



**HAL**  
open science

# Déterminants sociaux et asthme : approche épidémiologique

Sofia Temam

► **To cite this version:**

Sofia Temam. Déterminants sociaux et asthme : approche épidémiologique. Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2017. Français. NNT : 2017SACLS110 . tel-01821462

**HAL Id: tel-01821462**

**<https://theses.hal.science/tel-01821462>**

Submitted on 22 Jun 2018

**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.

NNT : 2017SACLS110

THESE DE DOCTORAT  
DE  
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY  
PREPAREE A L'UNIVERSITE PARIS-SUD

Ecole Doctorale n° 570 : Santé publique (EDSP)  
Spécialité de doctorat : santé publique - épidémiologie

Par

**Mme Sofia Temam**

**Déterminants sociaux et asthme : approche épidémiologique**

**Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 30 mai 2017**

**Composition du Jury :**

M. Bruno FALISSARD	DR, Inserm	Président
Mme Gwenn MENVIELLE	CR1, Inserm	Rapporteuse
M. Nicolas ROCHE	PU-PH, AP-HP	Rapporteur
Mme Isabelle BALDI	MCU-PH, Univ. Bordeaux 2	Examinatrice
Mme Béatrice BLONDEL	DR, Inserm	Examinatrice
M. Denis CHARPIN	PU-PH, AP-HM	Examineur
Mme Nicole LE MOUAL	IR, Inserm	Directrice
M. Stéphane RICAN	MCU, Univ. Paris-Ouest Nanterre La Défense	Co-directeur

Unité d'accueil : INSERM UMR-S 1168 – Vieillesse et maladies chroniques. Approches épidémiologique et de santé publique.

## Résumé

---

L'objectif général de la thèse était d'étudier le rôle des déterminants sociaux dans le contexte de l'asthme avec un intérêt particulier pour des aspects méthodologiques de caractérisation du contexte social de résidence.

La première partie de la thèse visait à étudier l'hypothèse d'une association entre le niveau socioéconomique (NSE) et la pollution de l'air qui est un facteur de risque important de l'asthme. Nous avons étudié spécifiquement l'association entre le NSE évalué à un niveau individuel (niveau d'études et catégorie socioprofessionnelle) et contextuel (taux de chômage du quartier de résidence) en lien avec l'exposition au dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>), un marqueur du trafic routier, dans 16 villes d'Europe occidentale (n=5692, 3 cohortes). Dans les analyses stratifiées par ville, nous avons observé que le NSE individuel n'était généralement pas associé au NO<sub>2</sub>, alors que l'indicateur contextuel était associé positivement et significativement au NO<sub>2</sub> dans la majorité des villes.

La deuxième partie de la thèse visait à mieux comprendre l'association entre le NSE et le contrôle de l'asthme, objectif majeur de la prise en charge thérapeutique. **Ce travail a d'abord porté** sur des aspects méthodologiques d'évaluation du contexte social de résidence dans la cohorte E3N (Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale). La comparaison de trois indices de désavantage (n=63888) a mis en évidence l'intérêt de l'indice FDep (*French Deprivation Index*) pour caractériser le contexte social de résidence de cette cohorte spécifique de femmes âgées avec un NSE relativement élevé comparé à celles de la population générale française. **Ce travail a ensuite porté** sur l'étude de l'association entre le NSE, individuel et contextuel, et le contrôle de l'asthme dans l'étude Asthma-E3N, une étude cas-témoin sur la santé respiratoire, nichée dans la cohorte E3N. Parmi les 2258 femmes avec un asthme actuel, les femmes avec un niveau d'études intermédiaire (OR (IC95%)= 1.2 (1.0;1.6)) ou bas (1.9 (1.4;2.6)) avaient significativement un moins bon contrôle de leur asthme que celles avec un niveau d'études élevé ( $\geq$ Bac+3). Les femmes qui résidaient dans les quartiers les plus désavantagés avaient plus fréquemment un asthme non contrôlé, quel que soit leur niveau d'études.

Ces résultats montrent l'importance de prendre en compte le niveau socioéconomique au niveau individuel et contextuel dans l'étude des facteurs de risque de l'asthme.

**Mots-clés :** Epidémiologie, contrôle de l'asthme, niveau socioéconomique, indice de désavantage, disparités environnementales

## Abstract

---

The general aim of the thesis was to study the role of social determinants in asthma with a particular focus on methodological aspects to characterize neighborhood social context.

The first part of the thesis aimed to investigate the hypothesis of a differential exposure to air pollution, an important risk factor for asthma. Specifically, we studied the association between socioeconomic position (SEP) assessed at individual-level (educational level and occupational status) and neighborhood-level (unemployment rate) and exposure to nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>), a marker of traffic exhaust, in 16 western European cities. In stratified analyses, including 5692 participants from three European cohorts, association between individual SEP and NO<sub>2</sub> were generally weak and inconsistent in direction. The neighborhood unemployment rate was positively and significantly associated with NO<sub>2</sub> in most of the cities.

The second part of the thesis aimed to better understand the association between socioeconomic position and asthma control, the main target of asthma management. **We first focused** on methodological aspects to characterize neighborhood social context in the E3N cohort. We compared three indices of deprivation and showed that the French Deprivation Index was the most appropriate to measure neighborhood social context in this specific cohort composed of elderly women with higher socioeconomic profile than their counterparts from the general French population. **We then investigated** the association between SEP, at individual- and area-level, and asthma control in Asthma-E3N, a case-control study on asthma nested in the E3N cohort. Including 2258 women with current asthma, the analysis showed that women with medium (OR (CI95%) = 1.2 (1.0;1.6)) and low (1.9 (1.4;2.6)) educational level had more often uncontrolled asthma than women with high educational level. Women living in deprived neighborhood had more often uncontrolled asthma independently of their educational level.

These results support the importance to take into account at both individual and area-level when studying risk factors of asthma.

**Keywords:** Epidemiology, asthma, asthma control, socioeconomic position, deprivation index, environmental inequalities

## Remerciements

---

Mes remerciements s'adressent en premier lieu à mes deux directeurs de thèse, Nicole Le Moual et Stéphane Rican, pour leur encadrement attentif et complémentaire, et pour leurs qualités scientifiques et humaines. Je remercie Nicole pour m'avoir proposée de faire une thèse et de m'avoir fait confiance. J'ai énormément appris à ses côtés. Je la remercie pour sa disponibilité sans faille, je n'aurais pas pu aller au bout de cette aventure sans son implication de tous les jours. Je remercie Stéphane d'avoir accepté de codiriger la thèse et d'avoir apporté son expertise dans l'approche spatiale des phénomènes de santé. Je le remercie pour ses conseils et sa gentillesse.

Je remercie M. Bruno Falissard qui m'a fait l'honneur de présider le jury de thèse.

Je remercie Mme Menvielle et M. Roche pour avoir accepté de participer au jury de thèse en qualité de rapporteurs et pour avoir pris le temps d'évaluer ce travail.

Je remercie également Mme Isabelle Baldi, Mme Béatrice Blondel et M. Denis Charpin pour leur participation au jury en qualité d'examineurs.

Je souhaite remercier Francine Kauffmann pour m'avoir permis d'envisager de faire une thèse et pour ses encouragements.

Je souhaite également remercier les membres de mon équipe. Je remercie Joël Ankri, directeur de l'unité U1168, pour m'avoir accueillie dans son laboratoire. Je remercie Rachel Nadif, co-directrice de l'unité, avec qui j'ai fait mes premiers pas dans la recherche en épidémiologie. Je la remercie d'avoir accompagné, avec bienveillance, mon travail au sein de l'équipe.

J'ai eu la chance de rencontrer durant ma thèse de nombreuses personnes qui m'ont beaucoup apporté sur le plan scientifique et humain, au sein de l'unité, mais aussi lors de séminaires ou rencontres scientifiques.

Je remercie Raphaëlle et Béatrice, mes chères amies, pour leur présence au quotidien. Votre soutien m'a été précieux.

Je remercie Bénédicte J. avec qui j'ai travaillé depuis mon mémoire de Master, puis pendant la thèse pour les projets ESCAPE et SESAP. J'ai apprécié travailler avec toi sous le soleil de Barcelone.

Merci à Ghislaine, dont l'efficacité n'a d'égale que sa gentillesse et son sourire.

Je souhaite également remercier les jeunes docteurs (Oriane, Annabelle, Margaux, Zhen) avec qui j'ai eu le plaisir de partager l'aboutissement de leur travail de thèse et les doctorants (Anaïs, Catherine, Diane, Emilie, Sabrina, Miora).

Je souhaite remercier les équipes avec lesquelles j'ai eu le plaisir de collaborer à Grenoble : Valérie, Sébastien, Anne et Meriem et Paris : Bénédicte L, Bobette, Emmanuelle, Florence. L'équipe E3N, particulièrement Mmes Françoise Clavel et Marie-Christine Boutron pour m'avoir permis l'accès à l'étude E3N et Asthma-E3N.

Je remercie les personnes qui ont contribué de près ou de loin à ce travail: Frédéric, Walid, Annette, Marcel. Je remercie vivement Maud, Maxime et Michel pour leur relecture attentive du manuscrit.

Je remercie l'Ecole Doctorale « Santé Publique », particulièrement Jean Bouyer et Audrey Bourgeois qui prennent soin des doctorants quand ils en ont le plus besoin et qui mettent tout en œuvre pour que les démarches administratives ne pèsent pas trop sur le reste.

Je remercie chaleureusement l'ensemble des participants des différentes études, sans qui ce travail n'aurait pas été possible.

Enfin, je remercie tous mes proches qui m'ont soutenue dans cette aventure, ma sœur Dali, ma mère, Raphaëlle, Julien, Katia, Séverine, David et JC.

### ISSUES DES TRAVAUX DE LA THESE

#### Publications

##### *Publié*

Temam S, Burte E, Adam M, Antó JM, Basagaña X, Bousquet J, Carsin AE, Galobardes B, Keidel D, Kuenzli N, Le Moual N, Sanchez M, Sunyer J, Bono R, Brunekreef B, Heinrich J, de Hoog K, Jarvis D, Marcon A, Modig L, Nadif R, Nieuwenhuijsen M, Pin I, Siroux V, Stempfelet M, Tsai MY, Probst-Hensch N, Jacquemin B. **Socioeconomic position and air pollution exposure in Western Europe: A multi-city analysis.** *Environment international*. 2017 Feb 1. pii: S0160-4120(16)30398-1. doi: 10.1016/j.envint.2016.12.026.

##### *En révision*

Temam S, Varraso R, Pornet C, Sanchez M, Affret A, Jacquemin B, Clavel-Chapelon F, Rey G, Rican S, Le Moual N. **Ability of ecological deprivation indices to measure social inequalities in a French cohort.** *BMC Public Health*.

