique ; n=124 (5,2%) données manquantes pour l'IMC ; n=106 (4,5%) données manquantes pour le niveau d'études.

FIGURE 13. DISTRIBUTION DES REMBOURSEMENTS DE CORTICOÏDES INHALES ET DE BRONCHODILATATEURS D'ACTION RAPIDE

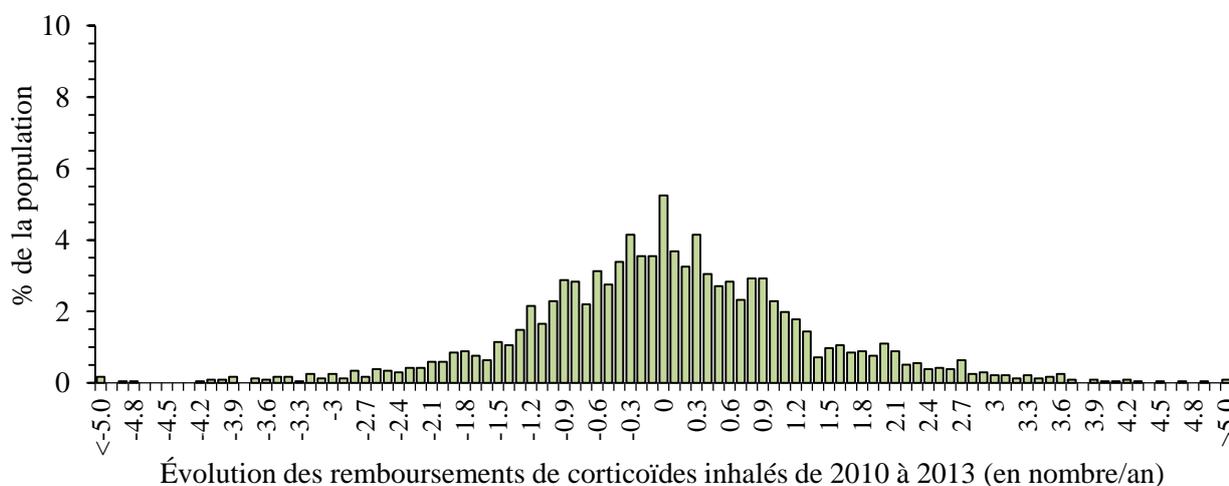


La boîte représente le premier et le troisième quartile. Les moustaches s'étendent du minimum au maximum. Le trait désigne la médiane.

respectivement, $p=0,16$). Les fumeuses actuelles avaient une plus forte évolution des remboursements en comparaison des non-fumeuses, les ex-fumeuses présentant une valeur intermédiaire (0,23 ($\pm 1,3$), -0,02 ($\pm 1,2$), et 0,06 ($\pm 1,3$), respectivement, $p=0,03$). Le nombre total de réponses positives à la question sur l'asthme entre 1992 et 2009 était quant à lui positivement et significativement associé au nombre de remboursements annuels (Annexe 2).

La moyenne du changement dans le nombre de remboursements annuels de bronchodilatateurs d'action rapide de 2010 à 2013 est proche de 0 dans tous les sous-groupes considérés (Annexe 3). Les femmes les plus âgées recevaient plus de bronchodilatateurs d'action rapide que les plus jeunes (nombre de remboursements

FIGURE 14. ÉVOLUTION DES REMBOURSEMENTS DE CORTICOÏDES INHALES SUR LA PERIODE 2010-2013



Obtenu en régressant individuellement le nombre de remboursements annuels de corticoïdes inhalés sur les années.

Médiane [1^{er} quartile ; 3^{ème} quartile] = 0,00 [-0,7;0,8].

moyens en 2011 : 1,9 ($\pm 3,5$) et 1,5 ($\pm 2,5$), respectivement, $p < 0,01$). Les niveaux moyens de remboursements de bronchodilatateurs d'action rapide étaient plus élevés chez les femmes avec le niveau d'études le plus bas en comparaison des femmes avec le niveau d'études le plus élevé (2,0 ($\pm 3,8$) et 1,4 ($\pm 2,4$), respectivement, $p = 0,06$). Chaque année, les non-fumeuses avaient des remboursements similaires aux ex-fumeuses et inférieurs à ceux des fumeuses actuelles (nombre de remboursements moyens en 2012 : 1,4 ($\pm 2,5$), 1,6 ($\pm 2,4$) et 2,1 ($\pm 3,6$), respectivement, $p = 0,01$). Le nombre total de réponses positives à la question sur l'asthme était positivement associé au nombre de remboursements de bronchodilatateurs inhalés à courte durée d'action (Annexe 3).

Exposition à la pollution atmosphérique

Les médianes et les moyennes annuelles des estimations d'exposition au NO_2 , PM_{10} et $\text{PM}_{2,5}$ diminuaient tout au long de la période 2009-2012 (Tableau 24). La concentration en NO_2 passait de 20,1 ($\pm 8,9$) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ à 18,5 ($\pm 8,3$) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ entre 2009 et 2012, soit une diminution de 0,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ chaque année en moyenne par femme. Les valeurs correspondantes pour les diminutions des concentrations en PM_{10} et $\text{PM}_{2,5}$ étaient de 0,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et 0,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivement. Les concentrations moyennes annuelles en O_3 restaient stables sur la période. Les différences interquartiles pour le NO_2 et l' O_3 étaient larges (de 11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour l' O_3 en 2010 à 13 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour le NO_2 en 2011), tandis qu'elles étaient étroites pour les particules (5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les PM_{10} et 3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les $\text{PM}_{2,5}$ en 2009). Les estimations d'un même polluant étaient positivement très corrélées dans le temps (coefficient $\rho_{\text{spearman}} \geq 0,7$). Les corrélations entre les concentrations de NO_2 , PM_{10} et $\text{PM}_{2,5}$ étaient positives et fortes, de 0,5 à 0,8. L' O_3 était négativement corrélé à tous les autres polluants, et les corrélations étaient plus fortes pour le NO_2 et les $\text{PM}_{2,5}$ (jusqu'à -0,8) que pour les PM_{10} (environ -0,3).

L'âge et l'IMC n'étaient pas associés aux estimations d'exposition aux polluants de l'air tandis qu'un niveau d'études élevé était associé à des expositions plus élevées pour tous les polluants (exposition moyenne

TABLEAU 24. CONCENTRATIONS MOYENNES ANNUELLES DES POLLUANTS A L'ADRESSE RESIDENTIELLE

En $\mu\text{g}/\text{m}^3$	2009	2010	2011	2012
NO_2 , m (ec)	20,1 (8,9)	20,2 (8,5)	19,4 (8,6)	18,5 (8,3)
méd [Q1-Q3]	18,8 [13,3-25,7]	19,0 [13,7-25,4]	18,0 [12,6-25,2]	17,1 [12,2-23,3]
PM_{10} , m (ec)	24,5 (3,2)	23,5 (2,3)	23,8 (3,1)	22,0 (3,1)
méd [Q1-Q3]	23,6 [22,1-27,0]	23,1 [21,7-24,9]	23,3 [21,5-26,0]	21,1 [19,8-23,8]
$\text{PM}_{2,5}$, m (ec)	16,6 (2,2)	16,7 (2,1)	16,4 (2,2)	14,8 (1,9)
méd [Q1-Q3]	16,0 [14,9-17,8]	16,2 [15,1-17,8]	16,1 [14,9-17,6]	14,5 [13,5-16,0]
O_3 , m (ec)	62,5 (9,4)	63,4 (9,2)	63,5 (8,8)	62,4 (9,1)
méd [Q1-Q3]	62,1 [56,6-68,8]	63,8 [58,0-69,0]	64,1 [58,0-69,9]	63,0 [56,7-68,9]

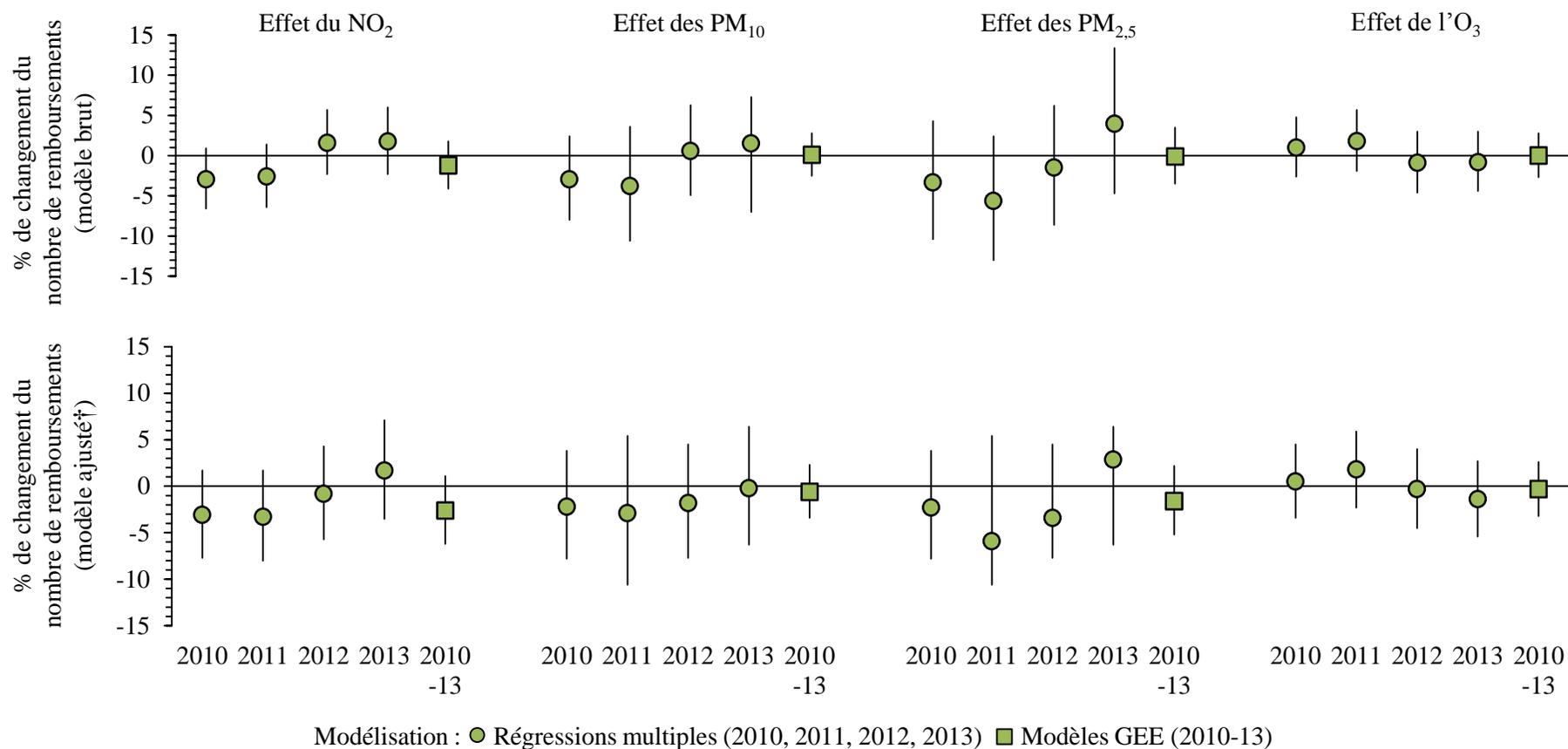
m : moyenne, ec : écart-type, méd : médiane, Q1 : premier quartile, Q3 : troisième quartile.

au NO₂ en 2012 : 17,1 (±7,8) µg/m³ et 22,5 (±9,6) µg/m³ pour le niveau d'études le plus bas et le niveau d'études le plus élevé, respectivement). Les femmes fumeuses actuelles étaient plus exposées au NO₂ et aux particules en comparaison des non-fumeuses (exposition moyenne aux PM_{2,5} en 2009 : 17,3 (±2,5) µg/m³ et 16,6 (±2,2) µg/m³, respectivement) ; la tendance était inverse pour l'Ozone (62,4 (±9,0) µg/m³ et 61,7 (±10,7) µg/m³, respectivement). Les femmes ayant ≥3 réponses positives à la question sur l'asthme de 1992 à 2009 étaient moins exposées au NO₂, aux PM₁₀ et aux PM_{2,5} en comparaison des femmes ayant une seule réponse positive, bien que la différence ne soit significative que pour le NO₂ (exposition moyenne au NO₂ en 2012 : 18,3 (±8,2) µg/m³ et 19,3 (±8,3) µg/m³, respectivement). Enfin, les estimations annuelles des concentrations de NO₂, PM₁₀ et PM_{2,5} étaient les plus faibles dans les communes rurales et les plus élevées dans les communes considérées quasi-urbaines (banlieue) ; les zones urbaines avaient des estimations intermédiaires (par exemple, exposition moyennes aux PM₁₀ en 2010 : 22,1 (±1,6) µg/m³, 24,0 (±2,2) µg/m³ et 23,6 (±2,5) µg/m³, respectivement, p<0,01).

Nombre de remboursements annuels et exposition moyenne annuelle

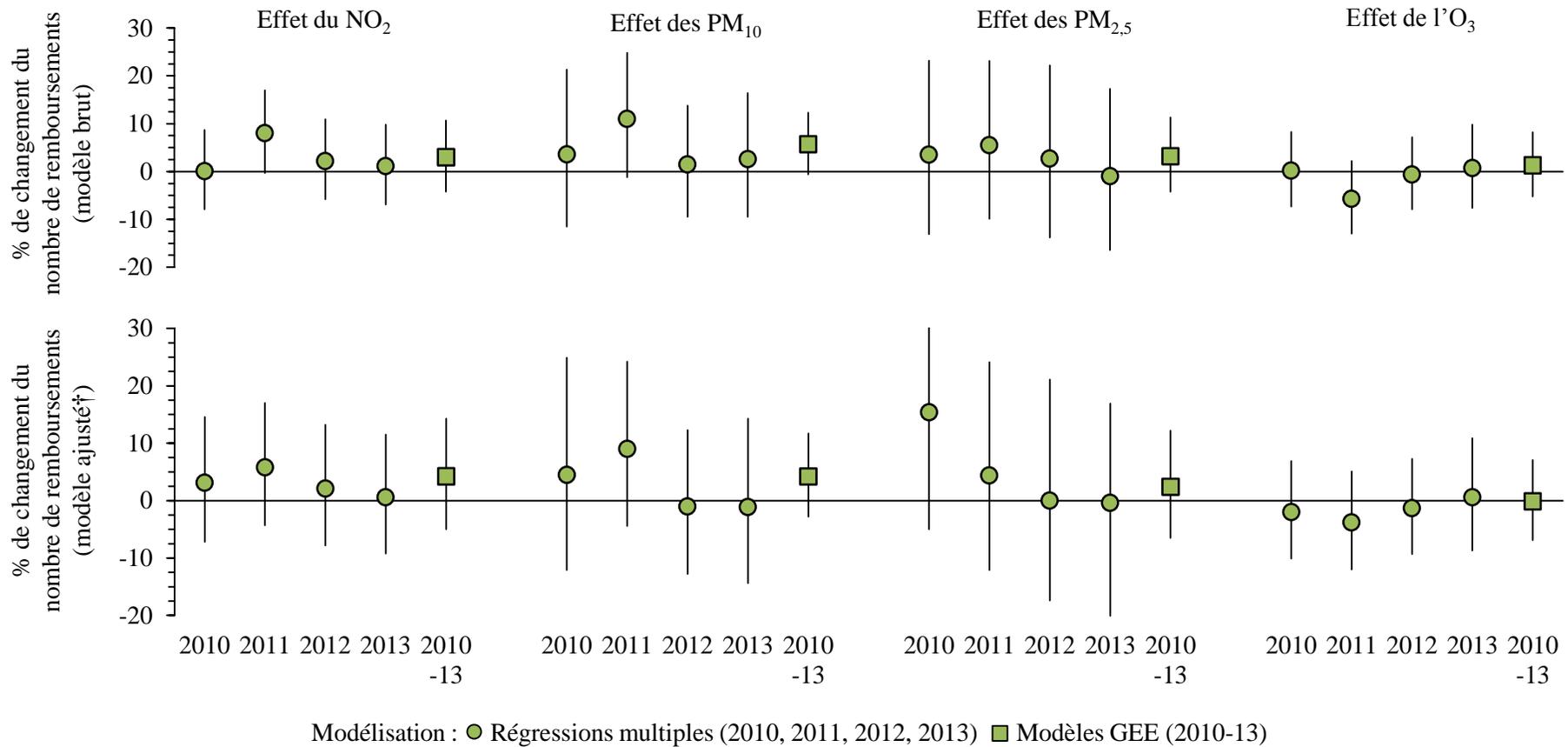
La Figure 15 présente pour chaque année les associations entre l'exposition annuelle moyenne aux NO₂, PM₁₀, PM_{2,5} et O₃ et le nombre de remboursements de corticoïdes inhalés au cours de l'année suivante. Dans le modèle ajusté, pour chaque augmentation de 10µg/m³ dans la concentration en NO₂ durant l'année 2009, le nombre de remboursements de corticoïdes inhalés en 2010 diminuait en moyenne de 3% (intervalle de confiance à 95% = [-8%;2%]). Aucune association significative n'était mise en évidence. Les modèles GEE, qui considéraient l'ensemble de la période 2010-2013 ne montraient globalement pas d'association entre l'exposition annuelle moyenne aux polluants de l'air extérieur et le nombre de remboursements de corticoïdes inhalés au cours de l'année suivante (Figure 15). Les associations entre l'exposition annuelle aux polluants (NO₂, PM₁₀, PM_{2,5} et O₃) et le nombre de remboursements de bronchodilatateurs à courte durée d'action étaient positives ou nulles, et cela quelle que soit la méthode de modélisation considérée (Figure 16). Selon le modèle brut GEE, pour chaque augmentation de 5µg/m³ dans la concentration moyenne annuelle de PM₁₀, les remboursements moyens de bronchodilatateurs à court durée d'action augmentaient de 6% [-0,6%;12,3%] (p=0,07) sur la même année.

FIGURE 15. ESTIMATION DE L'EFFET DE L'EXPOSITION ANNUELLE A LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE (DE 2009 A 2012) SUR LE NOMBRE DE REMBOURSEMENTS DE CORTICOÏDES INHALES L'ANNEE SUIVANTE (DE 2010 A 2013)



Résultats présentés en % de changement dans le nombre de remboursements annuels moyens pour une augmentation de 10 µg/m³ de NO₂ et O₃, et 5 µg/m³ de PM₁₀ et PM_{2,5}. † Modèle ajusté sur l'âge, l'indice de masse corporelle, le statut tabagique, le niveau d'études, le niveau d'urbanisation de la commune de résidence, et le nombre de réponses positives à la question sur l'asthme entre 1992 et 2009. Deux types de modélisation, voir méthodes. GEE : équations d'estimations généralisées.

FIGURE 16. ESTIMATION DE L'EFFET DE L'EXPOSITION ANNUELLE A LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE (DE 2010 A 2013) SUR LE NOMBRE DE REMBOURSEMENTS DE BRONCHODILATATEURS INHALES LA MEME ANNEE (DE 2010 A 2013)



Résultats présentés en % de changement dans le nombre de remboursements annuels moyens pour une augmentation de 10 µg/m³ de NO₂ et O₃, et 5 µg/m³ de PM₁₀ et PM_{2,5}. † Modèle ajusté sur l'âge, l'indice de masse corporelle, le statut tabagique, le niveau d'études, le niveau d'urbanisation de la commune de résidence, et le nombre de réponses positives à la question sur l'asthme entre 1992 et 2009. Deux types de modélisation, voir méthodes. GEE : équations d'estimations généralisées.