##### *En préparation*

Temam S, Chanoine S, Bédard A, Boutron-Ruault MC, Dumas O, Sanchez M, Severi G, Siroux V, Rican S, Varraso R, Le Moual N. **Socioeconomic position and asthma control in a French elderly women population.**

#### Communications orales / poster

1. Temam S, Burte E, Adam M, Antó JM, Basagaña X, Bousquet J, Carsin AE, Galobardes B, Jarvis D, Keidel D, Kuenzli N, Le Moual N, Sunyer J, Probst-Hensch N, Jacquemin B, **Socioeconomic position and air pollution exposure in Western Europe: A multi-city analysis**, Congrès ISEE, Rome, Septembre 2016
2. Temam S, Chanoine S, Bedard A, Clavel-Chapelon F, Dumas O, Sanchez M, Siroux V, Rican S, Varraso R, Le Moual N. **Socioeconomic position and asthma control in a French elderly women population.** Congrès de l'American Thoracic Society (ATS), San Francisco, Mai 2016
3. Temam S, Varraso R, Pornet C, Jacquemin B, Sanchez M, Clavel-Chapelon F, Rey G, Rican S, Le Moual N. Ability of ecological deprivation indices to measure social inequalities in a French cohort. Congrès de la Société Française de Santé Publique (SFSP), Tours, Novembre 2015
4. Temam S, Burte E, Le Moual N, Jacquemin B, **Statut socioéconomique (SES) et pollution atmosphérique en Europe Occidentale: une méta-analyse incluant 20 villes (SESAP)**, Rencontres scientifiques du PNR-EST, Paris, Novembre 2014
5. Temam S, Varraso R, Pornet C, Jacquemin B, Sanchez M, Clavel-Chapelon F, Rey G, Rican S, Le Moual N. **Comparison between individual- and area-level measures of socioeconomic status (SES) among French elderly women.** Congrès ERS, Munich, septembre 2014

6. Temam S, Künzli N, Anto JM, Bousquet J, Jarvis D, Le Moual N, Probst-Hensch N, Sunyer J, Jacquemin B. **Association between socioeconomic status and air pollution exposure in European urban areas**. Congrès ISEE, Bâle, août 2013

## REALISEES EN PARALLELE DE LA THESE

### Mission doctorale :

#### Objectif :

Evaluer la faisabilité de développer une méthode pour estimer à partir de codes-barres l'exposition aux produits de nettoyage, 4 étapes ont été définies : (1) mettre en place des bases de données de produits de nettoyage associant leurs codes-barres et noms à la liste de leurs composants; (2) développer une application pour smartphone pour simultanément numériser les codes-barres et répondre à un questionnaire sur l'usage des produits; (3) recueillir par l'application des données sur les produits utilisés à domicile dans une cohorte couples-enfants; (4) évaluer cette méthode d'évaluation des expositions.

#### Communications :

1. Temam S, Lyon-Caen S, Félicité J, Quinot C, Slama R, Siroux V, Sévin E, Dumas O, Le Moual N. **Development of a barcode-based smartphone application to assess household exposure to cleaning products**. E\_Health Research 2016, Cité universitaire de Paris, 11 octobre 2016
2. Quinot C, Amsellem-Dubourget S, Temam S, Sévin E, Barreto C, Félicité J, Siroux V, Girard R, Descatha A, Le Moual N, Dumas O. **Development of a barcode-based exposure assessment method to evaluate occupational exposure to cleaning products and disinfectants**. e\_Health Research 2016, Cité universitaire de Paris, 11 octobre 2016
3. Quinot C, Amsellem-Dubourget S, Temam S, Sévin E, Barreto C, Félicité J, Siroux V, Girard R, Descatha A, Le Moual N, Dumas O. **Development of a barcode-based exposure assessment method to evaluate occupational exposure to cleaning products and disinfectants**. Congrès EPICOH, Barcelone, septembre 2016.

### Autres travaux :

#### - Co-encadrements de stages :

Etude du rôle des déterminants sociaux dans l'asthme, Sylvie Sriharan, stage de Master 2 Statistique publique, Ecole Nationale de la Statistique et de l'Analyse de l'Information, 2015

Etude de faisabilité pour la création d'une application mobile pour évaluer l'exposition domestique aux produits de nettoyage, Maxime Duvey, stage de 1<sup>ère</sup> année d'école informatique, EPITECH, 2014

Evaluation du niveau socioéconomique à partir de données individuelles et contextuelles dans l'étude Asthma-E3N, Estelle Seguin-Cadiche, stage de Master 1 Santé Publique, Université Paris-Sud, 2013

#### - Création et gestion de bases de données : EGEA, Asthma-E3N

- Critique d'article : Revue *Environmental Health Perspectives* (Estimation of long-term area-average PM2.5 concentrations for area-level health)

#### - Publications :

1. Bouzigon E, Nadif R, Le Moual N, Dizier MH, Aschard H, Boudier A, Bousquet J, Chanoine S, Donnay C, Dumas O, Gormand F, Jacquemin B, Just J, Margaritte-Jeannin P, Matran R, Pison C, Rage E, Rava M, Sarnowski C, Smit LA, Temam S, Varraso R, Vignoud L, Lathrop M, Pin I,

Demenais F, Kauffmann F, Siroux V. **Facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme et de l'allergie ; Etude EGEA : Synthèse des résultats.** Rev Mal Respir. 2015;32:822-40.

2. Jacquemin B, 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 NM, Sunyer J, Künzli N, Kauffmann F. **Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE).** Environ Health Perspect. 2015;123:613-21.

3. 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;69:1005-14.

4. Jacquemin B, Lepeule J, Boudier A, Arnould C, Benmerad M, Chappaz C, Ferran J, Kauffmann F, Morelli X, Pin I, Pison C, Rios I, Temam S, Künzli N, Slama R, Siroux V. **Impact of geocoding methods on associations between long-term exposure to urban air pollution and lung function.** Environ Health Perspect. 2013;121:1054-60.

**- Communications :**

1. 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

## Abréviations

---

ACP	Analyse en Composante Principale
ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
ACT	<i>Asthma Control Test</i>
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
ATAQ	<i>Asthma Therapy Assessment Questionnaire</i>
ATC	Anatomique, Thérapeutique, Chimique
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CIM	Classification Internationale des Maladies
CIRC	Centre International de Recherches sur le Cancer
CITE	Classification Internationale Type de l'Education
CITP	Classification Internationale Type des Professions
CMUC	Couverture Maladie Universelle Complémentaire
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CO	Monoxyde de carbone
CSP	Catégorie socioprofessionnelle
CVF	Capacité Vitale Forcée
E3N	Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale
ECRHS	<i>European Community Respiratory Health Survey</i>
EDI	<i>European Deprivation Index</i>
EGEA	Etude Epidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie
EPIC	<i>European Prospective Investigation into Cancer and nutrition</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
ESCAPE	European Study of Cohorts for Air Pollution Effects
ESP	Espaces de Santé de Proximité
EU-SILC	Statistiques de l'UE sur le revenu et les conditions de vie
FDep	<i>French Deprivation Index</i>
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
ID	Indice de Désavantage

IGN	Institut national de l'information géographique et forestière
IMC	Indice de Masse Corporelle
IMD	<i>Index of Multiple Deprivation</i>
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IRIS	Îlots Regroupés pour l'Information Statistique
ISAAC	<i>International Study of Allergies and Asthma in Childhood</i>
ISEE	<i>International Society of Environmental Epidemiology</i>
LABA	<i>Long Acting Beta-Agonist</i>
LUR	<i>Land Use Regression</i>
MAUP	<i>Modifiable Area Unit Problem</i>
MGEN	Mutuelle Générale de l'Education Nationale
NO <sub>2</sub>	Dioxyde d'azote
NO <sub>x</sub>	Oxyde d'azote
NSE	Niveau socioéconomique
O <sub>3</sub>	Ozone
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PM	Particulate Matter
SABA	<i>Short Acting Beta-Agonist</i>
SAPALDIA	<i>Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Disease in Adults</i>
SESAP	<i>SocioEconomic position and Air Pollution</i>
SO <sub>2</sub>	Dioxyde de soufre
SOA	<i>Super Output areas</i>
UC	Unité de Consommation
VEMS	Volume Expiratoire Maximal en 1 Seconde

## Table des matières

---

<b>Résumé</b> .....	<b>1</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>1</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>2</b>
<b>Publications et Communications</b> .....	<b>3</b>
<b>Abréviations</b> .....	<b>6</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Introduction</b> .....	<b>9</b>
<b>2. Etat de la littérature</b> .....	<b>12</b>
2.1. Caractéristiques cliniques et épidémiologiques de l’asthme .....	13
2.1.1. Caractéristiques cliniques de l’asthme .....	13
2.1.2. Epidémiologie de l’asthme et ses facteurs de risque.....	19
2.2. Disparités sociales de l’asthme et de son contrôle .....	25
2.3. Aspects méthodologiques dans la caractérisation du contexte social de résidence .....	46
<b>3. Objectifs</b> .....	<b>50</b>
<b>4. Matériels et Méthodes</b> .....	<b>51</b>
<b>5. Résultats</b> .....	<b>58</b>
5.1. Niveau socioéconomique et pollution de l’air liée au trafic routier en Europe : une comparaison multicentrique.....	58
5.2. Niveau socioéconomique et contrôle de l’asthme dans Asthma-E3N .....	78
5.2.1. Comparaison d’indices de désavantage pour mesurer le contexte social de résidence dans la population E3N .....	78
5.2.2. Niveau socioéconomique et contrôle de l’asthme.....	98
<b>6. Discussion</b> .....	<b>119</b>
<b>7. Perspectives</b> .....	<b>126</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>129</b>
<b>Table des illustrations</b> .....	<b>149</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>151</b>

# 1. Introduction

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes qui touche environ 350 millions de personnes dans le monde <sup>1</sup>. Il existe d'importantes disparités géographiques entre les pays <sup>2</sup>, avec des prévalences estimées entre 1 et 21% chez les adultes <sup>3</sup>, et à l'intérieur des pays. En France, la prévalence de l'asthme a été estimée entre 7% et 10% chez les adultes <sup>4,5</sup> avec un gradient est-ouest <sup>6-8</sup>.

L'asthme se définit classiquement par un trouble ventilatoire obstructif réversible, une hyperréactivité bronchique et/ou des épisodes récurrents de symptômes respiratoires. Quand il est sévère, l'asthme peut mettre en jeu le pronostic vital des patients. On dénombre chaque année en France, un millier de décès attribués à l'asthme <sup>7</sup>. Il n'existe pas de traitement curatif de l'asthme <sup>9</sup>. Le but de la prise en charge est d'atteindre et de maintenir un contrôle optimal de la maladie <sup>10</sup>. Lorsqu'il n'est pas suffisamment contrôlé, l'asthme se caractérise par des crises fréquentes, des exacerbations et une atteinte de la fonction ventilatoire, conduisant à une qualité de vie dégradée avec un impact économique et social important <sup>11</sup> et dans les cas les plus graves à des hospitalisations voire même des décès <sup>9</sup>.

Comme de nombreuses maladies chroniques, les maladies respiratoires, y compris l'asthme, sont marquées par des disparités sociales <sup>12-14</sup>. Dans une revue de la littérature récente, il a ainsi été montré que la prévalence de l'asthme était associée à un niveau socioéconomique (NSE) bas, pour les enfants comme pour les adultes dans les pays industrialisés alors que la prévalence des allergies était associée à un NSE élevé <sup>15</sup>. En France, une étude en population générale dresse le même constat : les catégories sociales les plus désavantagées souffrent davantage d'asthme <sup>5</sup> et des études écologiques ont suggéré que le fait de résider dans un quartier socialement désavantagé était associé à des taux de prévalence et d'hospitalisation plus élevés <sup>15-17</sup>.

Si l'existence de disparités sociales dans l'asthme est aujourd'hui bien identifiée, les mécanismes par lesquels le NSE est associé à l'asthme restent mal connus et relativement peu étudiés <sup>18</sup>. L'asthme est une maladie complexe et multifactorielle avec une forte dimension génétique, biologique, environnementale et comportementale <sup>19</sup>. Les facteurs de risque individuels ne permettent pas d'expliquer à eux seuls les disparités sociales observées dans l'asthme <sup>20,21</sup> suggérant l'implication de facteurs environnementaux comme notamment la pollution atmosphérique <sup>19,22,23</sup> via deux mécanismes potentiels : une exposition différenciée et/ou

une susceptibilité différenciée. Ces deux mécanismes pouvant également agir de manière indépendante ou synergique. Les disparités environnementales qui supposent une *exposition différenciée* à la pollution atmosphérique selon les groupes sociaux ont été principalement étudiées aux Etats-Unis en lien avec le mouvement de justice environnementale <sup>24,25</sup>. De manière générale, les études nord-américaines ont rapporté de manière répétée que les groupes sociaux désavantagés et les minorités étaient plus exposés à la pollution atmosphérique liée au trafic <sup>26</sup>. En Europe, contrairement aux Etats-Unis, les études portant sur le mécanisme d'exposition différenciée sont peu nombreuses et les résultats rapportés sont contradictoires <sup>27</sup>. La comparaison entre ces différentes études pose cependant question. Les méthodologies employées sont variées, tant au niveau des méthodes d'évaluation de l'exposition à la pollution que des méthodes d'évaluation du NSE <sup>25</sup>.

D'une manière générale, le NSE recouvre une réalité complexe et multidimensionnelle et son évaluation dans les études épidémiologiques pose question <sup>28</sup>. Il est recommandé notamment d'utiliser des indicateurs adaptés à la population étudiée et également à l'objet de la recherche <sup>29</sup>. Dans la plupart des études épidémiologiques, il y a peu d'indicateurs socioéconomiques disponibles. Il peut être intéressant dans ce cas d'utiliser d'autres types d'indicateurs tels que des indicateurs du contexte social de résidence afin de caractériser de manière plus fine la position sociale d'un individu. Il existe en France des indices composites construits à partir de données de recensement mais la validité de l'utilisation de ces indices dans des populations spécifiques comme les personnes âgées n'a pas été étudiée <sup>29</sup>.

Dans le cas spécifique du contrôle de l'asthme, certaines études ont suggéré qu'un NSE individuel bas était associé à un moins bon contrôle <sup>30</sup> mais il existe peu d'études. De nombreux facteurs, tant individuels que collectifs, entrent en jeu dans le contrôle de l'asthme <sup>31</sup>. Comprendre les déterminants sociaux du contrôle de l'asthme est un enjeu de santé publique car une majorité d'asthmatiques souffrirait d'un asthme mal contrôlé <sup>32,33</sup>. Une des hypothèses évoquées serait un recours différencié au traitement car la non-observance thérapeutique est un facteur de risque important du mauvais contrôle de l'asthme <sup>33-35</sup>.

Dans ce contexte, l'objectif général de la thèse est d'approfondir les connaissances actuelles sur les disparités sociales dans l'asthme et le contrôle de l'asthme, avec un intérêt particulier pour des aspects méthodologiques portant sur la caractérisation du contexte social de résidence.

Le premier chapitre présente un « *état de la question* » sur l'épidémiologie de l'asthme, avec un rappel des principaux facteurs de risque de l'asthme et de son contrôle, un état de la

littérature sur les disparités sociales dans l'asthme et le contrôle de l'asthme et les différentes méthodes de caractérisation du niveau socioéconomique dans les études épidémiologiques. Après la présentation des « *objectifs* » de la thèse, le chapitre « *matériels et méthodes* » décrit les études épidémiologiques sur lesquelles sont basées les travaux de thèse. La troisième partie présente les résultats des différents travaux réalisés portant sur des aspects méthodologiques et étiologiques dans l'étude des déterminants sociaux de l'asthme. Enfin, une dernière partie comprend une conclusion générale, avec une discussion des résultats, puis une présentation des perspectives de ce travail.

## 2. Etat de la littérature

Ce premier chapitre comprend trois sections sur l'état des connaissances traitant d'aspects cliniques et étiologiques d'une part et d'aspects méthodologiques d'autre part :

Une première section présente une vue d'ensemble des caractéristiques cliniques et épidémiologiques de l'asthme.

Une deuxième section présente un état des connaissances sur le lien entre le niveau socioéconomique et l'asthme d'une part, et le contrôle de l'asthme d'autre part. Les différentes hypothèses pouvant expliquer ces disparités sont abordées avec un intérêt particulier pour l'exposition à la pollution de l'air extérieur.

Une troisième section aborde des aspects méthodologiques dans la caractérisation du contexte social de résidence pour étudier les disparités socio-spatiales de l'asthme.

## 2.1. Caractéristiques cliniques et épidémiologiques de l'asthme

### 2.1.1. Caractéristiques cliniques de l'asthme

#### *Définition*

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes se manifestant 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 notamment l'essoufflement, les sifflements dans la poitrine, la toux ou la sensation d'oppression thoracique. L'asthme est aussi caractérisé par un processus progressif d'inflammation des voies respiratoires <sup>36</sup>.

#### *Hétérogénéité phénotypique*

Il existe une hétérogénéité phénotypique importante de l'asthme <sup>37</sup> qui rend son diagnostic clinique complexe. Il est maintenant admis que l'asthme regroupe différents phénotypes associés à des mécanismes biologiques et physiopathologiques distincts <sup>38</sup>. Il a même été suggéré que le terme « asthme » désignerait plusieurs maladies distinctes plutôt qu'une seule maladie avec différents phénotypes <sup>39</sup>. 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'Immunoglobuline E) sont deux caractéristiques qui depuis longtemps ont permis de définir des phénotypes d'asthme <sup>40</sup>. Le phénotype le plus courant serait un asthme débutant dans l'enfance, plutôt allergique, avec un niveau de sévérité variable, et souvent persistant à l'âge adulte. L'asthme débutant dans l'enfance est souvent associé à d'autres maladies allergiques comme l'eczéma ou la rhinite <sup>39,41</sup>. L'asthme débutant à l'âge adulte est considéré comme un phénotype spécifique plus prévalent parmi les femmes, plus sévère et non allergique <sup>39</sup>. L'asthme non allergique présente les mêmes caractéristiques cliniques générales que l'asthme allergique (obstruction des voies respiratoires, hyperréactivité bronchique) <sup>42</sup> mais a été beaucoup moins étudié et ses mécanismes sont encore mal connus.

D'autres phénotypes ont été identifiés plus récemment comme l'asthme éosinophile et neutrophile<sup>38,39,43</sup>. Si l'asthme a été classiquement décrit pendant des décennies comme associé à une inflammation éosinophile<sup>44</sup>, le rôle de l'inflammation neutrophile a été décrit plus récemment<sup>45-47</sup>. Notamment, l'asthme neutrophile serait plutôt associé à un asthme débutant à l'âge adulte<sup>38</sup> et potentiellement associé aux expositions professionnelles<sup>42,45</sup> ou au tabagisme<sup>38</sup>. De même, l'asthme de la personne obèse est considéré comme un phénotype à part entière<sup>48</sup>, associé à un plus mauvais contrôle et à une plus mauvaise qualité de vie, pouvant être lié à une moins bonne réponse aux traitements<sup>49</sup>. Des méthodes statistiques dites non supervisées (sans hypothèse *a priori*) comme les analyses en classes latentes ont permis de définir différents phénotypes présentant notamment des différences dans la réponse au traitement, les paramètres physiologiques et inflammatoires<sup>50</sup>.

### *Hétérogénéité temporelle*

La variabilité temporelle de l'expression de l'asthme constitue une dimension importante de l'hétérogénéité de la maladie. L'expression clinique de l'asthme est variable au cours du temps et cette variabilité peut s'observer sur différentes périodes, plus ou moins longues<sup>51,52</sup>. Par exemple, les symptômes et la fonction ventilatoire peuvent évoluer rapidement d'un jour sur l'autre, ou d'une heure à l'autre, notamment par la prise d'un traitement. La variabilité peut également s'observer selon les saisons, en lien avec les facteurs environnementaux comme les allergènes, les infections ou la pollution de l'air. Les variations peuvent s'exprimer sur des périodes de plusieurs années. Ainsi, les sujets asthmatiques peuvent avoir des périodes de rémission complète, suivies parfois d'une réapparition des symptômes<sup>53</sup>. De même, la physiopathologie de la maladie peut changer au cours du temps notamment en lien avec le remodelage de la paroi bronchique<sup>54</sup>. La variabilité de l'expression de l'asthme constitue un défi dans la gestion de la maladie tant pour les patients que les cliniciens.

### *Prise en charge thérapeutique*

Il n'existe pas de traitement curatif de l'asthme<sup>9</sup>. Le but de la prise en charge est d'atteindre et de maintenir un contrôle optimal de la maladie<sup>10</sup>. L'activité de la maladie peut être contrôlée notamment grâce à l'évitement des facteurs déclencheurs de l'asthme et à la prise d'un traitement adapté<sup>55</sup>. La thérapeutique de l'asthme vise trois aspects fondamentaux impliqués dans le processus physiopathologique de l'asthme : la bronchoconstriction, l'inflammation et les mécanismes cellulaires spécifiques<sup>56</sup>, et repose sur la combinaison d'un traitement pour soulager les crises et d'un traitement de fond à visée préventive.

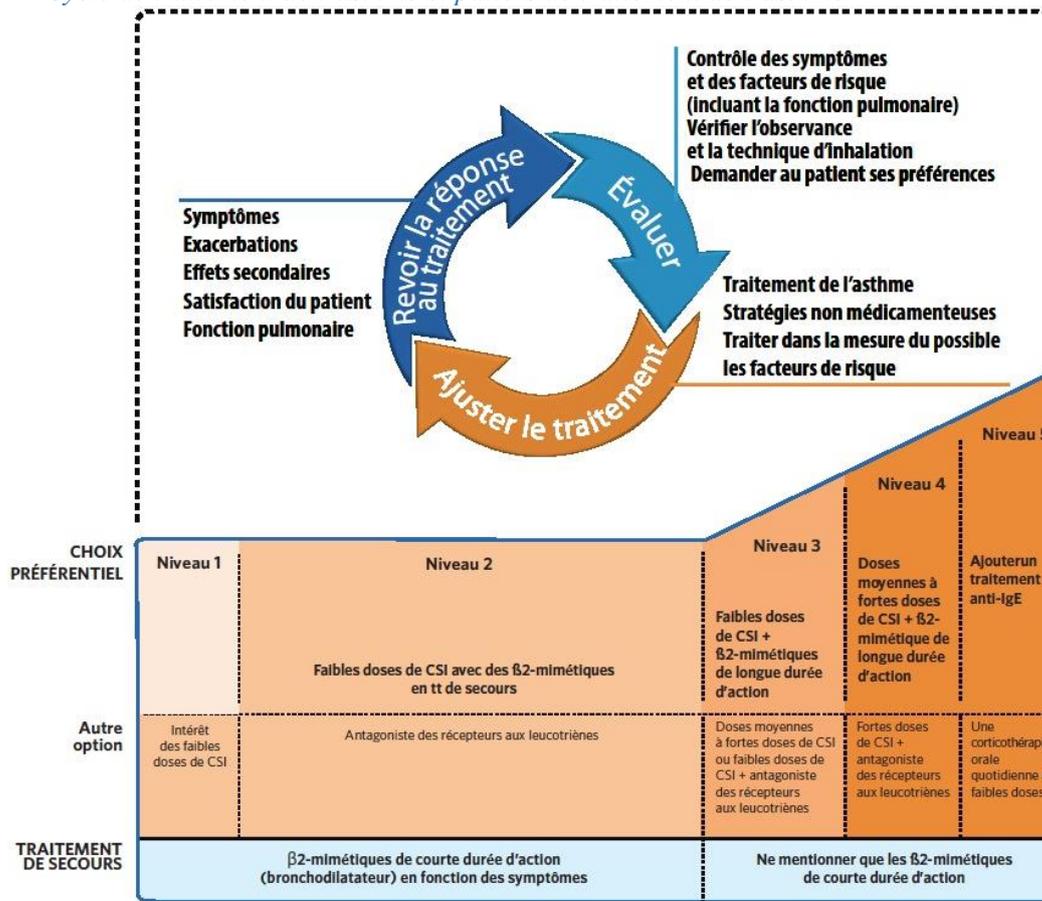
Les bronchodilatateurs inhalés (bêta2-mimétiques ou agonistes des récepteurs bêta2-adrénergiques) permettent de soulager les symptômes en cas de gêne respiratoire. Ils constituent la principale classe thérapeutique de traitement de la crise et de l'exacerbation de l'asthme <sup>9</sup>. Ils sont classés en deux catégories selon leur durée d'action. Les bronchodilatateurs inhalés d'action rapide (SABA=*short acting beta-agonist*) ont une action pharmacologique immédiate et leur durée d'action s'étend de 4 à 6 heures. Les bronchodilatateurs inhalés de longue durée d'action (LABA=*long acting beta-agonist*) sont utilisés comme traitement de fond de l'asthme, en complément d'un anti-inflammatoire inhalé et leur durée d'action s'étend jusqu'à 12 heures <sup>57</sup>.