Évolution des remboursements au cours du temps et expositions moyennes annuelles

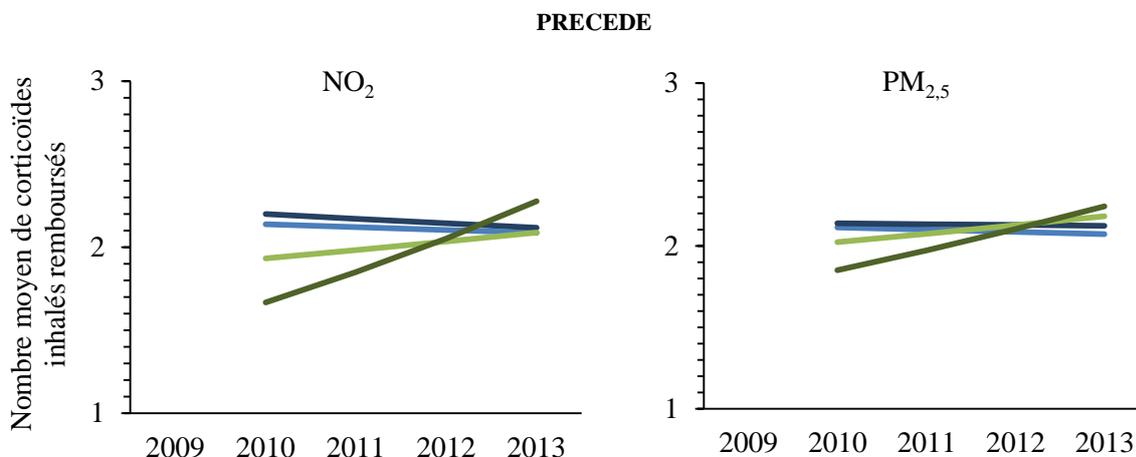
Corticoïdes inhalés – L'évolution des remboursements de corticoïdes inhalés au cours du temps (de 2010 à 2013) estimée par les modèles GEE était faible, à +0,4% (intervalle de confiance à 95% = [-0,5%;1,4%]) de remboursements par an pour une exposition moyenne aux polluants. Le Tableau 25 détaille les résultats des modèles GEE pour l'estimation des effets de l'exposition au NO₂, PM₁₀ et PM_{2,5} sur le nombre des remboursements de corticoïdes inhalés en 2010 (β) et sur le changement dans le nombre des remboursements de corticoïdes inhalés annuels au cours du temps (θ). Après ajustement complet, une augmentation de 10µg/m³ dans l'estimation de l'exposition au NO₂ était associée à une diminution significative de 4,3% [-8,2%;-0,2%] dans les remboursements moyens de corticoïdes inhalés sur l'année 2010 et à une augmentation significative du nombre de corticoïdes inhalés remboursés de 2010 à 2013 (+1,5% [0,3%;2,8%] remboursements moyens chaque année). Tous les polluants étaient positivement associés à l'évolution des remboursements de corticoïdes inhalés de 2010 à 2013, sauf l'O₃ (effet brut sur l'évolution des remboursements : -0,6% [-1,6%;0,5%] pour chaque augmentation de 10µg/m³, p=0,14) (Tableau 25). Pour une augmentation de 5µg/m³ dans la concentration annuelle en PM_{2,5}, les remboursements de corticoïdes inhalés augmentaient de 2,1% [-0,2;4,6%] l'année suivante après ajustement complet (p=0,08). Les effets des PM₁₀ étaient inférieurs mais significatifs. Après ajustement supplémentaire sur les autres polluants, les effets

TABLEAU 25. ESTIMATION DE L'IMPACT DE L'EXPOSITION A LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE SUR L'EVOLUTION DES REMBOURSEMENTS DE CORTICOÏDES INHALES ET DE BRONCHODILATATEURS D'ACTION RAPIDE ENTRE 2010 ET 2013

	NO ₂ (β)	NO ₂ ×temps (θ)	PM ₁₀ (β)	PM ₁₀ ×temps (θ)	PM _{2,5} (β)	PM _{2,5} ×temps (θ)
<i>Corticoïdes inhalés</i>						
Modèle brut	-3,1 # [-6,4;0,3]	1,6 * [0,5;2,7]	-1,7 [-5,5;2,3]	1,8 * [0,3;3,3]	-1,8 [-7,2;3,8]	2,2 # [-0,1;4,5]
Modèle ajusté†	-4,3 * [-8,2;-0,2]	1,5 * [0,3;2,8]	-2,3 [-6,4;1,9]	1,5 # [-0,1;3,1]	-3,6 [-9,2;2,4]	2,1 # [-0,2;4,6]
<i>Bronchodilatateurs d'action rapide</i>						
Modèle brut	2,4 [-6,1;11,6]	0,5 [-1,9;3,1]	5,9 [-4,6;17,5]	-0,2 [-4,0;3,6]	0,7 [-11,1;14,1]	1,1 [-3,8;6,1]
Modèle ajusté†	4,2 [-6,4;15,9]	0,3 [-2,5;3,2]	6,8 [-5,0;20,1]	-0,7 [-4,9;3,6]	6,8 [-7,7;23,6]	-1,9 [-7,3;3,7]

Résultats présentés en % de changement dans le nombre de remboursements annuels moyens pour une augmentation de 10 µg/m³ de NO₂, et 5 µg/m³ de PM₁₀ et PM_{2,5}. Obtenus avec des équations d'estimations généralisées (voir méthodes). β quantifie l'effet de l'exposition sur le nombre de remboursements au temps initial (2010). θ quantifie l'influence de l'exposition sur l'évolution des remboursements au cours du temps. † Ajusté sur l'âge, l'indice de masse corporelle, le statut tabagique, le niveau d'études, le niveau d'urbanisation de la commune de résidence, et le nombre de réponses positives à la question sur l'asthme entre 1992 et 2009. * p<0,05, #p<0,10.

FIGURE 17. ÉVOLUTION DES REMBOURSEMENTS ANNUELS MOYENS DE CORTICOÏDES INHALES DE 2010 A 2013 SELON DIFFERENTS QUARTILES D'EXPOSITION ANNUELLE AU NO₂ ET AUX PM_{2,5} L'ANNEE QUI PRECEDE



Quartiles d'exposition annuelle : ● Premier ● Deuxième ● Troisième ● Quatrième

Estimations obtenues avec des modèles d'équations d'estimations généralisées (voir méthodes). Ajustement sur l'âge, l'indice de masse corporelle, le statut tabagique, le niveau d'études, le niveau d'urbanisation de la commune de résidence, et le nombre de réponses positives à la question sur l'asthme entre 1992 et 2009.

de l'exposition aux PM_{2,5} sur les remboursements de corticoïdes inhalés (niveau et évolution) disparaissaient (Tableau 26). Dans les modèles bi-polluants, seules les associations avec le NO₂ étaient maintenues.

La répartition des expositions en quartiles montraient des associations ordonnées avec l'évolution des remboursements de corticoïdes inhalés, atteignant +3,8% [0,9%;6,8%] d'augmentation par an pour le quartile le plus exposé au NO₂ en comparaison du moins exposé. La Figure 17 représente l'évolution des remboursements moyens annuels de corticoïdes inhalés selon les quartiles d'exposition annuelle au NO₂ et aux PM_{2,5} après ajustement complet. Le quartile le plus exposé au NO₂ avait des remboursements de corticoïdes inhalés moins fréquents en 2010 en comparaison du quartile le moins exposé, mais avait la plus forte augmentation du nombre de remboursements de corticoïdes inhalés au cours de la période 2010-2013.

Bronchodilatateurs inhalés d'action rapide – L'évolution du nombre de remboursements de bronchodilatateurs de 2010 à 2013 était estimée à +0,2% [-2,2%;2,7%] remboursements /an pour une exposition moyenne aux polluants. Les effets des polluants (NO₂, PM₁₀ et PM_{2,5}) sur le nombre de remboursements de bronchodilatateurs inhalés d'action rapide en 2010 et sur l'évolution de ces remboursements de 2010 à 2013 étaient presque tous positifs, et aucun n'atteignait la significativité (Tableau 25). Après ajustement complet, une augmentation de 10µg/m³ dans l'estimation de l'exposition au NO₂ était associée à une augmentation de 4,2% [-6,4%;15,9%] dans les remboursements moyens de corticoïdes inhalés sur l'année 2010 et également à une augmentation du nombre de corticoïdes inhalés remboursés de 2010 à 2013 (+0,2% [-2,5%;3,2%] remboursements /an). Dans les modèles bi-polluants, les associations positives entre l'exposition au NO₂, PM₁₀ et PM_{2,5} et le niveau de remboursements de bronchodilatateurs persistaient (Tableau 26).

TABEAU 26. MODELES BI-POLLUANTS ESTIMANT L'IMPACT DE L'EXPOSITION A LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE SUR L'EVOLUTION DES REMBOURSEMENTS DE CORTICOÏDES INHALES ET DE BRONCHODILATATEURS INHALES D'ACTION RAPIDE ENTRE 2010 ET 2013

	NO ₂ (β)	NO ₂ ×temps (θ)	PM ₁₀ (β)	PM ₁₀ ×temps (θ)	PM _{2,5} (β)	PM _{2,5} ×temps (θ)
<i>Corticoïdes inhalés :</i>						
Modèle ajusté†	-4,9 *	1,5 *	-1,9	1,2	-2,9	1,7
sur O ₃	[-9,3;-0,2]	[0,0;3,0]	[-6,1;2,5]	[-0,4;2,9]	[-9,3;3,9]	[-0,9;4,5]
Modèle ajusté†			1,7	-0,3	3,6	-0,9
sur NO ₂			[-3,8;7,6]	[-2,6;2,1]	[-4,9;12,8]	[-4,3;2,7]
Modèle ajusté†	-5,2 *	1,7 *			-2,4	1,2
sur PM ₁₀	[-10,0;-0,1]*	[-0,1;3,5]			[-10,3;6,1]	[-2,2;4,8]
Modèle ajusté†	-5,7 *	1,9 *	-1,1	0,8		
sur PM _{2,5}	[-10,8;-0,4]*	[0,1;3,8]	[-6,7;4,9]	[-1,5;3,2]		
<i>Bronchodilatateurs inhalés d'action rapide :</i>						
Modèle ajusté†	4,5	1,6	6,3	-0,2	7,1	-1,8
sur O ₃	[-8,6;19,5]	[-2,2;5,5]	[-5,7;19,7]	[-4,7;4,6]	[-10,7;28,4]	[-9,7;6,9]
Modèle ajusté†			6,5	-1,8	9,7	-5,6
sur NO ₂			[-7,0;22]	[-7,8;4,6]	[-8,9;32,2]	[-13,4;3,0]
Modèle ajusté†	1,4	1,0			5,2	-3,1
sur PM ₁₀	[-10,1;14,3]	[-3,2;5,3]			[-11,4;24,9]	[-10,3;4,6]
Modèle ajusté†	0,6	2,6	4,1	1,1		
sur PM _{2,5}	[-11,7;14,5]	[-1,9;7,3]	[-9,2;19,3]	[-4,7;7,2]		

Résultats présentés en % de changement dans le nombre de remboursements annuels moyens pour une augmentation de 10 µg/m³ de NO₂, et 5 µg/m³ de PM₁₀ et PM_{2,5}. Obtenus avec des modèles d'équations d'estimations généralisées (voir méthodes) † Ajustement supplémentaire sur l'âge, l'indice de masse corporelle, le statut tabagique, le niveau d'études, le niveau d'urbanisation de la commune de résidence, et le nombre de réponses positives à la question sur l'asthme entre 1992 et 2009. * p<0,05, #p<0,10.

4. Discussion

À notre connaissance, la présente analyse est la première à combiner des données individuelles issues d'une base de données médico-administrative à des estimations individuelles d'exposition à la pollution atmosphérique à l'adresse résidentielle, sur une période couvrant plusieurs années. Sur la période de 4 ans considérée, les résultats ne montrent globalement pas d'effet de l'exposition moyenne annuelle aux polluants de l'air extérieur (NO₂, PM₁₀, PM_{2,5} et O₃) sur le nombre de remboursements de corticoïdes inhalés et de bronchodilatateurs d'action rapide. En revanche, une augmentation de l'exposition moyenne annuelle aux

NO₂, PM₁₀ et PM_{2,5} était associée à un plus faible nombre de remboursement de corticoïdes inhalés en 2010 et à une augmentation de ces remboursements de 2010 à 2013. Aucune association n'était observée avec l'évolution des remboursements de bronchodilatateurs à courte durée d'action.

Bien que les observations confortent l'hypothèse testée sur le rôle de l'exposition chronique à la pollution atmosphérique sur l'évolution des remboursements de corticoïdes inhalés au long cours, les résultats doivent être interprétés avec prudence. D'une part, il est difficile de distinguer les effets chroniques de la pollution atmosphérique des effets aigus cumulés. Bien que certains auteurs aient mis en évidence un phénomène d'adaptation du traitement de fond sur le court terme après un pic de pollution (329,450), les corticoïdes inhalés sont supposés être pris au long cours, avec des posologies revues lors de consultations médicales, et représenteraient donc un phénotype chronique. La modélisation choisie (GEE) permet de décrire une évolution/ une trajectoire/ un changement dans les remboursements au cours du temps, intégrant ainsi une dimension chronique. Néanmoins, les résultats obtenus ne permettent pas de déterminer l'exacte temporalité de la relation, et d'évaluer séparément les effets associés à l'exposition chronique au long cours de ceux associés à l'accumulation de pics d'exposition. D'autre part, l'interprétation de l'association entre l'exposition à la pollution de l'air et le changement des remboursements de corticoïdes inhalés est rendu difficile par l'observation d'une association négative entre l'exposition et le nombre de remboursement pour la première année. Compte tenu de l'approche longitudinale avec 4 mesures pour chaque femme, il est peu probable que cette observation soit le reflet du phénomène de régression vers la moyenne. Un possible phénomène de sélection de la part des asthmatiques les plus susceptibles, qui choisiraient de s'installer dans des zones moins polluées, ne peut pas être exclu. Cette hypothèse pourrait être étayée par l'intérêt des femmes de la population E3N pour les questions de santé de manière générale. Aussi, le nombre total de réponses positives dans les questionnaires E3N entre 1992 et 2009 (marqueur de la persistance de l'activité de l'asthme) était inversement associé à l'estimation de l'exposition au NO₂ tout au long de la période. Des analyses complémentaires, visant notamment à caractériser les femmes les plus exposées au début de la période d'étude vont se poursuivre. Enfin, des biais ont pu être introduits à différentes étapes de l'analyse. La variabilité des facteurs de confusion, tels que l'indice de masse corporelle et le statut tabagique, au cours du temps n'a pas pu être prise en compte car les données disponibles étaient antérieures à la période d'étude. Il semble cependant raisonnable de considérer que de tels facteurs étaient stables pour la période d'étude car la population se composait de femmes retraitées d'âge avancé. Bien que l'estimation de l'exposition soit issue d'un modèle à la résolution spatiale et temporelle fine, les analyses n'incluaient aucune information sur les déménagements ou le budget espace-temps des femmes, ce qui pourrait être source d'erreur de mesure pour l'exposition. Une analyse de sensibilité pourra être menée pour tester la sensibilité des résultats à différents critères de qualité des estimations, notamment la précision du géocodage. Un biais est également possible au travers d'une mauvaise sélection de la population. Des analyses de sensibilité pourront être menées dans le futur pour tester la sensibilité des résultats à différentes sélections de la population (plus ou moins stricte, en utilisant des données de remboursements et de questionnaires).

L'étude de l'évolution des consommations, remboursements ou prescriptions de corticoïdes inhalés dans le contexte des bases de données médico-administratives est un outil pertinent pour estimer la trajectoire (progression ou rémission) de l'asthme au long cours. Les corticoïdes inhalés constituent le traitement de fond principal de la prise en charge de l'asthme chez les patients de tous âges. La dose et les quantités utilisées, remboursées ou prescrites sont intrinsèquement liées à la sévérité sous-jacente de la maladie ainsi qu'au contrôle des manifestations cliniques. Les données de traitements de bases de données médico-administratives ont par ailleurs déjà montré leur pertinence pour décrire la trajectoire au long cours de l'asthme chez l'enfant et l'adulte (113,213,217).

La présente analyse est cohérente avec la littérature récente sur les effets chroniques de la pollution atmosphérique sur la santé respiratoire et l'asthme (incidence de la maladie) (341,344,346,428) mais les prolonge à un aspect temporel clé de l'asthme – la progression. Les facteurs de risque individuels connus pour la progression de l'asthme incluent l'âge, le genre, et les gènes ; et des facteurs environnementaux tels que l'exposition à la pollution atmosphérique sont également susceptibles de contribuer à ce processus et à son caractère imprévisible (9), même si les mécanismes sous-jacents ne sont pas connus. Il a été montré que le dioxyde d'azote et les particules génèrent certaines cellules inflammatoires spécifiques (neutrophiles et lymphocytes T-helper 17) ainsi qu'un stress oxydatif, et étaient associés à la régulation de certains facteurs liés à l'oxydoréduction (nuclear factor κ B) ; mécanismes biologiques par ailleurs associés à une moins bonne réponse aux corticoïdes inhalés (384,385,451,452). Un déclin accéléré de la fonction ventilatoire a récemment été associé à l'exposition chronique aux particules et au trafic automobile (346,347), ce qui pourrait entraîner à une adaptation du traitement de fond par corticoïdes inhalés au fil des années. Seul le dioxyde d'azote restait associé à une progression des remboursements de corticoïdes inhalés après ajustement sur les autres polluants, suggérant un effet propre de l'exposition au NO₂.

L'impact à court terme (quelques jours) de la pollution atmosphérique sur la consommation de bronchodilatateurs d'action rapide a souvent été montré (303–305). À plus long terme, le nombre de remboursements de bronchodilatateurs sur un an a été validé comme marqueur du contrôle de l'asthme (174). Dans la présente analyse, les associations entre l'exposition annuelle à la pollution de l'air extérieur et le nombre de remboursements de bronchodilatateurs étaient majoritairement nulles. Une telle absence d'effet pourrait en partie s'expliquer par la sélection de la population, dans laquelle ont été uniquement incluses les femmes avec un traitement de fond régulier (≥ 3 corticoïdes inhalés) sur au moins une année au cours de la période 2010-2013. Il est possible que l'impact de la pollution ne soit observé que chez les asthmatiques ne prenant pas de traitement de fond car certaines études ont montré le rôle modificateur de la prise de corticoïdes inhalés (protectrice des effets inflammatoire de la pollution atmosphérique) dans l'association aiguë entre la pollution atmosphérique et les symptômes ou la fonction ventilatoire (316,322,373). Bien que les résultats de la thèse soient nuls en ce qui concerne les bronchodilatateurs, de précédentes analyses ont suggéré une association entre exposition chronique à la pollution de l'air extérieur et mauvais contrôle de l'asthme, mesuré selon différents indicateurs sur des périodes jusque 3 mois (349,350).

Une des forces de la présente analyse réside dans la nature longitudinale et long terme des données utilisées à la fois pour l'évènement d'intérêt et pour l'exposition d'intérêt. Les études précédentes s'intéressant aux effets de la pollution atmosphérique sur la consommation de médicaments pour l'asthme étaient transversales et/ou à court terme. Une autre force de l'analyse est la disponibilité de nombreuses données individuelles obtenues par questionnaires ; classiquement manquantes dans les bases de données médico-administratives, leur absence peut être source de biais, par exemple dans le cas de facteurs de confusion non pris en compte. La base de données des remboursements utilisée pour la présente analyse fait partie intégrante de l'étude E3N et n'est pas obtenue par appariement rétrospectif – souvent difficile à mettre œuvre et source d'attrition. De plus, les informations sur les remboursements sont exhaustives et ne sont pas soumises aux biais de déclaration. Un biais lié à l'adhérence au traitement ne peut être exclu, mais il est vraisemblable qu'il soit faible dans cette population de femmes âgées avec un niveau d'études élevé. Les études qui se sont intéressées aux effets délétères de la pollution atmosphérique sur la santé *via* des bases de données médico-administratives estimaient l'exposition à partir du code postal uniquement, une approche source de biais de mesure de l'exposition (112,443,453). La modélisation de l'exposition à la pollution atmosphérique a été effectuée à l'adresse résidentielle, avec une résolution spatiale et temporelle fine. La disponibilité des données d'exposition pour l'ensemble du territoire français métropolitain limitait les biais de sélection potentiels.

Bien que les résultats aient été trouvés dans une population spécifique (femmes âgées, avec un accès aux soins facilité et un niveau d'études élevé), tous les asthmatiques pourraient être concernés par les effets à long terme de la pollution atmosphérique sur la progression de la maladie.

En conclusion, les résultats de la présente analyse sont cohérents avec l'hypothèse d'un effet chronique délétère de l'exposition à la pollution atmosphérique sur la consommation de médicaments pour l'asthme, en particulier les corticoïdes inhalés. D'autres analyses sont nécessaires pour mieux comprendre certains résultats, et notamment l'association négative entre les remboursements de corticoïdes inhalés et la pollution de l'air extérieur à l'entrée de la période d'étude, ou l'absence d'effet sur le nombre et l'évolution des remboursements de bronchodilatateurs inhalés. Des analyses de sensibilité et des analyses en sous-groupes devront être menées pour permettre de soutenir les résultats. L'approche originale de la présente analyse, de par les données et les méthodes utilisées, soulève de nombreuses questions méthodologiques et les perspectives sont nombreuses pour améliorer l'analyse.