Les corticoïdes inhalés (CI) ont une action anti-inflammatoire et sont utilisés comme traitement de fond <sup>58</sup>, de façon régulière, afin de prévenir l'apparition des symptômes et limiter l'intensité des crises et des exacerbations. Ils peuvent être pris sous forme d'association fixe avec des bronchodilatateurs à longue durée d'action (CI+LABA). Ces associations fixes ont notamment pour objectif de simplifier la prise du traitement et d'améliorer l'observance <sup>57</sup>.

Selon les recommandations internationales <sup>56</sup>, la gestion de l'asthme en pratique clinique s'inscrit dans un cycle continu (Figure 1, page 16) avec dans un premier temps une évaluation des symptômes et des facteurs de risque, puis la définition d'une stratégie de prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse (ex. arrêt du tabac, activité physique régulière, évitement des facteurs déclencheurs, etc.) et enfin une évaluation régulière de la réponse au traitement. Le suivi régulier permet d'ajuster le niveau de traitement, soit en l'augmentant, lorsque le contrôle n'est pas atteint soit en le réduisant à son niveau d'efficacité minimal, lorsque le contrôle est atteint et maintenu sur la durée.

Le niveau de traitement est défini selon cinq paliers thérapeutiques d'intensité croissante (Figure 1, page 16). 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 à faibles doses peut être 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 dose moyenne. Le palier 4 repose sur l'utilisation d'une association de corticoïdes inhalés à doses moyenne ou forte avec un bronchodilatateur à longue durée d'action. Le palier 5 introduit la corticothérapie par voie orale notamment.

Figure 1 Cycle de traitement de l'asthme et paliers de traitement de l'asthme <sup>56</sup>



D'après GINA 2016 <sup>56</sup>

### Sévérité et contrôle de l'asthme

La sévérité de l'asthme est définie comme la difficulté à contrôler un asthme sous traitement après l'exclusion des facteurs modifiables (mauvaise adhérence au traitement, tabagisme, comorbidités) <sup>59</sup>. Elle est évaluée de manière rétrospective sur une période plus ou moins longue (6 à 12 mois). Quatre niveaux de sévérité ont été proposés : intermittent, léger, modéré ou persistant <sup>59</sup>. Cette classification prend en compte, d'une part le niveau de sévérité clinique de la maladie (fréquence des crises, symptômes respiratoires entre les crises, hospitalisation pour asthme, fonction ventilatoire), et d'autre part le niveau de traitement (aucun, traitement de crise à la demande sans traitement de fond, traitement de crise à la demande avec corticoïdes inhalés) <sup>45</sup>. La sévérité de l'asthme n'est pas une condition statique et peut évoluer dans le temps en fonction de la réponse au traitement et de la sévérité de l'inflammation bronchique. La classification de la sévérité de la maladie qui fait référence à l'intensité intrinsèque de la maladie <sup>60,61</sup> est un concept important en clinique notamment pour initier un traitement. Mais une fois que le patient est traité par corticothérapie, la sévérité devient difficile à évaluer. Une personne avec un asthme sévère peut avoir un asthme contrôlé grâce à la prise d'un

traitement adapté à son niveau de sévérité, alors qu'une personne avec un asthme modéré peut présenter des symptômes plus fréquents du fait d'une mauvaise observance au traitement par exemple <sup>59,62</sup>. Les recommandations de la dernière décennie, proposent d'évaluer le contrôle de l'asthme plutôt que sa sévérité en pratique clinique <sup>62</sup> et également dans les études épidémiologiques <sup>60</sup>.

La définition clinique du contrôle a été proposée notamment par le *Global Initiative for Asthma* (GINA, [ginaasthma.org](http://ginaasthma.org)) qui publie régulièrement des recommandations internationales basées sur les travaux de recherche les plus récents dans l'asthme avec pour but d'améliorer la prise en charge du patient asthmatique <sup>9</sup>. Selon la définition du GINA, le contrôle de l'asthme est une notion qui exprime dans quelle mesure les symptômes de l'asthme peuvent être constatés pour un patient et dans quelle mesure ces symptômes peuvent être réduits ou supprimés grâce à la prise d'un traitement <sup>56</sup>. C'est une notion multidimensionnelle caractérisée par un ensemble de symptômes, d'évolution de la fonction ventilatoire, de conséquences sur la qualité de vie et sur les activités quotidiennes des personnes asthmatiques. L'évaluation clinique du contrôle doit prendre en considération deux composantes : (1) l'absence de détérioration de la santé et (2) l'absence de risque pour la santé future du patient <sup>59</sup>. Un contrôle optimal de l'asthme peut être défini comme l'absence (ou quasi-absence) de symptômes diurnes et nocturnes, un recours minimal au traitement de crise, l'absence d'exacerbation et l'absence de limitation de l'activité physique. A l'inverse, un asthme insuffisamment contrôlé se caractérise par des crises fréquentes, des exacerbations et un déclin accéléré de la fonction ventilatoire <sup>59</sup>, contribuant à une dégradation de la qualité de vie <sup>63</sup> et dans les cas les plus graves à des hospitalisations voire des décès <sup>9</sup>.

La mesure du contrôle apprécie l'activité de la maladie sur quelques semaines (une semaine à trois mois) selon l'outil d'évaluation <sup>60</sup>. Il n'existe pas de « gold standard » de la mesure du contrôle, cependant plusieurs questionnaires validés au niveau international <sup>64</sup> ont été proposés comme le questionnaire *Asthma Therapy Assessment Questionnaire* (ATAQ) <sup>65</sup> ou l'*Asthma Control Test* (ACT) <sup>66</sup>. L'ACT est un des questionnaires les plus utilisés en pratique clinique et porte sur les quatre dernières semaines précédant la réponse au questionnaire. Il est composé de cinq questions sur les conséquences de l'asthme dans les activités quotidiennes (travail, école, loisirs), sur l'intensité et la fréquence des différents symptômes de gênes respiratoires diurnes et nocturnes (essoufflement, sifflement, toux, douleur ressentie à la poitrine), le recours à un traitement de crise et une évaluation subjective du patient sur son contrôle. Pour chaque question, il y a cinq items-réponses au choix, codés de 5 (aucun symptôme, aucune limitation, asthme totalement contrôlé) à 1 (symptômes récurrents, limitations récurrentes, asthme

non contrôlé) et permettant de calculer un score variant de 5 à 25 : plus le score est bas et moins le contrôle est atteint. Le contrôle de l'asthme est considéré comme un continuum depuis un asthme totalement contrôlé à un asthme non contrôlé <sup>64</sup>. Il a été montré cependant qu'un score ACT  $\leq 19$  était un bon marqueur pour évaluer les patients avec un asthme non contrôlé comme défini par GINA 2006 <sup>67</sup>. L'ACT a été validé dans des populations de patients et en population générale <sup>66,68,69</sup>.

Les outils d'évaluation clinique du contrôle comme l'ACT présentent l'intérêt de pouvoir être facilement administrés dans les enquêtes épidémiologiques par questionnaire car ils ne nécessitent pas d'avoir de mesure de la fonction ventilatoire comme c'est le cas pour la sévérité. Depuis 2016, la nouvelle définition du contrôle de l'asthme par le GINA ne prend plus en compte la mesure de la fonction ventilatoire comme c'était le cas en 2006. De ce fait, les définitions du contrôle de GINA 2016 et de l'ACT sont très similaires. Une différence néanmoins porte sur les symptômes d'essoufflement moins pris en compte dans les critères GINA (Tableau 1).

*Tableau 1 Définitions du contrôle de l'asthme selon GINA 2006 et 2016 et le questionnaire de l'ACT*

Caractéristiques	Niveau de contrôle de l'asthme		
	Contrôlé	Partiellement contrôlé	Non contrôlé
<b>GINA 2006 – évaluation du contrôle clinique actuel</b>			
Symptômes diurnes	Aucun ou $\leq 2$ /semaine	> 2/semaine	$\geq 3$ caractéristiques de l'asthme partiellement contrôlé sur une semaine
Symptômes ou réveils nocturnes	aucun	$\geq 1$ /semaine	
Nécessité d'un traitement de soulagement/ d'un inhalateur de secours	Jamais ou $\leq 2$ /semaine	> 2/semaine	
Limitations des activités	aucune	$\geq 1$ /semaine	
Fonction ventilatoire (Débit expiratoire de pointe (DEP) ou volume expiratoire maximal par seconde (VEMS))	Normale	<80% de la valeur théorique ou mesurée	
Exacerbation	Aucune	$\geq 1$ /an	1 /semaine
<b>GINA 2016 – degré de contrôle des symptômes d'asthme</b>			
<i>Au cours des 4 semaines précédentes, le patient a-t-il eu (réponse en oui/non) :</i>			
Symptômes diurnes plus de 2 fois par semaine ?	Non aux 4 items	Oui à 1 ou 2 items	Oui à 3 ou 4 items
Réveils nocturnes par son asthme ?			
Nécessité d'un traitement aigu plus de 2 fois par semaine ?			
Limitation de son activité à cause de l'asthme ?			
<b>Asthma control test (ACT) – évaluation du contrôle de la maladie par un score (variant de 5 à 25)</b>			
<i>Au cours des 4 dernières semaines,</i>			
Avez-vous été essoufflé(e) ?	Score=25	Score 20-24	Score $\leq 19$
Les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression, ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?			
Avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple salbutamol, terbutaline) ?			
Votre asthme vous a-t-il gêné(e) dans vos activités, au travail, à l'école/université ou chez vous ?			
Comment évalueriez-vous votre asthme ?			

## 2.1.2. Epidémiologie de l'asthme et ses facteurs de risque

### *Prévalence*

L'asthme est une pathologie fréquente qui touche plus de 350 millions de personnes dans le monde <sup>32,70</sup> et environ 30 millions de personnes en Europe. Les maladies respiratoires chroniques, dont l'asthme et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) sont les maladies les plus communes, représentent la troisième cause de décès parmi les maladies chroniques, après les maladies cardio-vasculaires et les cancers et devant le diabète. L'asthme représente la 28<sup>ème</sup> cause d'invalidité dans le monde <sup>71</sup>. En France, la prévalence de l'asthme est estimée entre 7 et 10% pour l'adulte, soit environ 4 millions de personnes <sup>4,5</sup>. Chez l'enfant, l'asthme est la maladie chronique la plus fréquente <sup>3</sup> et sa prévalence en France est évaluée entre 10 et 16% <sup>8,72,73</sup>. Un millier de décès chaque année est attribué à l'asthme <sup>7</sup>. En Europe occidentale, la prévalence de l'asthme a fortement augmenté au cours de la seconde moitié du vingtième siècle, mais depuis une décennie une stabilisation de la prévalence, voire même une diminution, a été observée dans certains pays <sup>74</sup>.

Le contrôle de l'asthme constitue un enjeu de santé publique majeur <sup>3</sup>. Il est généralement admis qu'une majorité des asthmatiques devrait pouvoir atteindre et maintenir un asthme contrôlé grâce à l'offre thérapeutique existante <sup>59,62,75,76</sup>. Néanmoins, de nombreuses études rapportent qu'une part importante des personnes souffrant d'asthme a des difficultés à atteindre un contrôle adéquat de leur maladie. Selon les études, la prévalence de l'asthme non contrôlé est estimée entre 45 et 60% des asthmatiques <sup>5,77-84</sup>. En Europe occidentale, il a été estimé que chaque année, 25% des patients asthmatiques ont recours à une visite médicale imprévue, 10% nécessitent un recours aux urgences et 7% sont hospitalisés <sup>84</sup>. Les hospitalisations pour asthme sont considérées comme étant en grande partie évitables <sup>85</sup>. Dans les comparaisons européennes, la France apparaît particulièrement concernée par ce problème <sup>10,86-88</sup>.