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

La thèse avait pour objectif de mieux comprendre la variabilité de l'expression de l'asthme au long cours chez l'adulte. Le premier axe concernait la caractérisation de cette variabilité alors que le second axe s'intéressait au rôle de la pollution atmosphérique en tant que déterminant.

1. Synthèses des résultats

Aspects méthodologiques sur la mesure de la variabilité de l'expression de l'asthme au long cours

La variabilité de l'expression de l'asthme au cours du temps est une caractéristique phénotypique importante de la maladie, mais elle est difficile à apprécier sur le long terme surtout chez l'adulte. Dans ce contexte, les résultats de la thèse montrent l'intérêt et la faisabilité de deux approches originales (7 réponses successives sur l'asthme sur 13 ans, et un indice transitionnel sur 10 ans) pour mieux appréhender la variabilité de l'expression de l'asthme chez l'adulte au long cours.

La première approche se base sur l'utilisation de multiples réponses successives sur l'asthme au cours de la vie pour définir 3 profils : non asthmatique, asthmatique avec des réponses cohérentes et asthmatique avec des réponses incohérentes. Dans les profils asthmatiques, au moins trois réponses positives, quelle que soit leur position, est un critère simple permettant d'améliorer sensiblement la caractérisation de l'asthme. De plus, les résultats montrent qu'une succession incohérente de réponses (positives et négatives) au cours du temps identifie un phénotype d'asthme d'expression variable sur le long terme, reflétant l'intermittence de périodes symptomatiques et de rémission. Dans E3N, les précédentes études sur l'incidence de l'asthme se sont basées sur deux questionnaires uniquement (402–404). Comme récemment estimé chez l'enfant, cette méthode sous-estime le nombre de cas incidents en comparaison de l'utilisation de l'ensemble des données disponibles (86). Dans les cas où de multiples questionnaires sont disponibles, les profils de réponses permettent donc une amélioration de la caractérisation phénotypique de l'asthme et de son incidence, mais permettent également de définir des sous-phénotypes d'évolution de l'asthme : la persistance (*via* le nombre total de réponses positives) et la variabilité d'expression au cours du temps (*via* l'incohérence des réponses positives).

La seconde approche se base sur l'auto-évaluation du changement dans la santé respiratoire au cours des 10 dernières années. Le changement perçu, tant l'amélioration que la détérioration, est associé à la variabilité de l'expression de l'asthme sur la même période et sur les années futures, permettant ainsi de caractériser une partie de la trajectoire globale de la santé respiratoire et de l'asthme au long cours. Aussi, une détérioration perçue permet d'identifier les sujets déjà engagés dans une mauvaise trajectoire de santé respiratoire. Jusqu'à présent, les périodes de temps considérées par de tels outils (transitionnels) étaient

réduites à quelques semaines, jusqu'à 12 mois. De plus, ils sont généralement inclus dans des échelles multidimensionnelles ou limités au rôle de référence pour le calcul d'une différence cliniquement importante. La thèse montre qu'un indice transitionnel à très long terme est bien valide et porteur d'une information pertinente. Bien qu'il soit mesuré de manière transversale, le changement perçu dans la santé respiratoire permet d'apprécier un phénotype d'évolution de l'asthme et de la santé respiratoire, et pourrait être utilisé dans des études épidémiologiques.

En conclusion, chacune des approches proposées dans le cadre de la thèse permet d'apprécier un aspect de la variabilité de l'expression de l'asthme au long cours. Ces approches sont complémentaires des méthodes classiquement utilisées en épidémiologie. Dans une perspective de recherche, une approche multidimensionnelle impliquant différents outils est nécessaire pour caractériser le plus finement possible les phénotypes de l'asthme et les phénotypes d'évolution de l'asthme au cours du temps.

Rôle de la pollution atmosphérique sur la variabilité de l'expression de l'asthme au long cours

La littérature suggère le rôle d'une exposition chronique à la pollution atmosphérique dans l'apparition de l'asthme chez l'adulte, mais les autres phénotypes d'évolution au long cours sont très peu étudiés. Dans ce contexte, et à la suite d'une méta-analyse regroupant 23 000 participants soutenant le rôle de la pollution atmosphérique dans l'incidence de l'asthme de l'adulte, les résultats de la thèse suggèrent le rôle de l'exposition au NO₂ et aux particules (PM₁₀ et PM_{2,5}) dans l'évolution à long terme des remboursements de traitement de fond de l'asthme.

La méta-analyse pour l'étude de l'incidence de l'asthme dans le cadre du projet ESCAPE regroupait 6 cohortes avec 23 000 participants dans 8 pays européens. Les associations étaient toutes positives, à la limite de la significativité pour le NO₂ uniquement, mais robustes à de nombreuses analyses de sensibilité. Ces résultats sont cohérents avec la littérature soutenant le rôle de l'exposition chronique à la pollution atmosphérique au long cours dans l'incidence de l'asthme de l'adulte. Des phénotypes d'évolution plus précis n'ont pas pu être étudiés dans le cadre du projet mais semblent particulièrement pertinents au vu de la littérature croissante s'intéressant aux effets à long terme de la pollution atmosphérique sur la santé respiratoire.

L'exposition chronique au NO₂ et aux particules jouerait un rôle dans la progression de l'asthme au cours du temps, évaluée par l'évolution des remboursements de corticoïdes inhalés, information issue d'une base de données médico-administrative. Cette approche est particulièrement originale, car bien que de telles bases de données aient déjà été utilisées pour décrire la variabilité de l'expression de l'asthme au long cours (113,213–217), elles ne sont que rarement appariées à des données individuelles d'exposition à la pollution atmosphérique. Sur le long terme, l'exposition au NO₂ a déjà été mise en cause comme facteur de risque pour l'apparition de l'asthme (11) mais n'était pas associé au contrôle de l'asthme mesuré sur moins d'un an (349,353). La thèse suggère que la pollution atmosphérique pourrait influencer la progression de la maladie années après années dans une population de femmes asthmatiques âgées de plus de 60 ans. Cependant,

l'interprétation de ces résultats doit rester prudente au vu des nombreuses limitations de l'analyse, et de fermes conclusions ne pourront être données qu'après de nouvelles analyses approfondies.

En conclusion, les travaux réalisés dans le cadre du projet ESCAPE et dans le cadre du projet de thèse apportent des indications complémentaires à la littérature existante et soutiennent le rôle néfaste de l'exposition de la pollution atmosphérique dans l'apparition de la maladie asthmatique et dans sa progression au long cours. Dans une perspective de prise en charge clinique, la pollution atmosphérique pourrait ainsi être considérée comme déterminant à long terme de l'expression de l'asthme et non pas seulement comme un facteur de risque aigu. Dans une perspective de santé publique, les travaux de thèse rappellent la nécessité de promouvoir la réduction des concentrations en polluants dans l'air extérieur pour la population générale adulte.

2. Forces et limitations

L'asthme est une maladie d'expression variable, et cette expression peut s'apprécier sur différentes fenêtres de temps. Les travaux présentés ici ont permis d'évaluer de nouveaux aspects de la variabilité à moyen et long terme *via* des données simples mais répétées sur l'asthme et la perception du changement dans la santé respiratoire. Les travaux de la thèse n'abordent cependant pas la problématique du court terme, et n'apportent pas d'éléments quant à la superposition des expressions aiguës et chroniques de l'asthme. Néanmoins, une vision globale de la variabilité de l'asthme sur différentes échelles de temps est possible en utilisant de nouvelles données et en réunissant les résultats issus de la littérature. Frey et coll. ont notamment mis en évidence des corrélations à longue portée dans des mesures quotidiennes du DEP répétées sur 18 mois (149) ; ainsi l'expression de l'asthme à très court terme, au jour le jour, est associée à son expression à moyen terme, plus globale. Les bases de données médico-administratives offrent quant à elles une opportunité unique d'étudier la superposition du court, du moyen et du long terme grâce à leurs données exhaustives et longitudinales permettant de couvrir différentes échelles de temps.

Les travaux de la thèse sont basés sur plusieurs cohortes, présentant chacune des forces et des faiblesses quant aux populations et aux données disponibles. L'accès à ces cohortes a permis de tester différentes hypothèses selon différentes approches et ainsi de renforcer les résultats obtenus.

Dans l'étude EGEA, la caractérisation phénotypique de l'asthme est précise et détaillée, avec des données issues de questionnaires standardisés et d'exams cliniques. Néanmoins, la population asthmatique de l'étude, en partie recrutée à l'hôpital, inclut vraisemblablement une plus grande proportion d'asthme sévère comparativement à la population générale, limitant la généralisation de certains résultats. Compte tenu du recrutement, avec une partie de la population recrutée dans l'enfance, l'asthme à début précoce pourrait être surreprésenté dans cette étude. Des données si détaillées ne peuvent pas être recueillies sur de grandes populations, limitant les analyses en sous-groupes en terme de puissance statistique.

L'étude E3N inclut près de 100 000 femmes en 1990, son taux de suivi est excellent et de multiples questionnaires sont disponibles sur presque 20 ans. Des questionnaires spécifiques sur la santé respiratoire sont disponibles pour deux sous-populations. Les données appariées de la MGEN permettent l'étude des remboursements de médicaments, depuis 2004, en lien direct avec des caractéristiques individuelles. Cependant, l'étude E3N ne dispose pas de mesure objective de la santé respiratoire et en particulier de la fonction ventilatoire ou de l'hyperréactivité bronchique. Le diagnostic différentiel entre asthme et BPCO ne peut pas être exclu, malgré la grande proportion de non-fumeuses et les faibles remboursements d'anticholinergiques. Les femmes E3N sont âgées de 70 ans en moyenne en 2009, ont une mutuelle santé et sont particulièrement soucieuses de leur santé. La généralisation est donc limitée en ce qui concerne les hommes, différentes catégories d'âge et les populations avec un accès aux soins plus difficile. L'homogénéité de la population E3N sur différentes caractéristiques, telles que l'âge, l'indice de masse corporelle, le statut tabagique et le niveau d'études, peuvent limiter les conclusions de certaines analyses en sous-groupes. Néanmoins, une telle population permet de limiter les biais dus aux facteurs de confusion résiduels dans les analyses. Compte tenu du vieillissement des populations dans les sociétés occidentales, l'âge de la cohorte E3N en fait une population particulièrement pertinente pour l'étude de la susceptibilité des personnes âgées à certains facteurs environnementaux ou l'étude des déterminants du vieillissement en bonne santé.

Les 6 cohortes incluses dans l'analyse des effets d'une exposition chronique à la pollution atmosphérique sur l'incidence de l'asthme représentaient 8 pays européens et une population totale de 23 000 participants. La taille de la population étudiée représente la force de cette analyse. Trois des cohortes sont initialement destinées à l'étude de la santé respiratoire et de l'asthme (ECRHS, EGEA et SAPALDIA) et proposent des fenêtres de temps similaires pour la définition de l'incidence. Dans les trois autres cohortes (E3N, NSHD et SALIA), un gros travail a été mené pour uniformiser la définition utilisée. Cependant, les populations sélectionnées pour le projet ESCAPE n'étaient pas toujours représentatives des populations nationales, et dépendaient de la disponibilité des modèles pour l'estimation de l'exposition. De plus, la grande hétérogénéité des zones géographiques étudiées peut être source de biais à cause de facteurs de confusion résiduels. L'autre force de cette analyse réside dans les estimations de l'exposition à la pollution atmosphérique, qui ont été spécifiquement développées pour le projet ESCAPE, avec l'objectif de standardisation des mesures. Les estimations sont issues de modélisations LUR permettant une caractérisation spatiale précise au domicile des participants. Néanmoins, la fenêtre pour l'estimation de l'exposition à la pollution atmosphérique (2010-2011) ne correspond pas à la fenêtre d'expression pour l'incidence de l'asthme ce qui réduit l'interprétation causale entre la pollution atmosphérique et l'incidence.

Les modèles d'exposition à la pollution atmosphérique développés par l'INERIS sur l'ensemble du territoire métropolitain français sont caractérisés par une résolution spatio-temporelle fine (données quotidiennes sur une période de 5 ans sur une grille de 1km pour le NO₂ et les particules). La fenêtre de temps couverte par les modèles de l'INERIS est en parfaite adéquation avec les données de remboursements de la MGEN, et la couverture nationale de ces modèles permettent de considérer l'ensemble de la population, limitant ainsi les biais de sélection. L'inférence sur les estimations de l'exposition au domicile peut être

limitée, surtout quand la population est jeune et active (trajets quotidiens pour aller au travail, à la maison, aux loisirs). La majorité des femmes de la population E3N est retraitée, ce qui réduit cette possibilité, néanmoins l'existence d'une résidence secondaire pourrait mener à des erreurs de mesures. Le questionnaire Asthma-E3N dispose d'informations basiques qui pourraient être utiles à l'avenir concernant la résidence secondaire des femmes.

L'appariement de la base de données de la MGEN avec les données de la cohorte E3N est une approche novatrice en France et pertinente dans l'asthme, une maladie pour laquelle il existe des traitements bien spécifiques. Les données médico-administratives représentent une source d'information particulièrement pertinente pour l'étude de l'évolution de l'asthme au long cours, surtout quand elles sont appariées à de nombreuses données individuelles recueillies de façon prospective et à des données environnementales. Bien qu'objectives, exhaustives et longitudinales, les données de remboursements ne peuvent pas être directement interprétées comme données de consommation, compte tenu du phénomène d'inobservance, bien décrit dans l'asthme (454–456). En France, Laforest et coll. ont estimé que 32% des patients interrompaient intentionnellement leur traitement de fond avant 3 mois (456). Néanmoins, ce phénomène est vraisemblablement limité dans la thèse compte tenu du profil de la population E3N (des femmes, avec un niveau d'études élevé, couvertes par une mutuelle santé) et de la nature des données en elle-même (des remboursements) permettant d'éviter l'inobservance primaire, c'est-à-dire l'absence de dispensation suite à une prescription – estimée à 8% dans le cas des corticoïdes inhalés dans l'asthme (457).

3. Impact

Santé publique

Les effets délétères à long terme de la pollution atmosphérique suggérés par les travaux de la thèse (pour l'incidence et la progression de l'asthme) sont d'une faible amplitude à l'échelle de l'individu, ce qui pourrait les faire passer pour non pertinents ou marginaux, en comparaison d'autres facteurs de risque (tabac, obésité) (222,237). Cependant, le caractère universel, non évitable et chronique de l'exposition à la pollution de l'air extérieur en fait un facteur de risque important à l'échelle des populations, et une cible particulièrement pertinente pour améliorer la santé des populations, asthmatiques et non asthmatiques. Dans SAPALDIA, la baisse de la pollution atmosphérique particulaire était associée à une atténuation du déclin de la fonction ventilatoire (362,367). L'amélioration de la qualité de l'air extérieur était positivement associée à la croissance pulmonaire d'enfants en Californie (445). L'amélioration de la qualité de l'air permettrait de diminuer la proportion de malades, la charge de santé et les coûts économiques partout dans le monde (458). C'est un des objectifs majeurs pour les gouvernements et l'Europe. Dans ce contexte, l'année 2013 était l'année Européenne pour la qualité de l'air et le projet ESCAPE fait partie des actions lancées pour améliorer les connaissances sur les effets à long terme de la pollution de l'air extérieur, en vue d'une modification de la législation Européenne sur les valeurs seuils des polluants.

Les travaux de la thèse suggèrent que la pollution atmosphérique pourrait jouer un rôle délétère dans le vieillissement respiratoire des femmes asthmatiques. Selon la littérature, les populations les plus âgées seraient plus susceptibles aux effets à court et long terme de la pollution atmosphérique. Dans l'optique d'un vieillissement en bonne santé, la pollution de l'air extérieur pourrait être un facteur important à prendre en compte.

Clinique

Les dernières recommandations GINA soulignent l'importance de l'estimation des facteurs de risque prédictifs d'un mauvais contrôle à long terme. Dans le cadre de la prévention du risque futur, l'exposition chronique à la pollution atmosphérique pourrait être considérée comme un facteur de risque pour la progression de l'asthme au long cours. Le changement perçu dans la santé respiratoire sur une période de 10 ans pourrait permettre aux cliniciens d'identifier les patients asthmatiques engagés dans une mauvaise trajectoire de santé, afin d'adapter la prise en charge.

Recherche

Certaines expériences peuvent être retirées de ce travail de thèse pour améliorer le recueil ou l'analyse des données dans le cadre d'études épidémiologiques qui se mettent en place, mais aussi dans le cadre d'études déjà établies. L'utilisation de certaines données est parfois exclue ou négligée à cause d'idées préconçues sur leur incohérence apparente, les erreurs de mesure potentielles, ou la comparaison défavorable avec une autre donnée. Le travail de la thèse a montré que même une question simple peut apporter des informations valides, pertinentes et complémentaires à d'autres outils, et qu'une incohérence peut être informative. Quantité de données d'ores et déjà recueillies pourraient être mises à profit et servir de matériels à de nouveaux axes de recherche. L'auto-évaluation rétrospective d'un changement à long terme dans la santé respiratoire mériterait d'être considérée de manière plus systématique dans les questionnaires. C'est une question simple qui peut être implémentée facilement et à moindre coûts, et qui offre l'opportunité de capturer la trajectoire globale de la santé respiratoire à très long terme, dans le passé et le futur. L'auto-évaluation rétrospective d'un changement dans la santé respiratoire pourrait être d'un grand intérêt dans un contexte plus vaste car la santé respiratoire est associée à l'état de santé général et à la qualité de vie liée à la santé.

Le travail de la thèse souligne également l'importance de la validation des outils, processus négligé en recherche médicale bien que nécessaire à la standardisation et à la diffusion des définitions et des méthodes. La validation requiert l'utilisation de données objectivement liées à l'évènement d'intérêt – par exemple, l'hyperréactivité bronchique dans l'asthme. De multiples recueils sont d'un grand intérêt pour valider et décrire les changements au cours du temps, à l'échelle de l'individu et de la population. Au-delà de la validation, les données objectives sont généralement les seules à pouvoir confirmer les cas identifiés dans une population – par exemple, seule la mesure de la fonction ventilatoire permet de distinguer l'asthme de la

BPCO. Ainsi, les données objectives constituent une force majeure dans les études épidémiologiques et le recueil de ce type de données devrait être envisagé même dans les études déjà établies, par le biais d'une population nichée par exemple.

4. Perspectives

Dans la continuité de ces travaux de recherche découlent des perspectives spécifiques, liées à des aspects méthodologiques et environnementaux.

Aspects phénotypiques : amélioration de la caractérisation de l'asthme

Les travaux méthodologiques réalisés dans la thèse ont permis de définir deux phénotypes d'asthme variable au cours du temps, chacun désignant un aspect différent de la variabilité d'expression. Une meilleure caractérisation des phénotypes de l'asthme et des phénotypes temporels jusque-là négligés est nécessaire à la recherche. Des phénotypes mieux caractérisés devraient permettre de mettre en évidence de nouvelles associations, avec des facteurs génétiques, environnementaux ou biologiques. Une meilleure prise en compte de la variabilité de l'expression de l'asthme au cours du temps pourrait déboucher à terme sur une meilleure prise en charge des malades avec l'identification des mécanismes physiopathologiques sous-jacents ou des facteurs de risque liés à cette variabilité.

Les cohortes généralistes disposant de données répétées mais limitées sur l'asthme (une unique question) pourraient bénéficier des résultats de la thèse en améliorant la caractérisation phénotypique de l'asthme au travers des profils de réponses. C'est le cas par exemple de la *Nurses' Health Study* dont le recueil de données est similaire à celui d'E3N mais sur une plus longue période. La longueur du suivi pourrait permettre d'identifier des profils de réponses spécifiques qu'il serait intéressant d'étudier, notamment en lien avec la fonction ventilatoire ou certains marqueurs biologiques disponibles pour des sous-groupes de la population.

Dans de prochaines analyses, notamment dans le cadre d'une thèse de pharmaco-épidémiologie actuellement en cours, une caractérisation plus fine des remboursements de médicaments pour asthme issus de la base de données de la MGEN sera définie. Les doses de corticoïdes inhalés, permettant de classer les femmes E3N selon les paliers thérapeutiques décrits par GINA seront utilisées. Des schémas plus complexes de remboursements, impliquant plusieurs classes thérapeutiques, seront définis, ainsi que des indicateurs de prise en charge.

Aspects méthodologiques : modèles d'exposition à la pollution atmosphérique

La disponibilité de plusieurs estimations à la pollution atmosphérique dans la cohorte E3N (ESCAPE et INERIS) offre l'opportunité d'étudier des problématiques d'ordre méthodologique liées à l'estimation de

l'exposition chronique. Comme brièvement rapporté dans l'analyse de l'incidence de l'asthme, certaines associations s'avèrent sensibles aux changements d'estimateurs. Il pourrait être intéressant de déterminer dans quelle mesure ces différentes expositions impactent les associations avec différents phénotypes d'asthme, et pas seulement l'incidence. Les différences et similitudes entre les deux estimations pourraient être analysées en détail.

Les modèles d'exposition développés par l'INERIS permettent de disposer d'exposition journalière moyenne au niveau individuel, tout comme les données de remboursements de la MGEN dans la cohorte E3N. Ce sont des données dynamiques qui sont susceptibles d'être recueillies sur de longues périodes de temps. Ces données appariées représentent une opportunité unique d'étudier les interrelations entre l'expression aiguë et l'expression chronique de l'asthme en lien avec la pollution atmosphérique. Les fenêtres de temps considérées pourraient s'étendre de quelques semaines à plusieurs années et permettraient d'apporter des éléments de réponses quant à la dissociation des effets de la pollution liés à une exposition continue ou à l'accumulation de pics d'exposition.

Aspects étiologiques : futures analyses sur l'association entre pollution atmosphérique et asthme

Dans l'étude E3N, les habitudes alimentaires des femmes ont été recueillies deux fois (1993 et 2005) grâce à des questionnaires de fréquence alimentaire. L'étude E3N offre ainsi l'opportunité d'étudier les interactions entre l'exposition à la pollution atmosphérique et une alimentation riche en aliments antioxydants (rôle protecteur) ou en aliments pro-inflammatoires (rôle délétère) sur certains phénotypes d'asthme (avec l'utilisation des données détaillées de Asthma-E3N) ou sur les remboursements de médicaments pour asthme (corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs inhalés).

Les estimations de l'exposition à la pollution de l'air extérieur issues du projet ESCAPE pourraient être mises à profit avec l'utilisation des données EGEA3, recueillies après cette période. La variabilité de l'expression de l'asthme entre EGEA2 (2002-2005) et EGEA3 (2011-2013) pourrait par exemple être étudiée en lien avec ces estimateurs.

Les études d'interactions gènes×pollution atmosphérique sont pertinentes pour la recherche des mécanismes biologiques par lesquels la pollution de l'air extérieur impacte la santé respiratoire. Ces études pourraient aussi à terme identifier des sous-groupes de personnes présentant une susceptibilité accrue aux effets de la pollution atmosphérique et ainsi orienter les mesures de prévention et la médecine personnalisée. Les cohortes d'adultes EGEA, ECRHS et SAPALDIA offrent l'opportunité d'étudier ces interactions sur la prévalence, l'incidence et l'évolution au long cours de l'expression de l'asthme. Dans le cadre de l'étude de la variabilité de l'expression de l'asthme au cours du temps, d'éventuels mécanismes épigénétiques semblent particulièrement pertinents.

1. Bousquet J, Kiley J, Bateman ED, Viegi G, Cruz AA, Khaltaev N et al. Prioritised research agenda for prevention and control of chronic respiratory diseases. *Eur Respir J* 2010;**36**:995–1001.
2. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006;**355**:2226–2235.
3. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012;**12**:204.
4. Afrite A, Allonier C, Com-ruelle L, Le Guen N. L'asthme en France en 2006 : prévalence et contrôle des symptômes. *Quest d'économie la santé* 2008;**138**:1–8.
5. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;**368**:804–813.
6. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:355–360.
7. Panettieri RA, Covar R, Grant E, Hillyer E V, Bacharier L. Natural history of asthma: persistence versus progression-does the beginning predict the end? *J Allergy Clin Immunol* 2008;**121**:607–613.
8. Spahn JD, Covar R. Clinical assessment of asthma progression in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**121**:548–557.
9. Frey U, Suki B. Complexity of chronic asthma and chronic obstructive pulmonary disease: implications for risk assessment, and disease progression and control. *Lancet* 2008;**372**:1088–1099.
10. Frey U, Maksym G, Suki B. Temporal complexity in clinical manifestations of lung disease. *J Appl Physiol* 2011;**110**:1723–1731.
11. Jacquemin B, Schikowski T, Carsin A-E, Hansell A, Krämer U, Sunyer J et al. The role of air pollution in adult-onset asthma: a review of the current evidence. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;**33**:606–619.
12. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org>
13. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003;**124**:474–481.
14. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**180**:59–99.
15. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose Inhaled Corticosteroids and the Prevention of Death from Asthma. *N Engl J Med* 2000;**343**:332–336.
16. Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. *Thorax* 2002;**57**:880–884.
17. De Marco R, Marcon A, Jarvis D, Accordini S, Bugiani M, Cazzoletti L et al. Inhaled steroids are associated with reduced lung function decline in subjects with asthma with elevated total IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**119**:611–617.
18. Lange P, Scharling H, Ulrik CS, Vestbo J. Inhaled corticosteroids and decline of lung function in community residents with asthma. *Thorax* 2006;**61**:100–104.

19. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**179**:19–24.
20. Zhang T, Smith MA, Camp PG, Carleton BC. High use of health services in patients with suboptimal asthma drug regimens: a population-based assessment in British Columbia, Canada. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;**22**:744–751.
21. Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J* 2007;**30**:452–456.
22. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma : executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy* 2004;**59**:469–478.
23. Bousquet J, Ndiaye M, Ait-Khaled N, Annesi-Maesano I, Vignola A-M. Management of chronic respiratory and allergic diseases in developing countries. Focus on sub-Saharan Africa. *Allergy* 2003;**58**:265–283.
24. Anderson HR, Gupta R, Strachan DP, Limb ES. 50 years of asthma: UK trends from 1955 to 2004. *Thorax* 2007;**62**:85–90.
25. Ekerljung L, Andersson A, Sundblad B-M, Rönmark E, Larsson K, Ahlstedt S et al. Has the increase in the prevalence of asthma and respiratory symptoms reached a plateau in Stockholm, Sweden? *Int J Tuberc lung Dis* 2010;**14**:764–771.
26. Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OCP, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy* 2010;**65**:152–167.
27. Delmas M-C, Guignon N, Leynaert B, Com-Ruelle L, Annesi-Maesano I, Herbert J-B et al. Prevalence of asthma among children in France. *Arch Pédiatrie* 2009;**16**:1261–1269.
28. Eagan TML, Brøgger JC, Eide GE, Bakke PS. The incidence of adult asthma: a review. *Int J Tuberc lung Dis* 2005;**9**:603–612.
29. To T, Stanojevic S, Feldman R, Moineddin R, Atenafu EG, Guan J et al. Is asthma a vanishing disease? A study to forecast the burden of asthma in 2022. *BMC Public Health* 2013;**13**:254.
30. European Respiratory Society. The economic burden of lung disease. In: *The European Lung White Book: Respiratory Health and Disease in Europe*. 2013: 16–27.
31. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2009;**9**:24.
32. Accordini S, Corsico AG, Braggion M, Gerbase MW, Gislason D, Gulsvik A et al. The Cost of Persistent Asthma in Europe: An International Population-Based Study in Adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;**160**:93–101.
33. Antonicelli L, Bucca C, Neri M, de Benedetto F, Sabbatani P, Bonifazi F et al. Asthma severity and medical resource utilisation. *Eur Respir J* 2004;**23**:723–729.
34. Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, Calvo E, Brosa M, Robert J et al. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulm Med* 2013;**13**:15.
35. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;**380**:2197–2223.

36. GBD 2013 Mortality and causes of death collaborators. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;**385**:117–171.
37. Tual S, Godard P, Piau J-P, Bousquet J, Annesi-Maesano I. Asthma-related mortality in France, 1980-2005: decline since the last decade. *Allergy* 2008;**63**:621–623.
38. The Royal College of Physicians. Why asthma still kills: the National Review of Asthma Deaths (NRAD) Confidential Enquiry Report. London 2014
39. Torjesen I. Two thirds of deaths from asthma are preventable, confidential inquiry finds. *BMJ* 2014;**348**:g3108.
40. Oh EG. The relationship between disease control, symptom distress, functioning, and quality of life in adults with asthma. *J asthma* 2008;**45**:882–886.
41. Siroux V, Boudier A, Bousquet J, Vignoud L, Gormand F, Just J et al. Asthma control assessed in the EGEA epidemiological survey and health-related quality of life. *Respir Med* 2012;**106**:820–828.
42. Boudreau M, Bacon SL, Ouellet K, Jacob A, Lavoie KL. Mediator effect of depressive symptoms on the association between body mass index and asthma control in adult asthmatics. *Chest* 2014.
43. Leander M, Lampa E, Rask-andersen A, Franklin K, Gislason T, Oudin A et al. Impact of anxiety and depression on respiratory symptoms. *Respir Med* 2014;**108**:1594–1600.
44. Lavoie KL, Bacon SL, Barone S, Cartier A, Ditto B, Labrecque M. What is worse for asthma control and quality of life: Depressive disorders, anxiety disorders, or both? *Chest* 2006;**130**:1039–1047.
45. Boulet L-P, Boulay M-E. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med* 2012;**5**:377–393.
46. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell A. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;**128**:2099–2107.
47. Prosser RJ, Carleton BC, Smith A. The comorbidity burden of the treated asthma patient population in British Columbia. *Chronic Dis Can* 2010;**30**:46–55.
48. Karlstad Ø, Nafstad P, Tverdal A, Skurtveit S, Furu K. Comorbidities in an asthma population 8-29 years old : a study from the Norwegian Prescription Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;**21**:1045–1052.
49. Boulet L-P. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J* 2009;**33**:897–906.
50. Rosen T, Olsen J. Invited commentary: the art of making questionnaires better. *Am J Epidemiol* 2006;**164**:1145–1149.
51. Chwalow AJ, Adesina AB. Conception, development and validation of instruments for quality of life assessment: an overview. In: Mesbah M, Cole BF, Ting Lee M-L, editors. *Statistical methods for quality of life studies: design, measurements and analysis*. Kluwer Academic Publishers 2002: 63–70.
52. Cohen J. A coefficient of agreement for nomical scales. *Educ Psychol Meas* 1960;**20**:37–46.
53. Torén K, Brisman J, Järholm B. Asthma and Asthma-like Symptoms in Adults Assessed by Questionnaires. A Litterature review. *Chest* 1993;**104**:600–608.
54. Ferris BG. Epidemiology standardisation research (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis* 1978;**118**:1–120.
55. Burney PGJ, Laitinen LA, Perdrizet S, Huckauf H, Tattersfield AE, Chinn S et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J* 1989;**2**:940–945.

56. Joseph CL, Foxman B, Leickly FE, Peterson E, Ownby D. Sensitivity and specificity of asthma definitions and symptoms used in a survey of childhood asthma. *J asthma* 1999;**36**:565–573.
57. Grassi M, Villani S, Marinoni A. Classification methods for the identification of ‘case’ in epidemiological diagnosis of asthma. *Eur J Epidemiol* 2001;**17**:19–29.
58. Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB, Robertson CF, Hopper JL, Dalton MF et al. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. *Int J Epidemiol* 1996;**25**:609–616.
59. Jindal SK, Gupta D, Aggarwal AN, Jindal RC, Singh V. Study of the Prevalence of Asthma in Adults in North India Using a standardized field questionnaire. *J Asthma* 2000;**37**:345–351.
60. De Marco R, Cerveri I, Bugiani M, Ferrari M, Verlato G. An undetected burden of asthma in Italy: the relationship between clinical and epidemiological diagnosis of asthma. *Eur Respir J* 1998;**11**:599–605.
61. Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Validation of a new questionnaire on asthma , allergic rhinitis , and conjunctivitis in young adults. *Allergy* 2001;**56**:377–384.
62. Leikauf J, Federman AD. Comparisons of Self-Reported and Chart Identified Chronic Diseases Among Inner-City Seniors. *J Am Geriatr Soc* 2010;**57**:1219–1225.
63. Oksanen T, Kivimäki M, Pentti J, Virtanen M, Klaukka T, Vahtera J. Self-report as an indicator of incident disease. *Ann Epidemiol* 2010;**20**:547–554.
64. Plante C, Goudreau S, Jacques L, Tessier F. Agreement between survey data and Régie de l’assurance maladie du Québec (RAMQ) data with respect to the diagnosis of asthma and medical services use for asthma in children. *Chronic Dis Inj Can* 2014;**34**:256–262.
65. Weakley J, Webber MP, Ye F, Zeig-Owens R, Cohen HW, Hall CB et al. Agreement between obstructive airways disease diagnoses from self-report questionnaires and medical records. *Prev Med (Baltim)* 2013;**57**:38–42.
66. Iversen L, Hannaford PC, Godden DJ, Price D. Do people self-reporting information about chronic respiratory disease have corroborative evidence in their general practice medical records? A study of intermethod reliability. *Prim care Respir J* 2007;**16**:162–168.
67. Muggah E, Graves E, Bennett C, Manuel DG. Ascertainment of chronic diseases using population health data: a comparison of health administrative data and patient self-report. *BMC Public Health* 2013;**13**:16.
68. Venables KM, Farrer N, Sharp L, Graneek BJ, Newman Taylor AJ. Respiratory symptoms questionnaire for asthma epidemiology: validity and reproducibility. *Thorax* 1993;**48**:1289.
69. Bai J, Peat JK, Berry G, Marks GB, Woolcock AJ. Questionnaire Items That Predict Asthma and Other Respiratory Conditions in Adults. *Chest* 1998;**114**:1343–1348.
70. Petsonk EL, Wang ML. Interpreting screening questionnaires: specific respiratory symptoms and their relationship to objective test results. *J Occup Environ Med* 2010;**52**:1225–1229.
71. Sunyer J, Basagaña X, Burney P, Antó JM. International Assessment of the Internal Consistency of Respiratory Symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**162**:930–935.
72. Pekkanen J, Sunyer J, Anto JM, Burney P. Operational definitions of asthma in studies on its aetiology. *Eur Respir J* 2005;**26**:28–35.
73. Ravault C, Kauffmann F. Validity of the IUATLD (1986) questionnaire in the EGEA study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;**5**:191–196.

74. Sistek D, Tschopp J-M, Schindler C, Brutsche M, Ackermann-Lieblich U, Perruchoud A-P et al. Clinical diagnosis of current asthma : predictive value of respiratory symptoms in the SAPALDIA study. *Eur Respir J* 2001;**651**:214–219.
75. Yurdakul AS, Dursun B, Canbakan S, Cakaloğlu A, Capan N. The assessment of validity of different asthma diagnostic tools in adults. *J asthma* 2005;**42**:843–846.
76. Barnes KC, Freidhoff LR, Horowitz EM, Mathias R A, Mulkern DM, Bonacum JT et al. Physician-derived asthma diagnoses made on the basis of questionnaire data are in good agreement with interview-based diagnoses and are not affected by objective tests. *J Allergy Clin Immunol* 1999;**104**:791–796.
77. Grassi M, Rezzani C, Biino G, Marinoni A. Asthma-like symptoms assessment through ECRHS screening questionnaire scoring. *J Clin Epidemiol* 2003;**56**:238–247.
78. Sunyer J, Pekkanen J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Künzli N, Janson C et al. Asthma score: predictive ability and risk factors. *Allergy* 2007;**62**:142–148.
79. Peat JK, Salome CM, Toelle BG, Bauman A, Woolcock AJ. Reliability of a respiratory history questionnaire and effect of mode of administration on classification of asthma in children. *Chest* 1992;**102**:153–157.
80. Galobardes B, Sunyer J, Antó JM, Castellsagué J, Soriano JB, Tobias A. Effect of the method of administration, mail or telephone, on the validity and reliability of a respiratory health questionnaire. The Spanish Centers of the European Asthma Study. *J Clin Epidemiol* 1998;**51**:875–881.
81. Bergmann MM, Jacobs EJ, Hoffmann K, Boeing H. Agreement of self-reported medical history: comparison of an in-person interview with a self-administered questionnaire. *Eur J Epidemiol* 2004;**19**:411–416.
82. Torén K, Palmqvist M, Löwhagen O, Balder B, Tunsäter A. Self-reported asthma was biased in relation to disease severity while reported year of asthma onset was accurate. *J Clin Epidemiol* 2006;**59**:90–93.
83. Pattaro C, Locatelli F, Sunyer J, de Marco R. Using the age at onset may increase the reliability of longitudinal asthma assessment. *J Clin Epidemiol* 2007;**60**:704–711.
84. Mirabelli MC, Beavers SF, Flanders WD, Chatterjee AB. Reliability in reporting asthma history and age at asthma onset. *J asthma* 2014;**51**:956–963.
85. Järholm B, Brisman J, Torén K. The association between epidemiological measures of the occurrence of asthma. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;**2**:1029–1036.
86. Hedman L, Bjerg A, Lundbäck B, Rönmark E. Conventional epidemiology underestimates the incidence of asthma and wheeze—a longitudinal population-based study among teenagers. *Clin Transl Allergy* 2012;**2**:1.
87. Pekkanen J, Sunyer J. Problems in using incidence to analyze risk factors in follow-up studies. *Eur J Epidemiol* 2008;**23**:581–584.
88. Zuidgeest MGP, van Dijk L, Smit HA, van der Wouden JC, Brunekreef B, Leufkens HGM et al. Prescription of respiratory medication without an asthma diagnosis in children: a population based study. *BMC Health Serv Res* 2008;**8**:16.
89. Weidinger P, Nilsson JL, Lindblad U. Medication prescribing for asthma and COPD: a register-based cross-sectional study in Swedish primary care. *BMC Fam Pract* 2014;**15**:54.
90. Schmiedl S, Fischer R, Ibáñez L, Fortuny J, Klungel OH, Reynolds R et al. Utilisation and Off-Label Prescriptions of Respiratory Drugs in Children. *PLoS One* 2014;**9**:e105110.
91. Himmel W, Hummers-Pradier E, Schümann H, Kochen MM. The predictive value of asthma medications to identify individuals with asthma—a study in German general practices. *Br J Gen Pract* 2001;**51**:879–883.

92. Pont LG, van der Werf GT, Denig P, Haaijer-Ruskamp FM. Identifying general practice patients diagnosed with asthma and their exacerbation episodes from prescribing data. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;**57**:819–825.
93. Blais L, Beauchesne M-F, Lévesque S. Socioeconomic status and medication prescription patterns in pediatric asthma in Canada. *J Adolesc Heal* 2006;**38**:607.
94. Sweeney J, Patterson CC, O’Neill S, O’Neill C, Plant G, Lynch V et al. Inappropriate prescribing of combination inhalers in Northern Ireland: Retrospective cross-sectional cohort study of prescribing practice in primary care. *Prim Care Respir J* 2014;**23**:74–78.
95. Prosser RJ, Carleton BC, Smith MA. Identifying persons with treated asthma using administrative data via latent class modelling. *Health Serv Res* 2008;**43**:733–754.
96. Osborne ML, Vollmer WM, Johnson RE, Buist AS. Use of an automated prescription database to identify individuals with asthma. *J Clin Epidemiol* 1995;**48**:1393–1397.
97. McKnight J, Scott A, Menzies D, Bourbeau J, Blais L, Lemièrre C. A cohort study showed that health insurance databases were accurate to distinguish chronic obstructive pulmonary disease from asthma and classify disease severity. *J Clin Epidemiol* 2005;**58**:206–208.
98. Huzel L, Roos LL, Anthonisen NR, Manfreda J. Diagnosing asthma: the fit between survey and administrative database. *Can Respir J* 2002;**9**:407–412.
99. Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol* 2004;**57**:131–141.
100. Hasford J, Uricher J, Tauscher M, Bramlage P, Virchow JC. Persistence with asthma treatment is low in Germany especially for controller medication - a population based study of 483,051 patients. *Allergy* 2010;**65**:347–354.
101. Hoffmann F, Glaeske G. Prescriptions as a proxy for asthma in children: a good choice? *Eur J Clin Pharmacol* 2010;**66**:307–313.
102. Schatz M, Cook EF, Nakahiro R, Petitti D. Inhaled corticosteroids and allergy specialty care reduce emergency hospital use for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;**111**:503–508.
103. Shiff NJ, Jama S, Boden C, Lix LM. Validation of administrative health data for the pediatric population: a scoping review. *BMC Health Serv Res* 2014;**14**:236.
104. Vollmer WM, O’Connor EA, Heumann M, Frazier EA, Breen V, Villnave J et al. Searching multiple clinical information systems for longer time periods found more prevalent cases of asthma. *J Clin Epidemiol* 2004;**57**:392–397.
105. Kawasumi Y, Abrahamowicz M, Ernst P, Tamblyn R. Development and validation of a predictive algorithm to identify adult asthmatics from medical services and pharmacy claims databases. *Health Serv Res* 2011;**46**:939–963.
106. Klomp H, Lawson JA, Cockcroft DW, Chan BT, Cascagnette P, Gander L et al. Examining asthma quality of care using population-based approach. *CMAJ* 2008;**178**:1013–1021.
107. Gershon AS, Wang C, Guan J, Vasilevska-Ristovska J, Cicutto L, To T. Identifying patients with physician-diagnosed asthma in health administrative databases. *Can Respir J* 2009;**16**:183–188.
108. To T, Dell S, Dick PT, Cicutto L, Harris JK, MacLusky IB et al. Case verification of children with asthma in Ontario. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;**17**:69–76.