De même, le poids social et économique de l'asthme est très important en Europe <sup>11</sup> et en France <sup>89</sup>, et le coût moyen annuel d'un patient augmente à mesure que le niveau de contrôle de la maladie diminue <sup>90,91</sup>. Plusieurs études ont ainsi mis en évidence que l'asthme non contrôlé constituait une grande part des dépenses de santé liées à l'asthme comprenant des coûts directs et indirects <sup>4,92</sup>. Les coûts directs de l'asthme comprennent les dépenses de santé associées aux hospitalisations, aux recours aux urgences, aux visites chez le médecin, aux traitements médicamenteux, etc. Notamment, une étude a estimé que les dépenses moyennes de santé

(euros/trimestre), en France, d'un patient avec un asthme contrôlé était d'environ 90€ et de 540€ avec un asthme non contrôlé<sup>91</sup>. Les coûts indirects, sont liés notamment à l'impact de la maladie sur l'emploi (perte de productivité, absentéisme, etc.)<sup>93</sup> et représentent une grande part des coûts totaux<sup>90,92</sup>. Il a été estimé en Europe que 25% des asthmatiques ont eu au moins un à quatre jours d'absence au travail par semestre à cause de leur affection<sup>11</sup>.

### *Facteurs de risque de l'asthme et du contrôle*

L'asthme est une maladie particulièrement complexe qui résulte d'interrelations entre des facteurs génétiques, environnementaux, comportementaux et sociaux<sup>21,37</sup>. Ces différents facteurs peuvent avoir un rôle dans l'apparition de la maladie et/ou dans son évolution et son expression au cours du temps et notamment sur le contrôle. Ils sont résumés dans le Tableau 2 (page 24). Le développement et la sévérité de l'asthme peuvent aussi être affectés par une interaction entre des expositions environnementales et les prédispositions des individus à développer cette maladie<sup>94-96</sup>.

#### *Facteurs de risque individuels*

Le sexe est un facteur de risque bien connu dans l'asthme. L'asthme de l'enfance (< 12 ans) touche plus souvent les garçons que les filles. A la puberté, la tendance s'inverse et la prévalence, l'incidence, et les exacerbations de l'asthme sont plus élevées parmi les filles<sup>97</sup>. L'asthme commençant à l'âge adulte (> 16 ans) concerne plus souvent les femmes notamment dans le cas de l'asthme non-allergique. La différence de prévalence entre hommes et femmes est particulièrement marquée après 35 ans, et augmente avec l'âge<sup>98</sup>. Ces différences peuvent être liées à des déterminants biologiques (taille des poumons<sup>99</sup>, facteurs hormonaux<sup>100</sup>, etc.) et également à des différences de genre (déterminants socioculturels ou environnementaux) notamment liées à des comportements différenciés (tabagisme, pratiques alimentaires)<sup>99</sup> ou à des expositions à des facteurs de risque environnementaux différenciés<sup>101</sup> au travail<sup>102</sup> comme à domicile<sup>103</sup>.

Certains facteurs liés au style de vie ou comportementaux ont été identifiés comme pouvant avoir un rôle délétère ou protecteur dans l'asthme. Les effets du *tabac* sur l'incidence de l'asthme sont bien connus dans le cas de l'asthme de l'enfant (tabagisme passif) mais moins dans celui de l'adulte. L'effet du tabac pour les malades asthmatiques est cependant bien documenté. Notamment, le tabac actif ou passif est associé à une plus grande morbidité à court terme (crise, symptômes, contrôle) et à long terme avec un effet délétère sur le développement des poumons, la réponse aux traitements, le contrôle et les exacerbations<sup>18</sup>. Des études récentes ont permis de

montrer le rôle de l'*alimentation* dans l'asthme <sup>104</sup>. La modification des habitudes alimentaires, dans les dernières décennies au sein des pays industrialisés, caractérisée notamment par une moindre consommation de fruits et légumes et une plus grande consommation de produits transformés, a été proposée pour expliquer l'augmentation de la prévalence de l'asthme <sup>105</sup>. Il a été suggéré notamment qu'une alimentation riche en charcuteries était associée à une aggravation des symptômes d'asthme <sup>106</sup>. A contrario, une alimentation de type « régime méditerranéen » ou la consommation fréquente de fruits, légumes et poissons était associée à une plus faible prévalence de l'asthme <sup>18,107</sup>. En relation avec l'alimentation, l'obésité est maintenant un facteur de risque reconnu de l'incidence de l'asthme, notamment chez les femmes. Les mécanismes liant l'obésité et l'asthme sont complexes. Une des hypothèses proposées est que l'obésité pourrait être un épiphénomène, et la modification de facteurs environnementaux et comportementaux, durant les 40 dernières années, serait responsable de l'augmentation à la fois de l'asthme et de l'obésité <sup>108</sup>. Par exemple, il a été suggéré que les personnes en surpoids ou obèses seraient plus susceptibles aux effets inflammatoires de l'exposition à la pollution de l'air qui a particulièrement augmentée dans les dernières décennies <sup>109</sup>. Parmi les autres facteurs de risque, une carence en vitamine D a été associée à une augmentation du risque de crise d'asthme pour les enfants et les adultes asthmatiques <sup>110</sup>.

Les *facteurs psychosociaux* comme le stress <sup>111</sup>, la dépression <sup>112</sup> seraient également associés à l'asthme et à son expression. Des études ont observé des prévalences de troubles anxieux et de dépression particulièrement élevées parmi les adultes asthmatiques <sup>113</sup>.

Des études se sont intéressées spécifiquement aux facteurs de risque du contrôle de l'asthme. A ce jour, il apparaît établi que l'âge est un facteur de risque d'un moins bon contrôle. Les femmes seraient également plus à risque d'un mauvais contrôle de la maladie <sup>30,82,114-116</sup>. De même, il a été observé un moins bon contrôle parmi les fumeurs. Cette association pourrait s'expliquer en partie par une moindre efficacité des corticoïdes parmi les asthmatiques fumeurs <sup>117</sup>. La présence d'une sensibilisation allergique ou la dermatite atopique, reflets d'un phénotype d'asthme allergique, a également été associée à un risque de moins bon contrôle <sup>80</sup>. Une alimentation de type « régime méditerranéen » a été associée à un meilleur contrôle de l'asthme <sup>118</sup> mais il existe très peu d'études sur le sujet. L'obésité est également un facteur de risque d'un moins bon contrôle de la maladie <sup>69,82,114,115</sup> et le traitement de l'asthme chez les personnes obèses peut être difficile, notamment du fait d'une mauvaise réponse aux traitements classiques de l'asthme, et à une cortico-résistance dans certains cas <sup>119</sup>. Des études ont suggéré qu'une carence en vitamine D, particulièrement fréquente pour le sujet âgé, était associée à un moins bon

contrôle <sup>120</sup>. Enfin, les facteurs psychosociaux comme la dépression <sup>121</sup>, l'anxiété <sup>122</sup> ou le stress <sup>69,123</sup> ont également été évoqués en lien avec un moins bon contrôle.

### Facteurs de risque environnementaux

Parmi les expositions environnementales liées à l'asthme, les *infections virales et bactériennes* sont des facteurs de risque importants, particulièrement dans le développement de l'asthme de l'enfant <sup>124</sup>. Les *expositions à des aéro-allergènes* présents soit dans des environnements clos (via les acariens, les animaux domestiques ou les moisissures) soit en extérieur (pollens) constituent des facteurs de risque principalement dans le développement et les exacerbations de l'asthme allergique <sup>18,19</sup>.

Dans le cadre de *l'environnement domestique*, plusieurs types d'exposition ont été associés à l'asthme particulièrement pour les femmes, que ce soit en lien avec les tâches de la vie quotidienne (cuisine et ménage) ou avec la qualité de l'air intérieur (tabac passif, moisissures, etc.) <sup>125</sup>. L'exposition domestique aux produits de nettoyage est un facteur de risque de l'asthme, tant pour les adultes que pour les enfants <sup>126,127</sup>. Concernant l'asthme de l'adulte, une étude a montré que l'utilisation fréquente d'eau de javel était associée à l'incidence de l'asthme non allergique pour les femmes <sup>128</sup>. De même, l'utilisation de produits de nettoyage sous forme de sprays était associée à une augmentation des symptômes d'asthme <sup>129</sup>. Cependant, l'exposition aux produits de nettoyage est difficile à estimer et repose souvent sur la déclaration des sujets ce qui pourrait engendrer un biais de déclaration différentiel <sup>126</sup>. La possibilité d'utiliser les codes-barres pour accéder à la composition détaillée des produits et améliorer l'estimation de l'exposition domestique aux produits de nettoyage a été récemment proposée <sup>130</sup>. Un travail méthodologique a débuté pour développer et tester une application Smartphone permettant de scanner les codes-barres des produits ménagers et de recueillir des informations sur la fréquence d'utilisation de ces produits au sein d'une cohorte femmes-enfants <sup>131</sup>.

L'asthme représente la première cause de maladie professionnelle dans les pays industrialisés <sup>132</sup>. Près de 15% des cas incidents d'asthme de l'adulte seraient attribuables aux *expositions professionnelles* <sup>19,133,134</sup>. A ce jour, environ 500 agents asthmogènes ont été identifiés dans le cadre professionnel <sup>42</sup>. L'asthme (préexistant) exacerbé au travail concernerait jusqu'à 25% des asthmatiques qui travaillent <sup>132,135</sup>. Par exemple, plusieurs études ont montré que les personnes qui utilisaient fréquemment des produits de nettoyage comme les personnels hospitaliers <sup>134</sup> ou les personnels de ménage <sup>136</sup> étaient particulièrement à risque.

De nombreuses études ont également montré un lien entre la *pollution de l'air extérieur* et l'asthme. Les effets de l'exposition à court terme à la pollution atmosphérique, lors de pic de pollution par exemple, sur l'aggravation de l'asthme sont connus depuis longtemps et ont été largement documentés <sup>19</sup>. Ces effets se caractérisent notamment par une augmentation des symptômes <sup>137</sup>, un recours accru à des traitements de crise <sup>138</sup>, des visites en urgence chez le médecin et une augmentation des hospitalisations et de la mortalité <sup>139</sup>. La recherche sur les effets chroniques de l'exposition à la pollution atmosphérique dans l'asthme est plus récente que la recherche sur les effets aigus, en lien avec le développement de nouvelles méthodes pour évaluer l'exposition à long terme. Le niveau de preuve est de ce fait plus limité et les études ont été principalement menées dans des cohortes d'enfants <sup>19</sup>. Néanmoins, une étude menée dans une population d'adultes asthmatiques a suggéré le rôle néfaste d'une exposition à long terme aux particules fines (PM<sub>10</sub>) et à l'ozone (O<sub>3</sub>) sur l'augmentation des symptômes de l'asthme <sup>140</sup>. Des travaux ont également montré un effet significatif de l'exposition à long-terme dans la mortalité en lien avec une maladie respiratoire <sup>141</sup>. Le rôle de la pollution de l'air sur l'incidence de l'asthme est cependant discuté <sup>142,143</sup>.

Il existe très peu d'études épidémiologiques sur le rôle des expositions environnementales dans le contrôle de l'asthme de l'adulte, que ce soit en termes d'expositions professionnelles <sup>144</sup>, domestiques <sup>129</sup> ou en lien avec la pollution atmosphérique <sup>145</sup>. L'étude de Le Moual *et coll.*, a suggéré qu'une exposition professionnelle aux agents asthmogènes, dont les produits de nettoyage industriels, était associée à un moins bon contrôle <sup>144</sup>. A domicile, l'exposition aux produits de nettoyage sous forme de sprays était associée à un mauvais contrôle <sup>129</sup>. Concernant la pollution de l'air extérieur, l'étude de Jacquemin *et coll.*, a suggéré quant à elle des effets à long terme de la pollution de l'air sur un mauvais contrôle de l'asthme <sup>145</sup>. Dans les trois études citées, le contrôle de l'asthme était défini selon les critères de GINA de 2006. Enfin, deux études écologiques menées à Strasbourg <sup>146</sup> et au Havre <sup>147</sup> ont montré des associations positives entre une exposition aiguë à la pollution de l'air et la consommation de médicaments pour asthme.

*Tableau 2 Facteurs de risque d'asthme et du manque de contrôle à l'âge l'adulte*

	Incidence	Symptômes	Contrôle
<b>Individus</b>			
Age	++	++	++
Genre	++	++	++
Obésité	++	++	++
Tabac (actif/passif)	+	++	+
Alimentation	+/-	+	+/-
Sensibilisation allergique†	++	++	++
Carence vitamine D	+/-	+	+/-
Facteurs psychosociaux (ex. dépression, stress)	+/-	+	+
<b>Expositions professionnelles</b>			
Produits de nettoyage	++	+	+
Asthmogènes	++	+	+
<b>Environnement</b>			
<b>Environnement intérieur</b>		+/-	+/-
Aéro-allergènes†	++	+/-	+
Produits de nettoyage	+	+/-	+/-
<b>Environnement extérieur</b>			
Pollution atmosphérique (exposition aiguë)	++	++	+/-
Pollution atmosphérique (exposition chronique)	+/-	+/-	+/-

Obésité est définie comme un indice de masse corporelle  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ . † Moisissures, chats, chiens, blattes, acariens. ++ : association établie ; + : association probable ; +/- : association controversée ou trop peu d'études.

## 2.2. Disparités sociales de l'asthme et de son contrôle

Après quelques remarques introductives sur les disparités sociales de santé, cette partie présente un état des connaissances sur le lien entre le niveau socioéconomique et l'asthme d'une part, et le contrôle de l'asthme d'autre part.

### *Caractéristiques générales*

Les termes « disparités » et « inégalités » sont parfois utilisés de manière interchangeable dans la littérature mais ne sont pour autant pas synonymes. Les disparités de santé font référence à des différences d'état de santé observables entre des individus ou des groupes<sup>148,149</sup>. On parle de disparités sociales de santé lorsque cette variabilité s'exprime en fonction de l'appartenance sociale, sans référence à une valeur « morale » particulière. Le terme d'inégalités sociales de santé, introduit une dimension de justice<sup>150</sup> et renvoie à des différences d'état de santé, systématiques, entre groupes sociaux, potentiellement évitables et considérées comme injustes car elles sont souvent le produit d'une distribution inégale des risques et des ressources en lien avec la santé<sup>148,149</sup>. Toutes les disparités de santé ne sont pas des inégalités de santé. Dans la littérature anglophone, les termes « *inequality* » and « *inequity* » sont utilisés, respectivement, pour distinguer ces deux concepts<sup>151</sup>.

Le constat de disparités sociales de santé est ancien<sup>152,153</sup> et a été largement documenté et décrit dans la littérature internationale<sup>154-159</sup> et en France<sup>160-163</sup>. Des disparités sociales sont constatées dans toutes les dimensions de la santé et du soin : mortalité et morbidité, espérance de vie en bonne santé, distribution des facteurs de risque des maladies<sup>164</sup> mais également dans le cadre du dépistage des maladies<sup>165</sup> et de l'accès « primaire » et « secondaire » aux soins<sup>166</sup>. Les disparités de santé ne concernent pas uniquement les individus situés aux extrémités de l'échelle sociale mais impactent l'ensemble de la société. On parle alors de gradient social de santé<sup>167</sup>. Malgré l'amélioration de l'état de santé général des populations au cours des dernières décennies, des études longitudinales ont mis en évidence que les écarts sociaux en termes de santé tendaient généralement à s'accroître dans certaines dimensions de la santé<sup>156,159,163,168,169</sup> mais cette évolution est variable selon les pays et les écarts en terme absolu semblent décroître notamment pour la mortalité, toutes causes confondues, dans certains pays européens<sup>169</sup>. Les disparités

sociales de santé constituent une thématique importante en santé publique et leur réduction est un objectif prioritaire des politiques publiques de santé d'un point de vue international <sup>150,170</sup> et national <sup>171,172</sup>.

Les déterminants sociaux englobent l'ensemble des conditions socialement produites qui influencent la santé des populations et sont généralement appréhendés comme des causes distales de la maladie qui influencent et interagissent avec des causes proximales – des facteurs plus « proches » de la maladie dans la chaîne causale. Dahlgren et Whitehead <sup>173</sup> ont proposé une classification de ces déterminants en 4 niveaux imbriqués, du niveau micro au niveau macro : 1) les facteurs liés au « style de vie personnel » ; 2) les déterminants relatifs aux « réseaux sociaux et communautaires » ; 3) les « conditions de vie et de travail » (accès au travail, aux services et aux équipements essentiels comme l'eau, l'habitat, les services de santé, la nourriture, l'éducation mais aussi les conditions de travail) ; 4) les « conditions socioéconomiques, culturelles et environnementales » englobent les déterminants structurels macroéconomiques associés au contexte politique et socioéconomique du pays qui influencent la société dans son ensemble. La complexité et l'interrelation des différents déterminants a donné lieu au développement de théories afin d'expliquer les possibles mécanismes des faits sociaux sur la santé. Un autre modèle a été proposé par la Commission des déterminants sociaux de la santé de l'OMS <sup>174</sup>. Le modèle est fondé sur les interactions que des déterminants dits « structurels » des inégalités sociales de santé entretiennent avec des déterminants dits « intermédiaires » de l'état de santé. Les facteurs « intermédiaires » peuvent être décomposés en quatre grandes familles de déterminants : 1) les *facteurs matériels* incluent les ressources (alimentation, logement, etc.) et les risques (pollution). L'approche matérialiste accorde un rôle primordial aux conditions matérielles et à leurs conséquences sur la santé ; 2) les *facteurs psychosociaux* incluent par exemple les effets de l'exclusion sociale, des discriminations, ou le stress vécu lors d'expériences sociales. L'approche psychosociale met ainsi plus l'accent sur le « stress » psychologique associé à la perception d'un désavantage socioéconomique qui pourrait avoir un impact sur le bien-être physique et mental, soit directement, soit via des mécanismes biologiques ou immunologiques <sup>175</sup>. 3) les *facteurs comportementaux* incluent les pratiques alimentaires, la consommation tabagique, l'activité physique, le recours aux soins préventifs et curatifs. De fait, les effets indépendants de ces différents groupes de facteurs sont complexes à distinguer car ils peuvent intervenir de manière conjointe <sup>149</sup>. Enfin, 4) l'organisation du système de soins qui peut être appréhendé en termes d'accès « primaire » (contact avec le système de soins) et « secondaire » (déroulement et qualité des soins après un premier contact) <sup>176</sup>.

## *Disparités sociales et asthme*

Les maladies chroniques, comme les maladies cardiovasculaires, le diabète ou les cancers, contribuent pour une part importante aux disparités sociales de santé en Europe <sup>177</sup>. L'asthme constitue cependant un cas un peu à part dans ce tableau général car c'est une maladie qui a longtemps été considérée comme une maladie affectant plus fréquemment les personnes socialement plus avantagées <sup>178-180</sup>. Ce constat était conforté par le fait que l'asthme était également plus prévalent dans les pays industrialisés comparés aux pays en développement et que les facteurs de risque de l'asthme seraient plus associés à un style de vie occidental <sup>181</sup>. L'hypothèse hygiéniste a été avancée pour expliquer des prévalences plus élevées dans les pays industrialisés et l'effet protecteur apparent d'un bas niveau social pour l'asthme <sup>179,182</sup>. En effet, l'hypothèse hygiéniste se base sur des études qui ont montré que l'exposition à un environnement microbien diversifié dans la petite enfance, associée à des contextes plutôt désavantagés (ex. famille nombreuse, vie à la ferme, etc.) aurait un effet protecteur sur la sensibilisation allergique et l'asthme (en particulier les phénotypes d'asthme allergique). Cette hypothèse a été en partie remise en question car les sources d'expositions sont généralement plus complexes <sup>183</sup>. Par exemple, une étude a montré que le nombre de personnes vivant sous le même toit (un des facteurs associés à l'hypothèse hygiéniste) était très corrélé à l'exposition au tabagisme passif <sup>184</sup>. La publication d'études à la fin des années 90 montrant qu'un NSE bas était associé à l'asthme a également contribué à nuancer l'effet de l'hypothèse hygiéniste <sup>15,180</sup> et à porter un nouveau regard sur la maladie.

Les principales études européennes chez les adultes portant explicitement sur l'association entre le NSE et l'asthme de l'adulte sont présentées dans le tableau 3 (page 30 et suivantes). Les disparités sociales de l'asthme ont été particulièrement étudiées aux Etats-Unis et dans des populations d'enfants <sup>15,185</sup>. Comme souligné précédemment, l'asthme de l'adulte et de l'enfant sont des phénotypes différents notamment dans la dimension allergique. Même si certains facteurs de risque sont communs entre les deux phénotypes, les mécanismes de production des disparités sociales de l'asthme sont probablement différents. Par exemple, certains facteurs socialement distribués sont associés spécifiquement à l'asthme de l'enfant comme l'âge de la mère à la naissance ou l'allaitement <sup>184,186</sup>.

Le choix d'un focus géographique sur les études européennes repose sur le fait que les mécanismes potentiels des disparités sociales de la santé en général et de l'asthme en particulier peuvent s'exprimer de manière différenciée selon les populations, du fait de caractéristiques environnementales, socioéconomiques et politiques spécifiques à chaque pays <sup>187,188</sup>. La

stratification sociale ou l'accès aux soins, par exemple, présentent d'importantes différences entre les Etats-Unis et l'Europe (ex. « pays libertaires » vs « pays égalitaires ») et pourraient impliquer des mécanismes différents dans la production de disparités sociales de l'asthme <sup>189</sup>. De fait, contrairement aux pays européens, l'existence de disparités sociales en défaveur des groupes désavantagés dans l'asthme est un fait établi depuis de nombreuses années aux Etats-Unis.

Les Etats-Unis font partie des pays avec la plus forte prévalence d'asthme et cette maladie chronique affecte de manière disproportionnée les groupes sociaux désavantagés et les personnes afro-américaines <sup>190-193</sup>. En 1997, Thomas Platt-Mills notait que, dans la plupart des pays industrialisés, l'asthme était plus prévalent dans les groupes sociaux les plus avantagés, à l'exception notable des Etats-Unis <sup>178</sup>. Cependant, à la même époque, Roberto Rona, un chercheur britannique, critiquait le fait que l'asthme ne soit pas considéré comme un objet d'intérêt dans les enquêtes sur les disparités sociales de santé en Grande-Bretagne. Une autre source de différence entre les études européennes et américaines est l'utilisation fréquente dans ces dernières de l'appartenance à une minorité ethnique comme marqueur du NSE des individus <sup>148</sup>. Certains auteurs suggèrent que les disparités ethniques de l'asthme aux Etats-Unis pourraient être le reflet de conditions socioéconomiques défavorables (qui sont par ailleurs fortement corrélées à l'appartenance ethnique) mais également de variations génétiques ou d'interactions gène-environnement au sein des différents groupes ethniques <sup>191,192</sup>.

Pour résumer le tableau 3, plusieurs études rapportent qu'un NSE bas est associé à une prévalence <sup>5,194,195</sup> et des symptômes d'asthme plus élevés <sup>196</sup>. Certaines études disposant de mesures physiologiques, comme le Volume Expiratoire Maximal en 1 Seconde (VEMS) ou la Capacité Vitale Forcée (CVF), ont observé également des associations entre un NSE bas et une dégradation de la fonction ventilatoire <sup>12,197</sup>. Des études écologiques, dont les résultats doivent être interprétés avec prudence, ont permis d'observer, dans les quartiers socialement désavantagés, des prévalences d'asthme plus élevées <sup>15</sup>, des hospitalisations pour asthme plus élevées <sup>198-201</sup> ou des visites aux urgences pour asthme plus fréquentes comparées à des quartiers moins désavantagés <sup>17,202</sup>. Enfin, certaines études n'ont pas mis en évidence d'association entre le NSE et l'asthme <sup>203,204</sup>. A notre connaissance, en Europe, il n'existe qu'une seule étude combinant des données individuelles et contextuelles. Cette étude, relativement ancienne, rapporte que le NSE individuel et du quartier de résidence ont des effets indépendants sur une baisse du VEMS <sup>197</sup>. Cette étude souligne également que la prise en compte uniquement du NSE individuel pourrait être insuffisante pour comprendre le rôle du NSE dans l'étiologie de l'asthme.