109. Gershon AS, Victor JC, Guan J, Aaron SD, To T. Pulmonary function testing in the diagnosis of asthma: A population study. *Chest* 2012;**141**:1190–1196.
110. Gershon AS, Khan S, Klein-Geltink J, Wilton D, To T, Crichton EJ et al. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) prevalence and health services use in Ontario Métis: A population-based cohort study. *PLoS One* 2014;**9**:e95899.
111. To T, Wang C, Guan J, McLimont S, Gershon AS. What is the lifetime risk of physician-diagnosed asthma in Ontario, Canada? *Am J Respir Crit Care Med* 2010;**181**:337–343.
112. To T, Shen S, Atenafu EG, Guan J, McLimont S, Stocks B et al. The Air Quality Health Index and Asthma Morbidity: A Population-Based Study. *Environ Health Perspect* 2013;**121**:46–53.
113. Gershon AS, Guan J, Victor JC, Wang C, To T. The course of asthma activity: a population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:679–686.
114. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;**43**:343–373.
115. Almqvist C, Worm M, Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy* 2008;**63**:47–57.
116. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: Role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**113**:101–108.
117. Arbes SJ, Gergen PJ, Vaughn B, Zeldin DC. Asthma cases attributable to atopy: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**120**:1139–1145.
118. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999;**54**:268–272.
119. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first 6 years of life. *N Engl J Med* 1995;**332**:133–138.
120. Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, Morris J, Murray CS, Custovic A. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**171**:231–237.
121. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006;**368**:763–770.
122. De Marco R, Locatelli F, Cerveri I, Bugiani M, Marinoni A, Giammanco G. Incidence and remission of asthma: A retrospective study on the natural history of asthma in Italy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;**110**:228–235.
123. Amelink M, de Nijs SB, Berger M, Weersink EJ, ten Brinke A, Sterk PJ et al. Non-atopic males with adult onset asthma are at risk of persistent airflow limitation. *Clin Exp Allergy* 2012;**42**:769–774.
124. Ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:744–748.
125. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;**112**:252–262.
126. Nieves A, Magnan A, Boniface S, Proudhon H, Lanteaume A, Romanet S et al. Phenotypes of asthma revisited upon the presence of atopy. *Respir Med* 2005;**99**:347–354.
127. Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007;**62**:1043–1049.
128. Cowan DC, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, Taylor DR. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax* 2010;**65**:384–390.

129. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002;**57**:875–879.
130. Wang F, He XY, Baines KJ, Gunawardhana LP, Simpson JL, Li F et al. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma. *Eur Respir J* 2011;**38**:567–574.
131. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;**18**:716–725.
132. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012;**67**:835–846.
133. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**:218–224.
134. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;**181**:315–323.
135. Siroux V, Basagaña X, Boudier A, Pin I, Garcia-Aymerich J, Vesin A et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur Respir J* 2011;**38**:310–317.
136. Sutherland ER, Goleva E, King TS, Lehman E, Stevens AD, Jackson LP et al. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. *PLoS One* 2012;**7**:e36631.
137. Wu W, Bleecker E, Moore WC, Busse WW, Castro M, Chung KF et al. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:1280–1288.
138. Schatz M, Hsu J-WY, Zeiger RS, Chen W, Dorenbaum A, Chipps BE et al. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**133**:1549–1556.
139. Siroux V, González JR, Bouzigon E, Curjuric I, Boudier A, Imboden M et al. Genetic heterogeneity of asthma phenotypes identified by a clustering approach. *Eur Respir J* 2014;**43**:439–452.
140. Kim TB, Jang AS, Kwon HS, Park JS, Chang YS, Cho SH et al. Identification of asthma clusters in two independent Korean adult asthma cohorts. *Eur Respir J* 2013;**41**:1308–1314.
141. Newby C, Heaney LG, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur A, Bucknall C et al. Statistical cluster analysis of the british thoracic society severe refractory asthma registry: clinical outcomes and phenotype stability. *PLoS One* 2014;**9**:e102987.
142. Kupczyk M, Dahlén B, Sterk PJ, Nizankowska-Mogilnicka E, Papi A, Bel EH et al. Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma. *Allergy* 2014;**69**:1198–1204.
143. Park SY, Baek S, Kim S, Yoon SY, Kwon HS, Chang YS et al. Clinical significance of asthma clusters by longitudinal analysis in Korean asthma cohort. *PLoS One* 2013;**8**:e83540.
144. Howrylak JA, Fuhlbrigge AL, Strunk RC, Zeiger RS, Weiss ST, Raby BA. Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:1289–1300.
145. Seely AJE, Macklem PT. Complex systems and the technology of variability analysis. *Crit care* 2004;**8**:R367–R384.
146. Reddel HK, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**151**:1320–1325.

147. Kerstjens HAM, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**128**:308–314.
148. Li S, Williams G, Jalaludin B, Baker P. Panel studies of air pollution on children’s lung function and respiratory symptoms: a literature review. *J asthma* 2012;**49**:895–910.
149. Frey U, Brodbeck T, Majumdar A, Taylor DR, Town GI, Silverman M et al. Risk of severe asthma episodes predicted from fluctuation analysis of airway function. *Nature* 2005;**438**:667–670.
150. Juniper EF, O’Byrne PM, Ferrie PJ, King DR, Roberts JN. Measuring asthma control. Clinic questionnaire or daily diary? *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**162**:1330–1334.
151. Stone AA, Shiffman S, Schwartz JE, Broderick JE, Hufford MR. Patient compliance with paper and electronic diaries. *Control Clin Trials* 2003;**24**:182–199.
152. Juniper EF, O’Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;**14**:902–907.
153. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying ‘well-controlled’ and ‘not well-controlled’ asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2006;**100**:616–621.
154. Sastre J, Olaguibel J, Vega JM, Del Pozo V, Picado C, Lopez Viña A. Cut-off points for defining asthma control in three versions of the Asthma Control Questionnaire. *J asthma* 2010;**47**:865–870.
155. Juniper EF, Svensson K, Mörk A-C, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005;**99**:553–558.
156. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**113**:59–65.
157. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**:549–556.
158. Corrado A, Renda T, Polese G, Rossi A, on behalf of SERENA/AIPO studyt Group. Assessment of asthma control: The SERENA study. *Respir Med* 2013;**107**:1659–1666.
159. Schatz M, Kosinski M, Yarlak AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**124**:719–723.
160. Uysal MA, Mungan D, Yorgancioglu A, Yildiz F, Akgun M, Gemicioğlu B et al. The validation of the Turkish version of Asthma Control Test. *Qual Life Res* 2013;**22**:1773–1779.
161. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992;**145**:1321–1327.
162. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a Standardized Version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999;**115**:1265–1270.
163. Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, Griffith LE. Measuring quality of life in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;**147**:832–838.
164. Juniper EF, Guyatt GH, Willan AR, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994;**47**:81–87.
165. Thamrin C, Nydegger R, Stern G, Chanez P, Wenzel SE, Watt R a et al. Associations between fluctuations in lung function and asthma control in two populations with differing asthma severity. *Thorax* 2011;**66**:1036–1042.

166. Thamrin C, Stern G, Strippoli M-PF, Kuehni CE, Suki B, Taylor DR et al. Fluctuation analysis of lung function as a predictor of long-term response to beta2-agonists. *Eur Respir J* 2009;**33**:486–493.
167. Thamrin C, Taylor DR, Jones SL, Suki B, Frey U. Variability of lung function predicts loss of asthma control following withdrawal of inhaled corticosteroid treatment. *Thorax* 2010;**65**:403–408.
168. Butz AM, Thompson RE, Tsoukleris MG, Donithan M, Hsu VD, Mudd K et al. Seasonal patterns of controller and rescue medication dispensed in underserved children with asthma. *J asthma* 2008;**45**:800–806.
169. Kimes D, Levine E, Timmins S, Weiss SR, Bollinger ME, Blaisdell C. Temporal dynamics of emergency department and hospital admissions of pediatric asthmatics. *Environ Res* 2004;**94**:7–17.
170. Fleming DM, Sunderland R, Cross KW, Ross AM. Declining incidence of episodes of asthma: a study of trends in new episodes presenting to general practitioners in the period 1989-98. *Thorax* 2000;**55**:657–661.
171. Burney P. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;**9**:687–695.
172. Sá-Sousa A, Morais-Almeida M, Azevedo L, Carvalho R, Jacinto T, Todo-Bom A et al. Prevalence of asthma in Portugal - The Portuguese National Asthma Survey. *Clin Transl Allergy* 2012;**2**:15.
173. Sá-Sousa A, Jacinto T, Azevedo LF, Morais-Almeida M, Robalo-Cordeiro C, Bugalho-Almeida A et al. Operational definitions of asthma in recent epidemiological studies are inconsistent. *Clin Transl Allergy* 2014;**4**:24.
174. Schatz M, Zeiger RS, Vollmer WM, Mosen D, Apter AJ, Stibolt TB et al. Validation of a beta-agonist long-term asthma control scale derived from computerized pharmacy data. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**:995–1000.
175. O'Connor RD, Bleecker ER, Long A, Tashkin D, Peters S, Klingman D et al. Subacute lack of asthma control and acute asthma exacerbation history as predictors of subsequent acute asthma exacerbations: evidence from managed care data. *J asthma* 2010;**47**:422–428.
176. Allen-Ramey FC, Nelsen LM, Leader JB, Mercer D, Kirchner HL, Jones JB. Electronic health record-based assessment of oral corticosteroid use in a population of primary care patients with asthma: an observational study. *Allergy, asthma, Clin Immunol* 2013;**9**:27.
177. Stempel DA, McLaughlin TP, Stanford RH, Fuhlbrigge AL. Patterns of asthma control: a 3-year analysis of patient claims. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**115**:935–939.
178. Firoozi F, Lemièrre C, Beauchesne M-F, Forget A, Blais L. Development and validation of database indexes of asthma severity and control. *Thorax* 2007;**62**:581–587.
179. Birnbaum HG, Ivanova JI, Yu AP, Hsieh M, Seal B, Emani S et al. Asthma severity categorization using a claims-based algorithm or pulmonary function testing. *J asthma* 2009;**46**:67–72.
180. Covvey JR, Johnston BF, Wood F, Boyter AC. Changes to inhaled corticosteroid dose when initiating combination inhaler therapy in long-acting beta agonist-naïve patients with asthma: a retrospective database analysis. *Thorax* 2014;**69**:1056–1058.
181. Schatz M, Nakahiro R, Crawford W, Mendoza G, Mosen D, Stibolt TB. Asthma quality-of-care markers using administrative data. *Chest* 2005;**128**:1968–1973.
182. Broder MS, Gutierrez B, Chang E, Meddis D, Schatz M. Ratio of controller to total asthma medications - determinants of the Measure. *Am J Manag Care* 2010;**16**:170–178.
183. Schatz M, Zeiger RS, Vollmer WM, Mosen D, Mendoza G, Apter AJ et al. The controller-to-total asthma medication ratio is associated with patient-centered as well as utilization outcomes. *Chest* 2006;**130**:43–50.

184. Laforest L, Licaj I, Devouassoux G, Chatte G, Martin J, Van Ganse E. Asthma drug ratios and exacerbations: claims data from universal health coverage systems. *Eur Respir J* 2014;**43**:1378–1386.
185. Laforest L, Licaj I, Devouassoux G, Chatté G, Belhassen M, Van Ganse E et al. Relative exposure to controller therapy and asthma exacerbations: a validation study in community pharmacies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;**23**:958–964.
186. Yong PL, Werner RM. Process quality measures and asthma exacerbations in the Medicaid population. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**124**:961–966.
187. Gelfand EW, Colice GL, Fromer L, Bunn WD, Davies TJ. Use of the HEDIS for measuring and improving the quality of asthma care. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;**97**:289–305.
188. National Committee for Quality assurance. Technical specifications for the Health Plan Employer Data & Information Set. HEDIS 2006 vol.2. available from: <http://www.ncqa.org>
189. Fuhlbrigge AL, Carey VJ, Finkelstein JA, Lozano P, Inui TS, Weiss ST et al. Validity of the HEDIS criteria to identify children with persistent asthma and sustained high utilization. *Am J Manag Care* 2005;**11**:325–330.
190. Mosen DM, Macy E, Schatz M, Mendoza G, Stibolt TB, McGaw J et al. How well do the HEDIS asthma inclusion criteria identify persistent asthma? *Am J Manag Care* 2005;**11**:650–654.
191. Schatz M, Zeiger RS, Yang ST, Chen W, Crawford WW, Sajjan SG et al. Persistent asthma defined using hedis versus survey criteria. *Am J Manag Care* 2010;**16**:281–288.
192. Kozyrskyj AL, Mustard CA, Becker AB. Identifying children with persistent asthma from health care administrative records. *Can Respir J* 2004;**11**:141–145.
193. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;**339**:1194–1200.
194. James AL, Palmer LJ, Kicic E, Maxwell PS, Lagan SE, Ryan GF et al. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**171**:109–114.
195. Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987;**70**:171–179.
196. Boudier A, Curjuric I, Basagaña X, Hazgui H, Anto JM, Bousquet J et al. Ten-Year Follow-up of Cluster-based Asthma Phenotypes in Adults. A Pooled Analysis of Three Cohorts. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;**188**:550–560.
197. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Koyama H, Mishima M et al. Multidimensional analyses of long-term clinical courses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Allergol Int* 2010;**59**:257–265.
198. Cazzoletti L, Corsico AG, Albicini F, Di Vincenzo EMG, Gini E, Grosso A et al. The course of asthma in young adults: a population-based nine-year follow-up on asthma remission and control. *PLoS One* 2014;**9**:e86956.
199. Ekerljung L, Rönmark E, Larsson K, Sundblad B-M, Bjerg A, Ahlstedt S et al. No further increase of incidence of asthma: incidence, remission and relapse of adult asthma in Sweden. *Respir Med* 2008;**102**:1730–1736.
200. De Marco R, Marcon A, Jarvis D, Accordini S, Almar E, Bugiani M et al. Prognostic factors of asthma severity: a 9-year international prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**:1249–1256.
201. Tai A, Tran H, Roberts M, Clark N, Gibson A-M, Vidmar S et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:1572–1578.
202. Holm M, Omenaas E, Gíslason T, Svanes C, Jögi R, Norrman E et al. Remission of asthma: a prospective longitudinal study from northern Europe (RHINE study). *Eur Respir J* 2007;**30**:62–65.

203. Lødrup Carlsen KC, Mowinckel P, Hovland V, Håland G, Riiser A, Carlsen K-H. Lung function trajectories from birth through puberty reflect asthma phenotypes with allergic comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**134**:917–923.
204. Vonk JM, Postma DS, Boezen HM, Grol MH, Schouten JP, Koëter GH et al. Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up. *Thorax* 2004;**59**:925–929.
205. Rönmark E, Lindberg A, Watson L, Lundbäck B. Outcome and severity of adult onset asthma--report from the obstructive lung disease in northern Sweden studies (OLIN). *Respir Med* 2007;**101**:2370–2377.
206. To T, Gershon AS, Wang C, Dell SD, Cicutto L. Persistence and Remission in Childhood Asthma. A population-based asthma birth cohort study. *Arch pediatr adolesc med* 2007;**161**:1197–1204.
207. Taylor B, Mannino D, Brown C, Crocker D, Twum-Baah N, Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax* 2008;**63**:14–20.
208. Matricardi PM, Illi S, Grüber C, Keil T, Nickel R, Wahn U et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J* 2008;**32**:585–592.
209. Wolfe R, Carlin JB, Oswald H, Olinsky A, Phelan PD, Robertson CF. Association between allergy and asthma from childhood to middle adulthood in an Australian cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**162**:2177–2181.
210. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 1996;**312**:1195–1199.
211. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002;**109**:189–194.
212. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;**349**:1414–1422.
213. Menckeberg TT, Belitser S V, Bouvy ML, Bracke M, Lammers J-WJ, Raaijmakers JAM et al. Distinguishing patterns in the dynamics of long-term medication use by Markov analysis: beyond persistence. *BMC Health Serv Res* 2007;**7**:106.
214. Karlstad Ø, Nafstad P, Tverdal A, Skurtveit S, Furu K. Prevalence, incidence and persistence of anti-asthma medication use in 2- to 29-year-olds: a nationwide prescription study. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;**66**:399–406.
215. Taylor A, Chen L-C, Smith MD. Adherence to inhaled corticosteroids by asthmatic patients: measurement and modelling. *Int J Clin Pharm* 2014;**36**:112–119.
216. Schokker S, Groenhof F, van der Veen WJ, van der Molen T. Prescribing of asthma medication in primary care for children aged under 10. *Prim Care Respir J* 2010;**19**:28–34.
217. Koster ES, Wijga AH, Zuidgeest MGP, Belitser S V, Raaijmakers JAM, Koppelman GH et al. Patterns of asthma medication use : early asthma therapy initiation and asthma outcomes at age 8. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;**19**:991–999.
218. Horak E, Lanigan A, Roberts M, Welsh L, Wilson J, Carlin JB et al. Longitudinal study of childhood wheezy bronchitis and asthma : outcome at age 42. *BMJ* 2003;**326**:422–423.
219. Newby C, Agbetile J, Hargadon B, Monteiro W, Green R, Pavord I et al. Lung function decline and variable airway inflammatory pattern: longitudinal analysis of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**134**:287–294.
220. Lee T, Kim J, Kim S, Kim K, Park Y, Kim Y et al. Risk Factors for Asthma-Related Healthcare Use: Longitudinal Analysis Using the NHI Claims Database in a Korean Asthma Cohort. *PLoS One* 2014;**9**:e112844.

221. Bateman ED, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Gul N, Gibbs M et al. Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the Gaining Optimal Asthma control (GOAL) study. *Allergy* 2008;**63**:932–938.
222. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**175**:661–666.
223. Boulet L-P. Asthma and obesity. *Clin Exp allergy* 2013;**43**:8–21.
224. Sutherland ER. Linking obesity and asthma. *Ann N Y Acad Sci* 2014;**1311**:31–41.
225. Han Y-Y, Forno E, Celedón JC. Adiposity, fractional exhaled nitric oxide, and asthma in u.s. Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;**190**:32–39.
226. Quinto KB, Zuraw BL, Poon K-YT, Chen W, Schatz M, Christiansen SC. The association of obesity and asthma severity and control in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**128**:964–969.
227. Novosad S, Khan S, Wolfe B, Khan A. Role of obesity in asthma control, the obesity-asthma phenotype. *J Allergy* 2013;**2013**:538642.
228. Trunk-Black Juel C, Suppli Ulrik C. Obesity and asthma: impact on severity, asthma control, and response to therapy. *Respir Care* 2013;**58**:867–873.
229. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures J-P, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006;**61**:79–84.
230. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J* 2006;**27**:495–503.
231. Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med* 2007;**101**:2240–2247.
232. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther D a., Leung DYM. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**:682–687.
233. Haselkorn T, Fish JE, Chipps BE, Miller DP, Chen H, Weiss ST. Effect of weight change on asthma-related health outcomes in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Respir Med* 2009;**103**:274–283.
234. Dias-Júnior SA, Reis M, de Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *Eur Respir J* 2013;**43**:1368–1377.
235. Bédard A, Dumas O, Kauffmann F, Garcia-Aymerich J, Siroux V, Varraso R. Potential confounders in the asthma-diet association: how causal approach could help? *Allergy* 2012;**67**:1461–1462.
236. Polosa R, Thomson NC. Smoking and asthma: Dangerous liaisons. *Eur Respir J* 2013;**41**:716–725.
237. Coogan PF, Castro-Webb N, Yu J, O'Connor GT, Palmer JR, Rosenberg L. Active and Passive Smoking and the Incidence of Asthma in the Black Women's Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;**191**:168–176.
238. De la Riva-Velasco E, Krishnan S, Dozor AJ. Relationship between exhaled nitric oxide and exposure to low-level environmental tobacco smoke in children with asthma on inhaled corticosteroids. *J asthma* 2012;**49**:673–678.
239. To T, Daly C, Feldman R, McLimont S. Results from a community-based program evaluating the effect of changing smoking status on asthma symptom control. *BMC Public Health* 2012;**12**:293.
240. Iikura M, Yi S, Ichimura Y, Hori A, Izumi S, Sugiyama H et al. Effect of lifestyle on asthma control in Japanese patients: importance of periodical exercise and raw vegetable diet. *PLoS One* 2013;**8**:e68290.
241. Vignoud L, Pin I, Boudier A, Pison C, Nadif R, Le Moual N et al. Smoking and asthma: disentangling their mutual influences using a longitudinal approach. *Respir Med* 2011;**105**:1805–1814.