Les résultats apparemment contradictoires, observés dans l'association entre NSE et asthme, pourraient être le reflet d'une évolution des expositions environnementales dans les dernières décennies <sup>180,186</sup>. Ils pourraient être également liés à des différences méthodologiques dans la définition de l'asthme ou à l'hétérogénéité phénotypique de la maladie <sup>184</sup>. Les études montrant une association positive entre le NSE et la prévalence de l'asthme pourraient être biaisées car les personnes avec un NSE haut rapporteraient plus fréquemment avoir de l'asthme et seraient aussi mieux diagnostiqués que les personnes avec un NSE bas <sup>205</sup>. Les études utilisant des indicateurs moins susceptibles de biais de déclaration ou de diagnostic, comme la sévérité de l'asthme (définie chez les asthmatiques), montrent une association entre un NSE bas et un asthme plus sévère <sup>2,186,206,207</sup>. De plus, dans une revue récente de la littérature sur le lien entre NSE et asthme, conduite en 2014, Uphoff et coll. <sup>15</sup> ont pu observer que l'asthme allergique était généralement associé à un NSE élevé alors que l'asthme non allergique était généralement associé à un NSE bas <sup>15</sup>. Il est ainsi recommandé de distinguer l'asthme et l'allergie lorsqu'on étudie l'association entre le NSE et l'asthme <sup>184</sup>. Enfin, des différences méthodologiques dans la définition du NSE pourraient expliquer en partie les résultats contradictoires.

Tableau 3 Niveau socioéconomique, asthme et phénotypes associés dans des populations d'adultes en Europe – Revue de la littérature

Auteur, année, référence	Population	Définition asthme et phénotypes associés	Définition NSE	Résultats
<b>Etude en population</b>				
Patel et coll., 2012 <sup>208</sup>	Glasgow, GB (2001-2002) n=4101, 33 à 53 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Asthme vie (diagnostic confirmé par un médecin)</li> <li>▪ Asthme apparu à l'âge adulte (diagnostic confirmé par un médecin + âge d'apparition &gt;30ans)</li> <li>▪ Bronchite (diagnostic confirmé par un médecin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ NSE dans l'enfance : CSP du père, équipements du logement (frigorifère, téléphone, télévision, voiture)</li> <li>▪ NSE à l'âge adulte : CSP, revenus, surpeuplement résidentiel, propriétaire de son logement, propriétaire de son véhicule</li> </ul>	<p>Pas d'association avec la profession du père pour les trois phénotypes (asthme vie, asthme apparu à l'âge adulte et bronchite vie).</p> <p>Profession du participant positivement associé à asthme non atopique (OR (IC95%) 1.22 (1.03;1.45)) et négativement avec asthme atopique (0.81 (0.64;1.04))</p> <p>Bronchite vie associée à des revenus faible à l'âge adulte.</p> <p>Faible niveau d'équipement du logement (&lt;3) dans l'enfance associé à bronchite (1.25 (1.00;1.56)) et asthme de l'adulte (1.48 (1.07;2.05)) mais association n'est plus significative après ajustement sur l'âge.</p>
Kanervisto et coll., 2011 <sup>14</sup>	Finlande (2000-2001) n=6525 (>30 ans)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Asthme vie (diagnostic confirmé par un médecin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niveau d'études</li> <li>▪ Revenus des ménages</li> </ul>	Revenus bas associés à une plus grande prévalence d'asthme (OR (IC95%IC) 1.4 (1.0;1.9))
Afrite et coll., 2008 <sup>5</sup>	France (2000), n=807	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Asthme vie déclaré</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Revenus du ménage par unité de consommation (UC)</li> </ul>	Prévalence de l'asthme est de 9,7 % parmi les personnes dont le revenu mensuel du ménage est inférieur à 550 €/UC contre 5,8 % lorsqu'il est supérieur ou égal à 1300 €/UC.
Ekerljung et coll., 2009	Suède (1996-2006), n=4479 (20-69 ans)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Asthme vie rapporté (diagnostic confirmé par un médecin)</li> <li>▪ Asthme actuel (12 derniers mois)</li> <li>▪ Prise d'un médicament antiasthmatisque,</li> <li>▪ Symptômes dans les 12 derniers mois (sifflements, essoufflement, crachats, etc.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CSP (5 classes)</li> </ul>	Etude longitudinale - Professions manuelles associées à prévalence d'asthme et incidence.
Ellison-Loschmann et coll., 2007 <sup>196</sup>	Europe, (1999-2001) n=9023, 20-44 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Asthme 12 derniers mois : 1 réponse positive à crise d'asthme, réveil par une crise d'essoufflement, traitement pour l'asthme (auto-questionnaire)</li> <li>▪ Atopie : tests cutanés positifs</li> <li>▪ Score de symptômes de l'asthme dans les 12 derniers mois (6 questions – 0 à 6)</li> <li>▪ Bronchite chronique 12 derniers mois (toux + expectorations)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CSP</li> <li>▪ Niveau d'études (tertiles)</li> </ul>	<p><u>Prévalence</u> : - Niveau d'études bas associé à l'asthme non atopique (OR IC95% : 1.55 (1.18;2.14)) et bronchite chronique (1.66 (1.10;2.50)).</p> <p>- Professions manuelles associées à bronchite chronique (1.66 (0.96-2.87)).</p> <p><u>Incidence</u> :</p> <p>- Niveau d'études bas associé à asthme non atopique (RR IC95% : 1.50 (1.00;2.25)) et bronchite chronique (2.49 (1.21;5.13) et score d'asthme (RR IC95% 1.31 (1.10;1.56).</p> <p>- Professions manuelles associées à bronchite chronique (1.40 (1.09-1.80)).</p>

Tableau 3 (suite) Niveau socioéconomique, asthme et phénotypes associés dans des populations d'adultes en Europe – Revue de la littérature

Auteur, année, référence	Population	Définition asthme et phénotypes associés	Définition NSE	Résultats
<b>Etude en population (suite)</b>				
Hedlund et coll., 2006 <sup>209</sup>	Suède (1985-1996) n=4754, 36-67 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnostic confirmé par un médecin</li> <li>▪ Prise d'un traitement pour l'asthme</li> <li>▪ Sifflements et crises d'asthme (vie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Professions (avec prise en compte du niveau d'études) (7 classes)</li> </ul>	NSE bas associé à l'incidence de l'asthme et à la prévalence des symptômes.
Bråbäck et coll., 2005 <sup>210</sup>	Suède N= 1247038 hommes, 17-20ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Asthme vie sans rhinite allergique, asthme avec rhinite allergique, rhinite allergique</li> <li>▪ Diagnostic confirmé par un médecin (examen de circonscription pour le service militaire)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CSP du chef de famille (2 classes)</li> </ul>	NSE bas du chef de famille associé à risque accru d'asthme non allergique (OR (IC95%) entre 1.05 (0.99;1.11) et 1.20 (1.14;1.26) selon les groupes d'âge. NSE bas associé négativement à l'asthme allergique parmi les sujets les plus âgés (0.72 (0.53;0.82) et 0.92 (0.86;0.99)).
Wheeler et Ben Shlomo, 2005 <sup>211</sup>	Angleterre (1995-1997), n=39251, 16-79 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ VEMS</li> <li>▪ Asthme vie déclaré</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CSP (3 classes)</li> </ul>	Professions manuelles associés à une baisse du VEMS
Basagaña et coll., 2004 <sup>20</sup>	Europe (1991-1992) n=10971, 20-44 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Asthme 12 derniers mois (réponse positive à crise d'asthme, réveil par une crise d'essoufflement, traitement pour l'asthme (questionnaire face à face))</li> <li>▪ Atopie : tests cutanés positifs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CSP (5 classes)</li> <li>▪ Niveau d'études (3 classes)</li> </ul>	Niveau d'études bas associé à asthme non atopique (OR (IC95%)=1.65 (1.21;2.26)). Professions manuelles associées à asthme atopique et non atopique (1.45 (1.09;1.94) et 1.45 (1.07;1.97) respectivement).
Eagan et coll., 2004 <sup>212</sup>	Norvège (1996-1997) n=2819, 15-70 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Incidence de l'asthme</li> <li>▪ Symptômes d'asthme (toux, crachats, dyspnée, gêne respiratoire, sifflements) - Rhume des foins (indicateur de l'atopie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niveau d'études (3 classes)</li> </ul>	Niveau d'études bas associé à toux, dyspnée, sifflements. Niveau d'études bas associé à l'incidence de l'asthme (OR (IC95%)=2.1 (1.01;2.2)).
Pallasaho et coll., 2004 <sup>213</sup>	Finlande, Suède et Estonie (1996) n=44483, 20-64 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sifflements dans la poitrine (12 derniers mois et vie), toux et crachats (vie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CSP (7 classes)</li> </ul>	Professions manuelles associées à des symptômes respiratoires plus fréquents (OR (IC95%)=1.91 (1.62;2.24)).
Prescott et coll., 2003 <sup>13</sup>	Danemark (1964-1992) n=24211, ≥ 20 ans,	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Décès lié à une maladie respiratoire et BPCO (à partir de la classification internationale des maladies), données de registre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CSP (8 classes)</li> <li>▪ Niveau d'études (3 classes)</li> <li>▪ Revenus du ménage (continu)</li> <li>▪ Logement (chauffage central, personnes/pièce)</li> </ul>	Risque de décès pour une maladie respiratoire baisse avec l'augmentation du niveau d'études (RR (IC95%)=0.26 (0.11;0.58)). Pour les hommes, risque de décès associé à la profession, aux revenus du ménage et aux caractéristiques du logement. Associations non significatives pour les femmes.
Huovinen et coll., 2003 <sup>204</sup>	Finlande (1975-1986) n=10597, 25-52ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnostic confirmé par un médecin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niveau d'études (2 classes)</li> </ul>	Niveau d'études pas associé à l'incidence de l'asthme.
Montnémary et coll., 2001 <sup>203</sup>	Suède (1992) n=12079, 20-59 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Asthme</li> <li>▪ Bronchite chronique et emphysème</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CSP (2 et 6 et classes)</li> </ul>	CSP pas associées à la prévalence de l'asthme. CSP bas associée à la bronchite chronique/emphysème (OR (IC95%)= 1.35 (1.06;1.72)).

OR=odd ratio, RR : risque relatif, IC95% =intervalle de confiance à 95% BPCO=broncho-pneumopathie chronique obstructive, VEMS=volume expiratoire maximal en 1 seconde, CSP= Catégories socioprofessionnelles, UC= unité de consommation.