242. Cohen RT, Raby BA, Van Steen K, Fuhlbrigge AL, Celedón JC, Rosner BA et al. In utero smoke exposure and impaired response to inhaled corticosteroids in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:491–497.
243. Pedersen SE, Bateman ED, Bousquet J, Busse WW, Yoxall S, Clark TJ. Determinants of response to fluticasone propionate and salmeterol/fluticasone propionate combination in the Gaining Optimal Asthma control study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**120**:1036–1042.
244. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**175**:783–790.
245. Siroux V, Pin I, Oryszczyn M-P, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. *Eur Respir J* 2000;**15**:470–477.
246. Polosa R, Russo C, Caponnetto P, Bertino G, Sarvà M, Antic T et al. Greater severity of new onset asthma in allergic subjects who smoke: a 10-year longitudinal study. *Respir Res* 2011;**12**:16.
247. Eagan TML, Gulsvik A, Eide GE, Bakke PS. Remission of respiratory symptoms by smoking and occupational exposure in a cohort study. *Eur Respir J* 2004;**23**:589–594.
248. Strine TW, Balluz LS, Ford ES. The associations between smoking, physical inactivity, obesity, and asthma severity in the general US population. *J asthma* 2007;**44**:651–658.
249. Aanerud M, Carsin A, Sunyer J, Dratva J, Gislason T, Jarvis D et al. Interaction between asthma and smoking increases the risk of adult airway obstruction. *Eur Respir J* 2015;**45**:635–643.
250. Perret JL, Dharmage SC, Matheson MC, Johns DP, Gurrin LC, Burgess J et al. The interplay between the effects of lifetime asthma, smoking, and atopy on fixed airflow obstruction in middle age. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;**187**:42–48.
251. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp CE et al. American thoracic society statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**:787–797.
252. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemièrre C, Martin J et al. An official American thoracic society statement: Work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;**184**:368–378.
253. Le Moual N, Carsin A-E, Siroux V, Radon K, Norback D, Torén K et al. Occupational exposures and uncontrolled adult-onset asthma in the ECRHS II. *Eur Respir J* 2013;**43**:374–386.
254. Le Moual N, Siroux V, Pin I, Kauffmann F, Kennedy SM. Asthma severity and exposure to occupational asthrogens. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**172**:440–445.
255. Dumas O, Donnay C, Heederik DJJ, Héry M, Choudat D, Kauffmann F et al. Occupational exposure to cleaning products and asthma in hospital workers. *Occup Environ Med* 2012;**69**:883–889.
256. Dumas O, Siroux V, Luu F, Nadif R, Zock J, Kauffmann F et al. Cleaning and Asthma Characteristics in Women. *Am J Ind Med* 2014;**57**:303–311.
257. Le Moual N, Varraso R, Siroux V, Dumas O, Nadif R, Pin I et al. Domestic use of cleaning sprays and asthma activity in females. *Eur Respir J* 2012;**40**:1381–1389.
258. Lin W, Brunekreef B, Gehring U. Meta-analysis of the effects of indoor nitrogen dioxide and gas cooking on asthma and wheeze in children. *Int J Epidemiol* 2013;**42**:1724–1737.
259. Bédard A, Varraso R, Sanchez M, Clavel-Chapelon F, Zock J-P, Kauffmann F et al. Cleaning sprays, household help and asthma among elderly women. *Respir Med* 2014;**108**:171–180.

260. Gascon M, Casas M, Morales E, Valvi D, Ballesteros-Gómez A, Luque N et al. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and childhood respiratory tract infections and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**135**:370–378.
261. Orlando JP, Salmeron S, Magnan A, Chanez P, Delacourt C. The role of allergy in clinical course of asthma? *Rev Mal Respir* 2007;**24**:7S8–S14.
262. Sharpe RA, Bearman N, Thornton CR, Husk K, Osborne NJ. Indoor fungal diversity and asthma: A meta-analysis and systematic review of risk factors. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**135**:110–122.
263. Mendell MJ, Mirer AG, Cheung K, Tong M, Douwes J. Respiratory and allergic health effects of dampness, mold, and dampness-related agents: A review of the epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect* 2011;**119**:748–756.
264. Mathur SK, Viswanathan RK. Relevance of allergy in adult asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;**14**:437–441.
265. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Matheson MC, Jenkins MA, Wharton CL et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: A longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**120**:863–869.
266. Knudsen TB, Thomsen SF, Nolte H, Backer V. A population-based clinical study of allergic and non-allergic asthma. *J asthma* 2009;**46**:91–94.
267. Ponte EV, Souza-Machado A, Souza-Machado C, Franco R, Cruz AA. Atopy is not associated with poor control of asthma. *J asthma* 2012;**49**:1021–1026.
268. Lafeuille M-H, Gravel J, Figliomeni M, Zhang J, Lefebvre P. Burden of illness of patients with allergic asthma versus non-allergic asthma. *J asthma* 2013;**50**:900–907.
269. Anto JM, Sunyer J, Basagaña X, Garcia-Esteban R, Cerveri I, De Marco R et al. Risk factors of new-onset asthma in adults: a population-based international cohort study. *Allergy* 2010;**65**:1021–1030.
270. Jamrozik E, Knuiman MW, James A, Divitini M, Musk AW. Risk factors for adult-onset asthma: a 14-year longitudinal study. *Respirology* 2009;**14**:814–821.
271. Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J* 1999;**13**:904–918.
272. Varraso R, Oryszczyn M-P, Mathieu N, Le Moual N, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F et al. Farming in childhood, diet in adulthood and asthma history. *Eur Respir J* 2012;**39**:67–75.
273. Ege MJ, Mayer M, Normand A, Genuneit J, Cookson WOCM, Phil D et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011;**364**:701–709.
274. Fuchs O, Genuneit J, Latzin P, Büchele G, Horak E, Loss G et al. Farming environments and childhood atopy, wheeze, lung function, and exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**130**:382–388.
275. Marsland BJ. Influences of the Microbiome on the Early Origins of Allergic Asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2013;**10**:S165–S169.
276. Han MK, Huang YJ, LiPuma JJ, Boushey HA, Boucher RC, Cookson WO et al. Significance of the microbiome in obstructive lung disease. *Thorax* 2012;**67**:456–463.
277. Wlasiuk G, Vercelli D. The farm effect, or: when, what and how a farming environment protects from asthma and allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;**12**:461–466.
278. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S et al. A Large-Scale, consortium-Based Genomewide Association Study of Asthma. *N Engl J Med* 2010;**363**:1211–1221.

279. Savenije OE, Mahachie John JM, Granell R, Kerkhof M, Dijk FN, de Jongste JC et al. Association of IL33-IL-1 receptor-like 1 (IL1RL1) pathway polymorphisms with wheezing phenotypes and asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**1**:170–177.
280. Traister RS, Uvalle CE, Hawkins GA, Meyers DA, Bleecker ER, Wenzel SE. Phenotypic and genotypic association of epithelial IL1RL1 to human TH2-like asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**135**:92–99.
281. Vaillancourt VT, Bordeleau M, Laviolette M, Laprise C. From expression pattern to genetic association in asthma and asthma-related phenotypes. *BMC Res Notes* 2012;**5**:630.
282. Wan YI, Shrine NRG, Soler Artigas M, Wain L V, Blakey JD, Moffatt MF et al. Genome-wide association study to identify genetic determinants of severe asthma. *Thorax* 2012;**67**:762–768.
283. Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, Murphy A, Litonjua AA, Himes BE et al. Genomewide association between GLCCI1 and response to glucocorticoid therapy in asthma. *N Engl J Med* 2011;**365**:1173–1183.
284. Park HW, Dahlin A, Tse S, Duan QL, Schuemann B, Martinez FD et al. Genetic predictors associated with improvement of asthma symptoms in response to inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:664–669.
285. Ortega VE. Pharmacogenetics of beta2 adrenergic receptor agonists in asthma management. *Clin Genet* 2014;**86**:12–20.
286. Lima JJ. Do genetic polymorphisms alter patient response to inhaled bronchodilators? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;**10**:1231–1240.
287. Bouzigon E, Corda E, Aschard H, Dizier M-H, Boland A, Bousquet J et al. Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma. *N Engl J Med* 2008;**359**:1985–1994.
288. Scholtens S, Postma DS, Moffatt MF, Panasevich S, Granell R, Henderson AJ et al. Novel childhood asthma genes interact with in utero and early-life tobacco smoke exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:885–888.
289. Bukvic BK, Blekic M, Simpson A, Marinho S, Curtin JA, Hankinson J et al. Asthma severity, polymorphisms in 20p13 and their interaction with tobacco smoke exposure. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;**24**:10–18.
290. Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. IL3 rs40401 Polymorphism and Interaction with Smoking in Risk of Asthma in Japanese Women: The Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Scand J Immunol* 2014;**79**:410–414.
291. Smit LAM, Strachan DP, Vermeulen R, de Bakker PIW, Demenais F, Dumas O et al. Human leukocyte antigen class II variants and adult-onset asthma: does occupational allergen exposure play a role? *Eur Respir J* 2014;**44**:1234–1242.
292. Kangaspeska S, Stride B, Métivier R, Polycarpou-Schwarz M, Ibberson D, Carmouche RP et al. Transient cyclical methylation of promoter DNA. *Nature* 2008;**452**:112–115.
293. Zhang H, Tong X, Holloway JW, Rezwan FI, Lockett GA, Patil V et al. The interplay of DNA methylation over time with Th2 pathway genetic variants on asthma risk and temporal asthma transition. *Clin Epigenetics* 2014;**6**:8.
294. Durham A, Chou P-C, Kirkham P, Adcock IM. Epigenetics in asthma and other inflammatory lung diseases. *Epigenomics* 2010;**2**:523–537.
295. Bowman R V, Wright CM, Davidson MR, Francis SMS, Yang IA, Fong KM. Epigenomic targets for the treatment of respiratory disease. *Expert Opin Ther Targets* 2009;**13**:625–640.

296. SPECIAL REPORT 17 - Health Effects Institute - Traffic-Related Air Pollution: A Critical Review of the Literature on Emissions, Exposure, and Health Effects. 2010
297. Sunyer J, Spix C, Quénel P, Ponce-de-León A, Pönka A, Barumandzadeh T et al. Urban air pollution and emergency admissions for asthma in four European cities: the APHEA Project. *Thorax* 1997;**52**:760–765.
298. Fusco D, Forastiere F, Michelozzi P, Spadea T, Ostro B, Arcà M et al. Air pollution and hospital admissions for respiratory conditions in Rome, Italy. *Eur Respir J* 2001;**17**:1143–1150.
299. Peel JL, Tolbert PE, Klein M, Metzger KB, Flanders WD, Todd K et al. Ambient Air Pollution and Respiratory Emergency Department Visits. *Epidemiology* 2005;**16**:164–174.
300. Jaffe DH, Singer ME, Rimm A a. Air pollution and emergency department visits for asthma among Ohio Medicaid recipients, 1991-1996. *Environ Res* 2003;**91**:21–28.
301. Chen C-H, Xirasagar S, Lin H-C. Seasonality in adult asthma admissions, air pollutant levels, and climate: a population-based study. *J asthma* 2006;**43**:287–292.
302. Atkinson RW, Kang S, Anderson HR, Mills IC, Walton HA. Epidemiological time series studies of PM_{2.5} and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2014;**69**:660–665.
303. Menichini F, Mudu P. Drug consumption and air pollution: an overview. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;**19**:1300–1315.
304. Sofianopoulou E, Rushton SP, Diggle PJ, Pless-Mulloli T. Association between respiratory prescribing, air pollution and deprivation, in primary health care. *J Public Health (Bangkok)* 2013;**35**:502–509.
305. Elliott CT, Henderson SB, Wan V. Time series analysis of fine particulate matter and asthma reliever dispensations in populations affected by forest fires. *Environ Heal* 2013;**12**:11.
306. Carlsen HK, Zoëga H, Valdimarsdóttir U, Gíslason T, Hrafnkelsson B. Hydrogen sulfide and particle matter levels associated with increased dispensing of anti-asthma drugs in Iceland's capital. *Environ Res* 2012;**113**:33–39.
307. Pitard A, Zeghnoun A, Courseaux A, Lamberty J, Delmas V, Fossard JL et al. Short-term associations between air pollution and respiratory drug sales. *Environ Res* 2004;**95**:43–52.
308. Laurent O, Pedrono G, Filleul L, Segala C, Lefranc A, Schillinger C et al. Influence of socioeconomic deprivation on the relation between air pollution and beta-agonist sales for asthma. *Chest* 2009;**135**:717–723.
309. Hsieh N, Liao C. Fluctuations in air pollution give risk warning signals of asthma hospitalization. *Atmos Environ* 2013;**75**:206–216.
310. Son JY, Lee JT, Park YH, Bell ML. Short-term effects of air pollution on hospital admissions in Korea. *Epidemiology* 2013;**24**:545–554.
311. Ko FWS, Tam W, Wong TW, Lai CKW, Wong GWK, Leung TF et al. Effects of air pollution on asthma hospitalization rates in different age groups in Hong Kong. *Clin Exp Allergy* 2007;**37**:1312–1319.
312. Halonen JI, Lanki T, Yli-Tuomi T, Kulmala M, Tiittanen P, Pekkanen J. Urban air pollution, and asthma and COPD hospital emergency room visits. *Thorax* 2008;**63**:635–641.
313. Santus P, Russo A, Madonini E, Allegra L, Blasi F, Centanni S et al. How air pollution influences clinical management of respiratory diseases. A case-crossover study in Milan. *Respir Res* 2012;**13**:95.
314. Bell ML, Zanobetti A, Dominici F. Evidence on vulnerability and susceptibility to health risks associated with short-term exposure to particulate matter: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2013;**178**:865–876.

315. Silverman RA, Ito K. Age-related association of fine particles and ozone with severe acute asthma in New York City. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**125**:367–373.
316. Delfino RJ, Zeiger RS, Seltzer JM, Street DH. Symptoms in pediatric asthmatics and air pollution: differences in effects by symptom severity, anti-inflammatory medication use and particulate averaging time. *Environ Health Perspect* 1998;**106**:751–761.
317. Lewis TC, Robins TG, Mentz GB, Zhang X, Mukherjee B, Lin X et al. Air pollution and respiratory symptoms among children with asthma: vulnerability by corticosteroid use and residence area. *Sci Total Environ* 2013;**448**:48–55.
318. Evans KA, Halterman JS, Hopke PK, Fagnano M, Rich DQ. Increased ultrafine particles and carbon monoxide concentrations are associated with asthma exacerbation among urban children. *Environ Res* 2014;**129**:11–19.
319. Delfino RJ, Staimer N, Gillen D, Tjoa T, Sioutas C, Fung K et al. Personal and Ambient Air Pollution is Associated with Increased Exhaled Nitric Oxide in Children with Asthma. *Environ Health Perspect* 2006;**11**:1736–1743.
320. Delfino RJ, Staimer N, Tjoa T, Gillen D, Kleinman MT, Sioutas C et al. Personal and ambient air pollution exposures and lung function decrements in children with asthma. *Environ Health Perspect* 2008;**116**:550–558.
321. Lewis TC, Robins TG, Dvonch JT, Keeler GJ, Yip FY, Mentz GB et al. Air Pollution–Associated Changes in Lung Function among Asthmatic Children in Detroit. *Environ Health Perspect* 2005;**113**:1068–1075.
322. Trenga CA, Sullivan JH, Schildcrout JS, Shepherd KP, Shapiro GG, Liu L-JS et al. Effect of particulate air pollution on lung function in adult and pediatric subjects in a Seattle panel study. *Chest* 2006;**129**:1614–1622.
323. Weinmayr G, Romeo E, De Sario M, Weiland SK, Forastiere F. Short-term effects of PM10 and NO2 on respiratory health among children with asthma or asthma-like symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2010;**118**:449–457.
324. Li S, Batterman S, Wasilevich E, Elasaad H, Wahl R, Mukherjee B. Asthma exacerbation and proximity of residence to major roads: a population-based matched case-control study among the pediatric Medicaid population in Detroit, Michigan. *Environ Health* 2011;**10**:34.
325. Escamilla-Nuñez M-C, Barraza-Villarreal A, Hernandez-Cadena L, Moreno-Macias H, Ramirez-Aguilar M, Sienra-Monge J-J et al. Traffic-related air pollution and respiratory symptoms among asthmatic children, resident in Mexico City: the EVA cohort study. *Respir Res* 2008;**9**:74.
326. Schildcrout JS, Sheppard L, Lumley T, Slaughter JC, Koenig JQ, Shapiro GG. Ambient air pollution and asthma exacerbations in children: an eight-city analysis. *Am J Epidemiol* 2006;**164**:505–517.
327. Rabinovitch N, Strand M, Gelfand EW. Particulate levels are associated with early asthma worsening in children with persistent disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**173**:1098–1105.
328. Rabinovitch N, Silveira L, Gelfand EW, Strand M. The response of children with asthma to ambient particulate is modified by tobacco smoke exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;**184**:1350–1357.
329. Von Klot S, Wölke G, Tuch T, Heinrich J, Dockery DW, Schwartz J et al. Increased asthma medication use in association with ambient fine and ultrafine particles. *Eur Respir J* 2002;**20**:691–702.
330. Perez L, Declercq C, Iñiguez C, Aguilera I, Badaloni C, Ballester F et al. Chronic burden of near-roadway traffic pollution in 10 European cities (APHEKOM network). *Eur Respir J* 2013;**42**:594–605.

331. Karakatsani A, Analitis A, Perifanou D, Ayres JG, Harrison RM, Kotronarou A et al. Particulate matter air pollution and respiratory symptoms in individuals having either asthma or chronic obstructive pulmonary disease: a European multicentre panel study. *Environ Health* 2012;**11**:75.
332. Wiwatanadate P, Liwsrisakun C. Acute effects of air pollution on peak expiratory flow rates and symptoms among asthmatic patients in Chiang Mai, Thailand. *Int J Hyg Environ Health* 2011;**214**:251–257.
333. Larsson B-M, Grunewald J, Sköld CM, Lundin A, Sandström T, Eklund A et al. Limited airway effects in mild asthmatics after exposure to air pollution in a road tunnel. *Respir Med* 2010;**104**:1912–1918.
334. Mar TF, Larson T V, Stier RA, Claiborn C, Koenig JQ. An analysis of the association between respiratory symptoms in subjects with asthma and daily air pollution in Spokane, Washington. *Inhal Toxicol* 2004;**16**:809–815.
335. Meng Y-Y, Rull RP, Wilhelm M, Lombardi C, Balmes J, Ritz B. Outdoor air pollution and uncontrolled asthma in the San Joaquin Valley, California. *J Epidemiol Community Health* 2010;**64**:142–147.
336. Meng Y, Rull RP, Wilhelm M, Ritz B, English P, Yu H et al. Living near heavy traffic increases asthma severity. Los Angeles UCLA Center for Health Policy Research 2006. Available from: www.healthpolicy.ucla.edu
337. Rice MB, Ljungman PL, Wilker EH, Gold DR, Schwartz JD, Koutrakis P et al. Short-Term Exposure to Air Pollution and Lung Function in the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013.
338. McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, Stewart-Evans J, Malliarou E, Jarup L et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med* 2007;**357**:2348–2358.
339. Lagorio S, Forastiere F, Pistelli R, Iavarone I, Michelozzi P, Fano V et al. Air pollution and lung function among susceptible adult subjects: a panel study. *Environ Health* 2006;**5**:11.
340. Thaller EI, Petronella S A, Hochman D, Howard S, Chhikara RS, Brooks EG. Moderate increases in ambient PM_{2.5} and ozone are associated with lung function decreases in beach lifeguards. *J Occup Environ Med* 2008;**50**:202–211.
341. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, Erbas B, Perret J, Abramson MJ et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy* 2015;**70**:245–256.
342. Gowers AM, Cullinan P, Ayres JG, Anderson HR, Strachan DP, Holgate ST et al. Does outdoor air pollution induce new cases of asthma? Biological plausibility and evidence; a review. *Respirology* 2012;**17**:887–898.
343. Anderson HR, Favarato G, Atkinson RW. Long-term exposure to air pollution and the incidence of asthma: meta-analysis of cohort studies. *Air Qual Atmos Heal* 2013;**6**:57–68.
344. Young MT, Sandler DP, DeRoo LA, Vedal S, Kaufman JD, London SJ. Ambient Air Pollution Exposure and Incident Adult Asthma in a Nationwide Cohort of US Women. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;**190**:914–921.
345. Downs SH, Schindler C, Liu L-JS, Keidel D, Bayer-Oglesby L, Brutsche MH et al. Supplementary Appendix. Reduced exposure to PM₁₀ and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med* 2007;**357**:2338–2347.
346. Rice MB, Ljungman PL, Wilker EH, Dorans KS, Gold DR, Schwartz J et al. Long-Term Exposure to Traffic Emissions and Fine Particulate Matter and Lung Function Decline in the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;**191**:656–664.
347. Lepeule J, Litonjua AA, Coull B, Koutrakis P, Sparrow D, Vokonas PS et al. Long-term effects of traffic particles on lung function decline in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;**190**:542–548.

348. Adam M, Schikowski T, Carsin AE, Cai Y, Jacquemin B, Sanchez M et al. Adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis. *Eur Respir J* 2015;**45**:38–50.
349. Jacquemin B, Kauffmann F, Pin I, Le Moual N, Bousquet J, Gormand F et al. Air pollution and asthma control in the Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *J Epidemiol Community Health* 2012;**66**:796–802.
350. Huynh P, Salam MT, Morpew T, Kwong KYC, Scott L. Residential Proximity to Freeways is Associated with uncontrolled asthma in Inner-City Hispanic Children and Adolescents. *J Allergy* 2010;**2010**:157249.
351. Zora JE, Sarnat SE, Raysoni AU, Johnson BA, Li W-W, Greenwald R et al. Associations between urban air pollution and pediatric asthma control in El Paso, Texas. *Sci Total Environ* 2013;**448**:56–65.
352. Epstein TG, Kesavalu B, Bernstein CK, Ryan PH, Bernstein J A, Zimmermann N et al. Chronic traffic pollution exposure is associated with eosinophilic, but not neutrophilic inflammation in older adult asthmatics. *J asthma* 2013;**50**:983–989.
353. Rage E, Siroux V, Künzli N, Pin I, Kauffmann F. Air pollution and asthma severity in adults. *Occup Environ Med* 2009;**66**:182–188.
354. Cesaroni G, Badaloni C, Gariazzo C, Stafoggia M, Sozzi R, Davoli M et al. Long-term exposure to urban air pollution and mortality in a cohort of more than a million adults in Rome. *Environ Health Perspect* 2013;**121**:324–331.
355. Ryan PH, Lemasters GK. A Review of Land-use Regression Models for Characterizing Intraurban Air Pollution Exposure. *Inhal Toxicol* 2008;**19**:127–133.
356. Jacquemin B, Lepeule J, Boudier A, Arnould C, Benmerad M, Chappaz C et al. Impact of Geocoding Methods on Associations between Long-term Exposure to Urban Air Pollution and Lung Function. *Environ Health Perspect* 2013;**121**:1054–1060.
357. Faustini A, Stafoggia M, Colais P, Berti G, Bisanti L, Cadum E et al. Air pollution and multiple acute respiratory outcomes. *Eur Respir J* 2013;**42**:304–313.
358. Barnett AG, Williams GM, Schwartz J, Neller AH, Best TL, Petroeschevsky AL et al. Air pollution and child respiratory health: A case-crossover study in Australia and New Zealand. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**171**:1272–1278.
359. Glymour MM, Osypuk TL, Rehkopf DH. Invited commentary: off-roading with social epidemiology--exploration, causation, translation. *Am J Epidemiol* 2013;**178**:858–863.
360. Pedersen M, Siroux V, Pin I, Charles MA, Forhan A, Hulin A et al. Does consideration of larger study areas yield more accurate estimates of air pollution health effects? An illustration of the bias-variance trade-off in air pollution epidemiology. *Environ Int* 2013;**60**:23–30.
361. Pernet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J Epidemiol Community Health* 2012;**66**:982–989.
362. Downs SH, Schindler C, Liu L-JS, Keidel D, Bayer-Oglesby L, Brutsche MH et al. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med* 2007;**357**:2338–2347.
363. Bennett WD, Hazucha MJ, Folinsbee LJ, Bromberg PA, Kissling GE, London SJ. Acute pulmonary function response to ozone in young adults as a function of body mass index. *Inhal Toxicol* 2007;**19**:1147–1154.

364. Dong GH, Qian Z, Liu M-M, Wang D, Ren W-H, Fu Q et al. Obesity enhanced respiratory health effects of ambient air pollution in Chinese children: the Seven Northeastern Cities study. *Int J Obes* 2013;**37**:94–100.
365. McCormack MC, Belli AJ, Kaji DA, Matsui EC, Brigham EP, Peng RD et al. Obesity as a susceptibility factor to indoor particulate matter health effects in COPD. *Eur Respir J* 2015;**45**:1248–1257.
366. Lu KD, Breyse PN, Diette GB, Curtin-Brosnan J, Aloe C, Williams DL et al. Being overweight increases susceptibility to indoor pollutants among urban children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:1017–1023.
367. Schikowski T, Schaffner E, Meier F, Phuleria HC, Vierkötter A, Schindler C et al. Improved air quality and attenuated lung function decline: Modification by obesity in the SAPALDIA cohort. *Environ Health Perspect* 2013;**121**:1034–1039.
368. Dell SD, Jerrett M, Beckerman B, Brook JR, Foty RG, Gilbert NL et al. Presence of other allergic disease modifies the effect of early childhood traffic-related air pollution exposure on asthma prevalence. *Environ Int* 2014;**65**:83–92.
369. Modig L, Järholm B, Rönnmark E, Nyström L, Lundbäck B, Andersson C et al. Vehicle exhaust exposure in an incident case-control study of adult asthma. *Eur Respir J* 2006;**28**:75–81.
370. Gruziova O, Bergström A, Hulchiy O, Kull I, Lind T, Melén E et al. Exposure to air pollution from traffic and childhood asthma until 12 years of age. *Epidemiology* 2013;**24**:54–61.
371. Clougherty JE, Kubzansky LD. A framework for examining social stress and susceptibility to air pollution in respiratory health. *Environ Health Perspect* 2009;**117**:1351–1358.
372. Peters A, Dockery DW, Heinrich J, Wichmann HE. Medication use modifies the health effects of particulate sulfate air pollution in children with asthma. *Environ Health Perspect* 1997;**105**:430–435.
373. Delfino RJ, Zeiger RS, Seltzer JM, Street DH, McLaren CE. Association of asthma symptoms with peak particulate air pollution and effect modification by anti-inflammatory medication use. *Environ Health Perspect* 2002;**110**:A607–A617.
374. Just J, Segala C, Sahraoui F, Priol G, Grimfeld A, Neukirch F. Short-term health effects of particulate and photochemical air pollution in asthmatic children. *Eur Respir J* 2002;**20**:899–906.
375. Hiltermann TJN, Stolk J, van der Zee SC, Brunekreef B, de Bruijne CR, Fischer PH et al. Asthma severity and susceptibility to air pollution. *Eur Respir J* 1998;**11**:686–693.
376. Qian Z, Lin H, Chinchilli VM, Lehman EB, Stewart WF, Shah N et al. Associations between air pollution and peak expiratory flow among patients with persistent asthma. *J Toxicol Env Heal* 2010;**72**:39–46.
377. Qian Z, Lin H-M, Chinchilli VM, Lehman EB, Duan Y, Craig TJ et al. Interaction of Ambient Air Pollution With Asthma Medication on Exhaled Nitric Oxide Among Asthmatics. *Arch Env Occup Heal* 2013;**64**:168–176.
378. Gauderman JW, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004;**351**:1057–1067.
379. Gauderman WJ, Vora H, McConnell R, Berhane K, Gilliland F, Thomas D et al. Effect of exposure to traffic on lung development from 10 to 18 years of age: a cohort study. *Lancet* 2007;**369**:571–577.
380. Morales E, Garcia-Esteban R, Asensio de la Cruz O, Basterrechea M, Lertxundi A, Martinez López de Dicastillo MD et al. Intrauterine and early postnatal exposure to outdoor air pollution and lung function at preschool age. *Thorax* 2015;**70**:64–73.

381. Jacquemin B, Lanki T, Yli-Tuomi T, Vallius M, Hoek G, Heinrich J et al. Source category-specific PM_{2.5} and urinary levels of Clara cell protein CC16. The ULTRA study. *Inhal Toxicol* 2009;**21**:1068–1076.
382. Que LG, Stiles J V, Sundry JS, Foster WM. Pulmonary function, bronchial reactivity, and epithelial permeability are response phenotypes to ozone and develop differentially in healthy humans. *J Appl Physiol* 2011;**111**:679–687.
383. Liu L, Poon R, Chen L, Frescura A-M, Montuschi P, Ciabattoni G et al. Acute effects of air pollution on pulmonary function, airway inflammation, and oxidative stress in asthmatic children. *Environ Health Perspect* 2009;**117**:668–674.
384. Patel MM, Chillrud SN, Deepti KC, Ross JM, Kinney PL. Traffic-related air pollutants and exhaled markers of airway inflammation and oxidative stress in New York City adolescents. *Environ Res* 2013;**121**:71–78.
385. Delfino RJ, Staimer N, Vaziri ND. Air pollution and circulating biomarkers of oxidative stress. *Air Qual Atmos Heal* 2013;**4**:37–52.
386. Holguin F. Oxidative Stress in Airway Diseases. *Ann Am Thorac Soc* 2013;**10**:S150–S157.
387. Acciani TH, Brandt EB, Khurana Hershey GK, Le Cras TD. Diesel exhaust particle exposure increases severity of allergic asthma in young mice. *Clin Exp allergy* 2013;**43**:1406–1418.
388. Brandt EB, Kovacic MB, Lee GB, Gibson AM, Acciani TH, Le Cras TD et al. Diesel exhaust particle induction of IL-17A contributes to severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**132**:1194–1204.
389. Trevor JL, Deshane JS. Refractory asthma: mechanisms, targets, and therapy. *Allergy* 2014;**69**:817–827.
390. Alexeeff SE, Litonjua AA, Wright RO, Baccarelli A, Suh H, Sparrow D et al. Ozone exposure, antioxidant genes, and lung function in an elderly cohort: VA normative aging study. *Occup Environ Med* 2008;**65**:736–742.
391. Canova C, Dunster C, Kelly FJ, Minelli C, Shah PL, Caneja C et al. PM₁₀-induced hospital admissions for asthma and chronic obstructive pulmonary disease: the modifying effect of individual characteristics. *Epidemiology* 2012;**23**:607–615.
392. Castro-Giner F, Künzli N, Jacquemin B, Forsberg B, de Cid R, Sunyer J et al. Traffic-related air pollution, oxidative stress genes, and asthma (ECHRS). *Environ Health Perspect* 2009;**117**:1919–1924.
393. Macintyre EA, Brauer M, Melén E, Bauer CP, Bauer M, Berdel D et al. GSTP1 and TNF Gene Variants and Associations between Air Pollution and incident childhood asthma: the traffic, asthma and genetics (TAG) Study. *Environ Health Perspect* 2014;**122**:418–424.
394. Mordukhovich I, Lepeule J, Coull BA, Sparrow D, Vokonas P, Schwartz J. The effect of oxidative stress polymorphisms on the association between long-term black carbon exposure and lung function among elderly men. *Thorax* 2015;**70**:133–137.
395. Imboden M, Kumar A, Curjuric I, Adam M, Thun GA, Haun M et al. Modification of the Association between PM₁₀ and Lung Function Decline by Cadherin 13 Polymorphisms in the SAPALDIA cohort: a genome-wide interaction analysis. *Environ Health Perspect* 2015;**123**:72–79.
396. Lepeule J, Bind M-AC, Baccarelli AA, Koutrakis P, Tarantini L, Litonjua A et al. Epigenetic influences on associations between air pollutants and lung function in elderly men: the normative aging study. *Environ Health Perspect* 2014;**122**:566–572.
397. Ho S-M. Environmental epigenetics of asthma: an update. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:453–465.
398. Clavel-Chapelon F. E3N, a French cohort study on cancer risk factors. *Eur J cancer Prev* 1997;**6**:473–478.

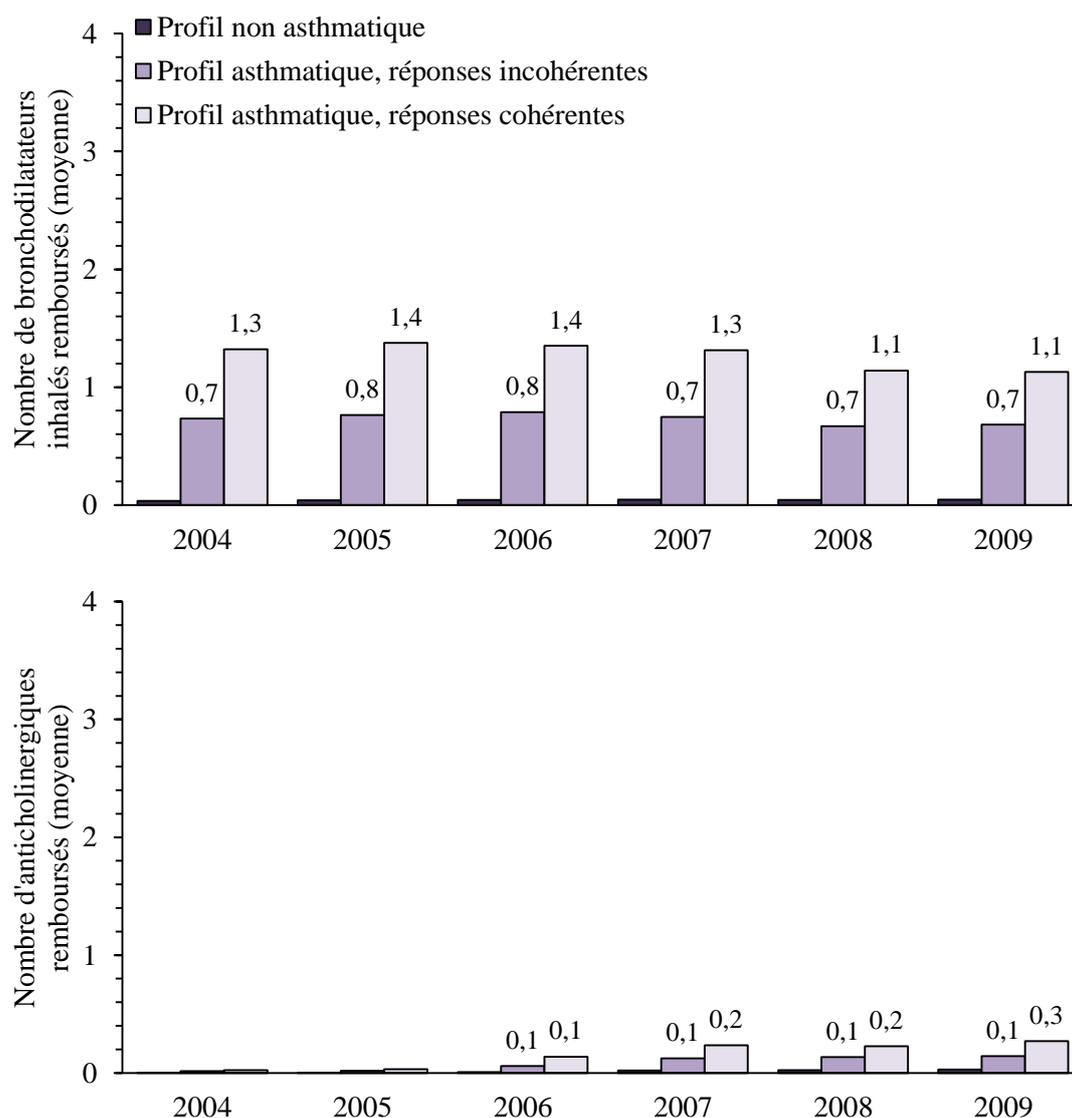
399. WHO Collaborating centre for Drug statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2011.
400. Romieu I, Avenel V, Leynaert B, Kauffmann F, Clavel-Chapelon F. Body Mass Index, Change in Body Silhouette, and Risk of Asthma in the E3N Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2003;**158**:165–174.
401. Romieu I, Varraso R, Avenel V, Leynaert B, Kauffmann F, Clavel-Chapelon F. Fruit and vegetable intakes and asthma in the E3N study. *Thorax* 2006;**61**:209–215.
402. Varraso R, Kauffmann F, Leynaert B, Le Moual N, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F et al. Dietary patterns and asthma in the E3N study. *Eur Respir J* 2009;**33**:33–41.
403. Benet M, Varraso R, Kauffmann F, Romieu I, Antó JM, Clavel-Chapelon F et al. The effects of regular physical activity on adult-onset asthma incidence in women. *Respir Med* 2011;**105**:1104–1107.
404. Romieu I, Fabre A, Fournier A, Kauffmann F, Varraso R, Mesrine S et al. Postmenopausal hormone therapy and asthma onset in the E3N cohort. *Thorax* 2009;**65**:292–297.
405. Kauffmann F, Dizier M-H, Pin I, Paty E, Gormand F, Vervloet D et al. Epidemiological study of the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness, and atopy: phenotype issues. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;**156**:S123–S129.
406. Kauffmann F, Dizier M-H. EGEA (Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy) - design issues. *Clin Exp allergy* 1995;**25**:19–22.
407. Kauffmann F, Dizier M-H, Annesi-Maesano I, Bousquet J, Charpin D, Demenais F et al. EGEA (Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy) - descriptive characteristics. *Clin Exp allergy* 1999;**29**:17–21.
408. Siroux V, Boudier A, Bousquet J, Bresson J-L, Cracowski J-L, Ferran J et al. Phenotypic determinants of uncontrolled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**124**:681–687.
409. Sanchez M, Bousquet J, Le Moual N, Jacquemin B, Clavel-Chapelon F, Humbert M et al. Temporal asthma patterns using repeated questionnaires over 13 years in a large French cohort of women. *PLoS One* 2013;**8**:e65090.
410. Landis JR, Kosh GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* 1977;**33**:159–174.
411. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Wharton CL, Jenkins MA, Abramson MJ et al. Who remembers whether they had asthma as children? *J asthma* 2006;**43**:727–730.
412. Sanchez M, Varraso R, Bousquet J, Clavel-Chapelon F, Pison C, Kauffmann F et al. Perceived 10-year change in respiratory health: Reliability and predictive ability. *Respir Med* 2015;**109**:188–199.
413. Fayers PM, Sprangers MAG. Understanding self-rated health. *Lancet* 2002;**359**:187–188.
414. Kaplan G, Baron-Epel O. What lies behind the subjective evaluation of health status? *Soc Sci Med* 2003;**56**:1669–1676.
415. Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol* 2008;**61**:102–109.
416. Kauffmann F, Annesi I, Chwalow J. Validity of subjective assessment of changes in respiratory health status: a 30 year epidemiological study of workers in Paris. *Eur Respir J* 1997;**10**:2508–2514.
417. Chinn S. Methodology of bronchial responsiveness. *Thorax* 1998;**53**:984–988.

418. Perruccio A V, Katz JN, Losina E. Health burden in chronic disease: multimorbidity is associated with self-rated health more than medical comorbidity alone. *J Clin Epidemiol* 2012;**65**:100–106.
419. Park JH, Lee KS. Self-rated health and its determinants in Japan and South Korea. *Public Health* 2013;**127**:834–843.
420. Alvarez-Galvez J, Rodero-Cosano ML, Motrico E, Salinas-Perez JA, Garcia-Alonso C, Salvador-Carulla L. The impact of socio-economic status on self-rated health: study of 29 countries using European social surveys (2002–2008). *Int J Environ Res Public Health* 2013;**10**:747–761.
421. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. Longitudinal deteriorations in patient reported outcomes in patients with COPD. *Respir Med* 2007;**101**:146–153.
422. Boulay M-E, Boulet L-P. Discordance between asthma control clinical, physiological and inflammatory parameters in mild asthma. *Respir Med* 2013;**107**:511–518.
423. Kamper SJ, Ostelo RWJG, Knol DL, Maher CG, de Vet HCW, Hancock MJ. Global Perceived Effect scales provided reliable assessments of health transition in people with musculoskeletal disorders, but ratings are strongly influenced by current status. *J Clin Epidemiol* 2010;**63**:760–766.
424. Grøvle L, Haugen AJ, Hasvik E, Natvig B, Brox JI, Grotle M. Patients' ratings of global perceived change during 2 years were strongly influenced by the current health status. *J Clin Epidemiol* 2014;**67**:508–515.
425. Voll-Aanerud M, Eagan TML, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Bakke PS. Changes in respiratory symptoms and health-related quality of life. *Chest* 2007;**131**:1890–1897.
426. Hayen A, Herigstad M, Pattinson KTS. Understanding dyspnea as a complex individual experience. *Maturitas* 2013;**76**:45–50.
427. Stempel DA, Roberts CS, Stanford RH. Treatment patterns in the months prior to and after asthma-related emergency department visit. *Chest* 2004;**126**:75–80.
428. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, Carsin A-E, Schikowski T, Adam M et al. Ambient Air Pollution and Adult Asthma Incidence in Six European Cohorts (ESCAPE). *Environ Health Perspect* 2015;:epub.
429. Eeftens M, Beelen R, de Hoogh K, Bellander T, Cesaroni G, Cirach M et al. Development of land use regression models for PM_{2.5}, PM_{2.5} absorbance, PM₁₀ and PM_{coarse} in 20 European study areas: results of the ESCAPE project. *Environ Sci Technol* 2012;**46**:11195–11205.
430. Beelen R, Hoek G, Vienneau D, Eeftens M, Dimakopoulou K, Pedeli X et al. Development of NO₂ and NO_x land use regression models for estimating air pollution exposure in 36 study areas in Europe - The ESCAPE project. *Atmos Environ* 2013;**72**:10–23.
431. Chinn S, Jarvis D, Burney P, Luczynska C, Ackermann-Lieblich U, Antó JM et al. Increase in diagnosed asthma but not in symptoms in the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2004;**59**:646–651.
432. Ackermann-Lieblich U, Kuna-Dibbert B, Probst-Hensch N, Schindler C, Felber Dietrich D, Zemp Stutz E et al. Follow-up of the swiss cohort study on air pollution and lung diseases in adults (SAPALDIA 2) 1991–2003: Methods and characterization of participants. *Soz Präventivmed* 2005;**50**:245–263.
433. Schikowski T, Ranft U, Sugiri D, Vierkötter A, Brüning T, Harth V et al. Decline in air pollution and change in prevalence in respiratory symptoms and chronic obstructive pulmonary disease in elderly women. *Respir Res* 2010;**11**:113.

434. Kuh D, Pierce M, Adams J, Deanfield J, Ekelund U, Friberg P et al. Cohort Profile: Updating the cohort profile for the MRC National Survey of Health and Development: A new clinic-based data collection for ageing research. *Int J Epidemiol* 2011;**40**:e1–e9.
435. Jacquemin B, Sunyer J, Forsberg B, Aguilera I, Briggs D, García-Esteban R et al. Home outdoor NO₂ and new onset of self-reported asthma in adults. *Epidemiology* 2009;**20**:119–126.
436. Vienneau D, de Hoogh K, Briggs D. A GIS-based method for modelling air pollution exposures across Europe. *Sci Total Environ* 2009;**408**:255–266.
437. Modig L, Torén K, Janson C, Jarvholm B, Forsberg B. Vehicle exhaust outside the home and onset of asthma among adults. *Eur Respir J* 2009;**33**:1261–1267.
438. Jacquemin B, Sunyer J, Forsberg B, Aguilera I, Bouso L, Briggs D et al. Association between modelled traffic-related air pollution and asthma score in the ECRHS. *Eur Respir J* 2009;**34**:834–842.
439. Künzli N, Bridevaux P-O, Liu L-JS, Garcia-Esteban R, Schindler C, Gerbase MW et al. Traffic-related air pollution correlates with adult-onset asthma among never-smokers. *Thorax* 2009;**64**:664–670.
440. Beelen R, Raaschou-Nielsen O, Stafoggia M, Andersen ZJ, Weinmayr G, Hoffmann B et al. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet* 2014;**383**:785–795.
441. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: Prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* 2013;**14**:813–822.
442. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007;**370**:336–341.
443. Carey IM, Atkinson RW, Kent AJ, Van Staa T, Cook DG, Anderson HR. Mortality associations with long-term exposure to outdoor air pollution in a national English cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;**187**:1226–1233.
444. Jerrett M, Burnett RT, Pope CA, Ito K, Thurston G, Krewski D et al. Long-term ozone exposure and mortality. *N Engl J Med* 2009;**360**:1085–1095.
445. Gauderman WJ, Urman R, Avol E, Berhane K, McConnell R, Rappaport EB et al. Association of improved air quality with lung development in children. *N Engl J Med* 2015;**372**:905–913.
446. Schultz ES, Gruzieva O, Bellander T, Bottai M, Hallberg J, Kull I et al. Traffic-related air pollution and lung function in children at 8 years of age: A birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;**186**:1286–1291.
447. Sarrazin MSV, Rosenthal GE. Finding the pure and simple truths with administrative data. *JAMA J Am Med Assoc* 2012;**307**:1433–1435.
448. Menut L, Goussebaile A, Bessagnet B, Khvorostyanov D, Ung A. Impact of realistic hourly emissions profiles on air pollutants concentrations modelled with CHIMERE. *Atmos Environ* 2012;**49**:233–244.
449. Alonso R, Vivanco MG, González-Fernández I, Bermejo V, Palomino I, Garrido JL et al. Modelling the influence of peri-urban trees in the air quality of Madrid region (Spain). *Environ Pollut* 2011;**159**:2138–2147.
450. Chimonas M-AR, Gessner BD. Airborne particulate matter from primarily geologic, non-industrial sources at levels below National Ambient Air Quality Standards is associated with outpatient visits for asthma and quick-relief medication prescriptions among children less than 20 years. *Environ Res* 2007;**103**:397–404.

451. Ather JL, Alcorn JF, Brown AL, Guala AS, Suratt BT, Janssen-Heininger YMW et al. Distinct functions of airway epithelial nuclear factor-kappaB activity regulate nitrogen dioxide-induced acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;**43**:443–451.
452. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:636–645.
453. Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsten C, Sadatsafavi M, Brauer M. Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;**187**:721–727.
454. Lacasse Y, Archibald H, Ernst P, Boulet L-P. Patterns and determinants of compliance with inhaled steroids in adults with asthma. *Can Respir J* 2005;**12**:211–217.
455. Bozek A, Jarzab J. Adherence to asthma therapy in elderly patients. *J asthma* 2010;**47**:162–165.
456. Laforest L, El Hasnaoui A, Pribil C, Ritleng C, Osman LM, Schwalm M-S et al. Asthma patients' self-reported behaviours toward inhaled corticosteroids. *Respir Med* 2009;**103**:1366–1375.
457. Williams LK, Joseph CL, Peterson EL, Wells K, Wang M, Chowdhry VK et al. Patients with asthma who do not fill their inhaled corticosteroids: a study of primary nonadherence. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**120**:1153–1159.
458. Schluger NW, Koppaka R. Lung Disease in a Global Context A Call for Public Health Action. *Ann Intern Med* 2014;**11**:407–416.

ANNEXE 1. REMBOURSEMENTS MOYENS ANNUELS DE BRONCHODILATATEURS INHALES ET D'ANTICHOLINERGIQUES DANS LES 3 PROFILS DE REponses DEFINIS DE 1992 A 2005 DANS E3N



Profil *non asthmatique*, n=64 061 ; Profil asthmatique avec des *réponses incohérentes*, n=3 514 ; Profil asthmatique avec des *réponses cohérentes*, n=2 853. Les chiffres au-dessus des barres correspondent à la moyenne des remboursements. L'absence de chiffres signifie que les remboursements moyens étaient inférieurs à 0,1.

ANNEXE 2. REMBOURSEMENTS MOYENS ANNUELS ET EVOLUTION DES REMBOURSEMENTS DE CORTICOÏDES

INHALES SUR LA PERIODE 2010-2013 DANS DES SOUS-GROUPES

	2010	2011	2012	2013	Évolution (nombre/an)
Population d'étude <i>n=2 364</i>	5,6 (4,2) 5 [2;9]	5,6 (4,2) 5 [2;9]	5,6 (4,2) 5 [2;9]	5,7 (4,2) 5 [2;9]	0,04 (1,3) 0 [-0,7;0,8]
Age <70	5,3 (4,1)* 5 [2;8]	5,4 (4,1)* 5 [2;8]	5,4 (4,1)* 5 [2;8]	5,5 (4,1)* 5 [2;8]	0,07 (1,2) 0 [-0,7;0,8]
Age ≥70	6,1 (4,3) 6 [3;9]	6,0 (4,4) 5 [2;9]	5,9 (4,3) 5 [2;9]	6,0 (4,3) 6 [3;10]	-0,01 (1,4) 0 [-0,8;0,8]
IMC<20 kg/m ²	5,6 (4,5) 5 [2;8,5]	5,9 (4,6) 5 [2;9]	6,0 (4,5) 5 [2;9]	6,0 (4,32) 5 [3;9]	0,15 (1,2) 0,1 [-0,6;0,9]
20≤IMC<25 kg/m ²	5,7 (4,2) 5 [3;9]	5,7 (4,2) 5 [3;8]	5,7 (4,2) 5 [2;9]	5,8 (4,1) 5 [3;9]	0,04 (1,3) 0 [-0,6;0,7]
25≤IMC<30 kg/m ²	5,6 (4,12) 5 [2;9]	5,5 (4,21) 5 [2;9]	5,4 (4,08) 5 [2;8]	5,4 (4,06) 5 [2;8]	-0,04 (1,3) 0 [-0,8;0,7]
IMC ≥30 kg/m ²	5,3 (4) 4 [2;8]	5,4 (4,21) 4 [2;8]	5,7 (4,38) 5 [2;9]	5,7 (4,22) 5 [2;9]	0,11 (1,4) 0 [-0,8;0,9]
≤CAP	5,6 (4,0) 5 [2,5;8]	5,2 (4,0) 5 [2;8]	5,1 (4,0) 4 [2;8]	5,4 (4,0) 5 [2;8]	-0,04 (1,4) 0 [-0,8;0,6]
Bac à Bac+2	5,7 (4) 5 [3;9]	5,7 (4,1) 5 [3;9]	5,6 (4,1) 5 [2;9]	5,7 (4,1) 5 [3;9]	0,01 (1,3) 0 [-0,8;0,8]
Bac+3 à bac+4	5,5 (4,3) 5 [2;9]	5,6 (4,4) 5 [2;9]	5,8 (4,2) 5 [3;9]	5,6 (4,2) 5 [2;8]	0,04 (1,4) 0 [-0,7;0,8]
≥bac+5	5,6 (4,6) 5 [2;9]	5,5 (4,7) 5 [2;9]	5,7 (4,4) 5 [2;9]	5,7 (4,3) 5 [2;9]	0,10 (1,3) 0 [-0,6;0,8]
Non-fumeuses	5,7 (4,1) 5 [3;8]	5,5 (4,1) 5 [2;8]	5,5 (4,0) 5 [2;8]	5,5 (4,0) 5 [2;8]	-0,02 (1,2)* 0 [-0,7;0,7]
Ex-fumeuses	5,7 (4,3) 5 [2;9]	5,7 (4,3) 5 [2;9]	5,8 (4,3) 5 [2;9]	5,8 (4,2) 5 [3;9]	0,06 (1,3) 0 [-0,7;0,8]
Fumeuses actuelles	5,2 (4,6) 4 [1;9]	5,7 (4,5) 4 [2;10]	6,0 (4,6) 5 [2;10]	5,8 (4,6) 5 [1;10]	0,23 (1,3) 0,1 [-0,6;0,9]
1 réponse positive	5,0 (4,1)* 4 [1;8]	5,0 (4,2)* 4 [1;8]	5,2 (4,3)* 4 [2;8]	5,2 (4,2)* 4 [2;8]	0,13 (1,4) 0,1 [-0,6;0,9]
2 réponses positives	5,3 (4,2) 5 [2;8]	5,2 (4,2) 4 [2;8]	5,4 (4,0) 5 [2;8]	5,2 (4,1) 5 [2;8]	0,01 (1,3) 0 [-0,8;0,8]
≥3 réponses positives	5,9 (4,2) 5 [3;9]	5,9 (4,2) 5 [3;9]	5,9 (4,2) 5 [3;9]	6,0 (4,1) 5 [3;9]	0,01 (1,3) 0 [-0,7;0,7]
Commune rurale	5,9 (4,2) 6 [2,5;9]	5,9 (4,0) 5 [3;9]	5,7 (4,1) 5 [2;9]	5,8 (4,0) 5 [3;8]	-0,05 (1,3) -0,1 [-0,8;0,6]
Banlieue	5,5 (4,2) 5 [2;9]	5,5 (4,3) 5 [2;9]	5,6 (4,2) 5 [2;9]	5,7 (4,2) 5 [2;9]	0,09 (1,3) 0 [-0,6;0,8]
Centre-ville	5,6 (4,2) 5 [2;9]	5,6 (4,3) 5 [2;9]	5,6 (4,2) 5 [2;8]	5,7 (4,3) 5 [2;9]	0,03 (1,3) 0 [-0,7;0,8]

Résultats exprimés en moyenne (écart-type) et médiane [p25;p75]. IMC : Indice de Masse Corporelle, CAP : Certification d'Aptitude Professionnelle. *p<0,05, #p<0,10 en comparant les moyennes de remboursements entre catégories de chaque sous-groupes.

**ANNEXE 3. REMBOURSEMENTS MOYENS ANNUELS ET EVOLUTION DES REMBOURSEMENTS DE
BRONCHODILATEURS INHALES D'ACTION RAPIDE SUR LA PERIODE 2010-2013 DANS DES SOUS-GROUPES**

	2010	2011	2012	2013	Évolution (nombre/an)
Population d'étude <i>n=2 364</i>	1,6 (2,9) 0 [0;2]	1,7 (3,0) 0 [0;2]	1,6 (2,7) 0 [0;2]	1,6 (2,7) 0 [0;2]	0,00 (0,9) 0 [-0,2;0,3]
Age <70	1,4 (2,5)* 0 [0;2]	1,5 (2,5)* 1 [0;2]	1,5 (2,4)* 1 [0;2]	1,5 (2,5)* 0 [0;2]	0,02 (0,7) 0 [-0,2;0,3]
Age ≥70	1,9 (3,5) 0 [0;2]	1,9 (3,5) 0 [0;2]	1,7 (3,0) 0 [0;2]	1,8 (3,1) 0 [0;2]	-0,02 (1,1) 0 [-0,2;0,3]
IMC<20 kg/m ²	1,6 (2,9) 1 [0;2]	1,8 (2,9) 1 [0;2]	1,7 (2,8) 0 [0;2]	1,7 (2,7) 0 [0;2]	0,02 (0,8) 0 [-0,2;0,25]
20≤IMC<25 kg/m ²	1,4 (2,8) 0 [0;2]	1,5 (2,8) 0 [0;2]	1,4 (2,5) 0 [0;2]	1,4 (2,6) 0 [0;2]	0,01 (0,8) 0 [-0,2;0,3]
25≤IMC<30 kg/m ²	1,6 (3,0) 0 [0;2]	1,7 (3,1) 0 [0;2]	1,6 (2,6) 1 [0;2]	1,6 (2,8) 0 [0;2]	0,00 (0,9) 0 [-0,2;0,3]
IMC ≥30 kg/m ²	1,9 (3,1) 0 [0;2]	1,7 (2,6) 1 [0;3]	1,7 (2,6) 1 [0;2]	1,7 (2,8) 1 [0;2]	-0,06 (1,0) 0 [-0,3;0,2]
≤CAP	2,1 (3,8)* 0 [0;2]	2,0 (3,8)# 0 [0;2]	1,8 (3,1) 0 [0;2]	1,9 (3,1)# 0 [0;3]	-0,07 (1,0) 0 [-0,3;0,15]
Bac à Bac+2	1,7 (2,9) 0 [0;2]	1,7 (2,9) 0 [0;2]	1,6 (2,7) 1 [0;2]	1,6 (2,7) 0 [0;2]	-0,01 (0,9) 0 [-0,2;0,3]
Bac+3 à bac+4	1,6 (2,8) 0 [0;2]	1,6 (2,9) 1 [0;2]	1,5 (2,6) 1 [0;2]	1,6 (2,8) 1 [0;2]	0,02 (0,8) 0 [-0,3;0,3]
≥bac+5	1,3 (2,5) 0 [0;1]	1,4 (2,4) 0 [0;2]	1,4 (2,3) 0 [0;2]	1,4 (2,5) 0 [0;2]	0,03 (0,8) 0 [-0,1;0,2]
Non-fumeuses	1,5 (2,8)* 0 [0;2]	1,5 (2,9)* 0 [0;2]	1,4 (2,5)* 0 [0;2]	1,4 (2,5)* 0 [0;2]	0,00 (0,8) 0 [-0,2;0,2]
Ex-fumeuses	1,5 (2,5) 0 [0;2]	1,6 (2,6) 0 [0;2]	1,6 (2,4) 1 [0;2]	1,6 (2,6) 0 [0;2]	0,03 (0,9) 0 [-0,2;0,3]
Fumeuses actuelles	2,2 (4,0) 0 [0;2]	2,2 (4,0) 1 [0;2]	2,1 (3,6) 0 [0;3]	2,2 (3,8) 0 [0;3]	0,00 (1,0) 0 [-0,2;0,3]
1 réponse positive	1,3 (2,8)* 0 [0;1]	1,3 (3,0)* 0 [0;1]	1,3 (2,6)* 0 [0;2]	1,4 (2,8)* 0 [0;1]	0,10 (1,0) 0 [-0,1;0,2]
2 réponses positives	1,4 (2,8) 0 [0;2]	1,4 (2,8) 0 [0;2]	1,4 (2,5) 0 [0;2]	1,4 (2,4) 0 [0;2]	-0,03 (0,9) 0 [-0,1;0,3]
≥3 réponses positives	1,8 (,03) 1 [0;2]	1,8 (3,0) 1 [0;2]	1,7 (2,7) 1 [0;2]	1,7 (2,8) 1 [0;2]	0,00 (0,8) 0 [-0,3;0,3]
Commune rurale	1,8 (3,2) 0 [0;2]	1,6 (2,7) 0 [0;2]	1,6 (2,5) 0 [0;2]	1,6 (2,6) 0 [0;2]	0,00 (0,9) 0 [-0,2;0,25]
Banlieue	1,6 (2,9) 0 [0;2]	1,7 (3,1) 0 [0;2]	1,6 (2,8) 1 [0;2]	1,7 (2,9) 1 [0;2]	0,04 (0,9) 0 [-0,2;0,3]
Centre-ville	1,5 (2,9) 0 [0;2]	1,6 (2,9) 0 [0;2]	1,6 (2,7) 0 [0;2]	1,5 (2,7) 0 [0;2]	0,00 (0,9) 0 [-0,2;0,2]

Résultats exprimés en moyenne (écart-type) et médiane [1^{er} quartile ; 3^{ème} quartile]. IMC : Indice de Masse Corporelle, CAP : Certification d'Aptitude Professionnelle. *p<0,05, #p<0,10 en comparant les moyennes de remboursements entre catégories de chaque sous-groupes.