Tableau 3 (fin) Niveau socioéconomique, asthme et phénotypes associés dans des populations d'adultes en Europe – Revue de la littérature

Auteur, année, référence	Population	Définition asthme et phénotypes associés	Définition NSE	Résultats
<b>Etude en population (suite)</b>				
Prescott et coll., 1999 <sup>12</sup>	Danemark (1993) n=14223, 20-90 ans	▪ Données cliniques (VEMS (en % du prédit), CVF, VEMS/CVF)	Niveau d'études (3 classes) Revenus mensuels du ménage (3 classes)	Niveau d'études et revenus (séparément ou combinés) associés positivement au VEMS, CVF et VEMS/CVF.
Eachus et coll., 1996 <sup>194</sup>	Royaume-Uni (1994-1995) n= 28080, >35ans	▪ Diagnostic d'asthme confirmé par un médecin (stratification femmes/hommes)	Indice de Townsend 1991 ( <i>Enumeration district</i> ) <i>proxy du NSE individuel</i>	Augmentation significative de la prévalence d'asthme avec le niveau de désavantage, uniquement pour les femmes (RII = 1.81 (1.42;2.31)).
Payne et coll., 1993 <sup>195</sup>	Pays-Bas, 1991 n=3877,	▪ Asthme 12 derniers mois rapporté (réponse positive à sifflements et/ou crise d'essoufflement nocturne)	- Taux de chômage - Indice de Jarman ( <i>Electoral ward</i> ) <i>proxy du NSE individuel</i>	Corrélation positive entre asthme et taux de chômage ( $r=0.65$ , $p<0.01$ ) et Indice de Jarman ( $r=0.67$ , $p<0.01$ ).
<b>Etudes écologiques</b>				
Sabel et coll., 2013 <sup>202</sup>	Métropole de Strasbourg, France	▪ Prévalence des appels aux services des urgences pour asthme auprès du SAMU et SOS médecins (2000-2008)	Indice de désavantage (NDIndex), 5 classes (« zones synthétiques », maille 250x250m)	Corrélation positive entre NDindex et appels aux services des urgences pour asthme ( $r= 0.53$ , $p < 0.001$ , $R^2=26\%$ )
Roberts et coll., 2012 <sup>198</sup>	Pays de Galles, GB 1999-2007	▪ Admission à l'hôpital pour asthme et « état de mal asthmatique » (CIM-10 : J45 et J46) ▪ Sévérité : admission $\geq 3$ jours ou décès (toutes causes) dans les 30 jours suivant admission	<i>Welsh Index of Multiple Deprivation</i> 2005 (LSOA) en quintiles	Corrélation positive entre Welsh IMD et hospitalisations pour asthme sévère
Laurent et coll., 2008 <sup>17</sup>	Métropole de Strasbourg, France	▪ Prévalence des appels aux services des urgences pour asthme auprès du SAMU et SOS médecins (2000-2005)	Indice de désavantage de Havard (IRIS)	Corrélation positive entre désavantage du quartier de résidence et appels aux services des urgences pour asthme
Jordan et coll., 2006 <sup>214</sup>	Midlands, GB	▪ Taux de mortalité pour infection respiratoire (1983-1999) CIM-9 infection respiratoire aigüe (460–466), pneumonie (480–486, 770) et influenza (487)	Indice de Townsend ( <i>enumeration district</i> )	Association positive entre désavantage social et mortalité liée à une infection respiratoire (différence entre hommes et femmes)
Hawker et coll., 2003 <sup>199</sup>	Midlands, GB	▪ Admission à l'hôpital en lien avec maladies du système respiratoire (CIM-9 460-519) entre 1990-1995	Indice de Townsend ( <i>enumeration district</i> )	Association positive entre désavantage social et admissions à l'hôpital pour maladie respiratoire
Watson et coll., 1996 <sup>200</sup>	Midlands, GB	▪ Admission à l'hôpital pour asthme, (1991-1992)	Indice de Townsend ( <i>District of residence</i> )	Désavantage associé à l'admission à l'hôpital pour asthme (corrélation)
Walters et coll., 1995 <sup>201</sup>	Midlands, GB	▪ Admission à l'hôpital pour asthme et infections respiratoires aigües (CIM-9), 1993-1994	Indice de Townsend ( <i>Electoral ward</i> )	Désavantage associé à l'admission à l'hôpital pour asthme et infections respiratoires aigües
<b>Etudes multiniveaux</b>				
Smith et coll., 1998 <sup>197</sup>	Ecosse, GB (1972-1976) n=14952, 45-64 ans	▪ VEMS	NSE individuel : CSP (2 classes) NSE contextuel : Indice de Carstairs (7 classes)	Participants avec professions manuelles et habitants dans quartiers désavantagés ont un VEMS% prédit plus bas que les participants avec professions non manuelles résidant dans des quartiers favorisés ( $<0.0001$ )

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde, CVF : Capacité Vitale Forcée, CIM : Classification Internationale des Maladies, IRIS : Îlots Regroupés pour l'Information Statistique, LSOA=Lower Super Output Areas (population moyenne = 1560 habitants), RII : Relative Index of Inequality

L'existence de disparités sociales dans la prévalence de l'asthme non allergique de l'adulte semble aujourd'hui faire consensus <sup>15</sup>, mais les phénomènes sous-jacents sont mal connus et relativement peu étudiés <sup>18</sup>. La majorité des études s'intéressant au lien entre NSE et asthme a été menée dans des populations d'enfants et d'adolescents (<16 ans) <sup>15</sup>.

De nombreux facteurs de risque connus ou suggérés de l'asthme sont en général socialement distribués. C'est le cas de l'exposition tabagique (active ou passive), des comportements alimentaires <sup>215</sup>, de l'obésité (particulièrement pour les femmes) <sup>216-218</sup>, des expositions professionnelles <sup>164</sup> ou des facteurs psychosociaux comme le stress <sup>175,219-221</sup>. Grâce à la disponibilité d'informations détaillées sur les principaux facteurs de risque de l'asthme dans l'étude ECRHS, Basagaña et coll. ont étudié l'association entre le NSE et la prévalence de l'asthme de jeunes adultes dans plusieurs pays européens <sup>20</sup>. Après prise en compte d'un ensemble de facteurs de risque « individuels » (âge, sexe, indice de masse corporelle, asthme parental, infections respiratoires dans l'enfance, sensibilité allergique, rhinite, tabagisme et exposition professionnelle à des agents irritants), l'association entre le NSE et la prévalence de l'asthme persistait, suggérant notamment l'implication de facteurs de risque environnemental comme la pollution atmosphérique <sup>2,19,22,23</sup>.

La contribution des risques environnementaux aux disparités sociales de l'asthme pourrait s'exercer selon deux mécanismes différents : une exposition différenciée et/ou une susceptibilité différenciée ; ces deux mécanismes pouvant également agir de manière indépendante ou synergique <sup>27,109,222,223</sup>. Le mécanisme de l'*exposition différenciée* pose l'hypothèse que les individus socialement désavantagés seraient plus exposés aux nuisances environnementales comme la pollution de l'air. La *susceptibilité différenciée* pose l'hypothèse que les individus socialement désavantagés pourraient être plus sensibles/vulnérables aux effets sanitaires de la pollution du fait d'un état de santé potentiellement moins bon car ils seraient par ailleurs plus exposés à d'autres facteurs de risque de l'asthme comme le tabagisme, une alimentation pauvre en fruits et légumes et riches en produits transformés, des expositions professionnelles, etc. <sup>109,164,222</sup> Le NSE interviendrait comme un effet modificateur avec un effet accru de la pollution sur l'asthme pour les personnes avec un NSE bas <sup>109,224</sup>.

L'hypothèse d'une *exposition différenciée* aux nuisances environnementales selon les groupes sociaux, a été particulièrement étudié aux Etats-Unis en lien avec le mouvement de justice environnementale au début des années 1980 sous la pression d'associations de défense des droits civiques <sup>24,25</sup>. Plusieurs travaux nord-américains ont ainsi mis en évidence l'existence de disparités environnementales et notamment que les groupes sociaux désavantagés et les minorités

ethniques vivaient dans des quartiers particulièrement exposés à la pollution atmosphérique <sup>26</sup> du fait d'une plus grande proximité aux sources de pollution (trafic routier, industries, etc.). Les conclusions de ces études américaines ne peuvent cependant pas être directement appliquées au contexte européen car il existe entre ces deux ensembles géographiques d'importantes différences socio-spatiales particulièrement dans les zones urbaines <sup>225-227</sup>.

En Europe, la recherche sur les disparités environnementales est relativement récente comparée aux Etats-Unis. Les études les plus anciennes sont principalement britanniques <sup>228-230</sup>. Plus récemment, des études ont été menées dans d'autres pays européens comme l'Italie, l'Espagne, la France, etc. et ont rapporté des résultats contradictoires sur le lien en NSE et pollution de l'air <sup>26,27,231</sup> (Tableau 4, page 36 et suivante) avec des études montrant une association entre un NSE bas et une plus grande exposition à la pollution de l'air, d'autres études qui tendaient à montrer l'inverse et enfin des études qui ne montraient pas d'association significative. Les disparités environnementales dépendent en partie des contextes urbains et régionaux et des modalités différentes d'organisation de l'espace urbain <sup>232,233</sup>. Ainsi, il est important de prendre en compte les contextes urbains et régionaux dans la mesure des disparités socio-environnementales. Cependant, la comparaison entre ces différentes études pose question car les méthodologies employées sont variées, tant au niveau de l'évaluation de l'exposition à la pollution que des méthodes d'évaluation du NSE <sup>25</sup>.

Dans la majorité des études, des polluants marqueurs de trafic routier, comme les particules fines (PM, *Particulate Matter*) ou le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>), ont été utilisés mais les méthodes d'estimation de l'exposition sont hétérogènes. Certaines études ont utilisé des modèles de dispersion, d'autres ont utilisé des méthodes plus sophistiquées comme les méthodes de *Land Use Regression* (LUR) qui consistent à extrapoler, à partir de mesures, l'exposition à des points non mesurés en utilisant des méthodes de statistique spatiale et en utilisant des prédicteurs de l'exposition comme la densité de population, l'utilisation du sol, l'intensité et la proximité au trafic, etc. <sup>234</sup>. Les résolutions spatiales des estimations utilisées sont également hétérogènes allant de l'exposition individuelle (mesurée ou estimée) à des mailles géographiques de plusieurs km<sup>2</sup>. Certains polluants liés au trafic, comme le NO<sub>2</sub>, ont une variabilité spatiale importante à partir de la source d'émission <sup>235</sup>. Il y a donc un risque de biais de classement dans les études utilisant le NO<sub>2</sub> comme marqueur de trafic avec des modèles ayant une résolution spatiale large. Des études ont également utilisé des données indirectes comme la proximité au trafic <sup>236-238</sup> ou des données subjectives comme la pollution perçue <sup>239</sup>.

Les études utilisent en majorité des données écologiques et mettent en relation des cartes de pollution avec des données de population agrégées à des échelles spatiales plus ou moins grandes. Ce type d'étude est souvent pointé du doigt notamment en raison de limites méthodologiques relatives au biais écologique ou au *Modifiable Area Unit Problem* (MAUP). Le biais écologique est un biais propre aux études réalisées à partir de données agrégées. Il peut entraîner une erreur d'estimation du degré d'association, entre l'exposition et l'effet, du fait de la nature agrégée des données. Le concept du MAUP a été proposé par Openshaw & Taylor en 1979 pour désigner l'influence du découpage spatial (effets d'échelle et effets de zonage) sur les résultats de traitements statistiques ou de modélisations<sup>240</sup>. Une étude suédoise a mis en évidence ce phénomène en comparant l'association entre le NSE et la pollution de l'air à différentes échelles spatiales (régionale, locale) et a montré que les résultats variaient selon l'échelle spatiale prise en compte<sup>241</sup>. Les auteurs recommandent notamment d'étudier les associations ville par ville et non au niveau régional.

Pour des raisons de coûts notamment, les études utilisant des estimations individuelles d'exposition à la pollution sont peu nombreuses et souvent menées dans des populations avec relativement peu de sujets. Une étude en Espagne auprès de 500 femmes enceintes a montré que le lien entre NSE (évalué par le niveau d'études et le métier) était faible voire inexistant pour le NO<sub>2</sub> et le benzène. Deux études menées en Finlande dans une population d'adultes (< 200 sujets) avec des expositions de 48h suggèrent également que le lien entre NSE et pollution de l'air est faible<sup>242,243</sup>. Enfin, en Europe, il existe à notre connaissance, seulement 4 études portant sur la pollution de l'air prenant en compte simultanément des données socioéconomiques à un niveau individuel et agrégé par des analyses multiniveaux<sup>23,236,244,245</sup>.

Tableau 4 Etudes européennes sur l'association entre NSE et exposition à la pollution de l'air (à partir de Deguen & Zmirou-Navier<sup>27</sup>)

Nom, année, référence	Population d'étude	Echelle spatiale	Polluant (résolution spatiale)	Indicateur socioéconomique	Résultats principaux
<b>Données écologiques</b>					
Bulten, 2016 <sup>246</sup>	Rotterdam, Pays-Bas	4-digit zip code level	NO <sub>2</sub> , PM <sub>10</sub> , PM <sub>2.5</sub> (4-digit zip code level)	Revenu annuel moyen	Association en U : les catégories sociales intermédiaires sont les moins exposés pour les 4 polluants
Padilla et coll., 2016 <sup>238</sup>	Nice, France	Unité de recensement (2000 hab.)	Proximité au trafic	Indice de désavantage (13 variables)	Association positive entre proximité au trafic et désavantage résidentiel
Fecht et coll., 2015 <sup>247</sup>	Angleterre et Pays-Bas	Unité de recensement (LSOA, <i>Burrt</i> , 1500 hab.)	PM <sub>10</sub> , NO <sub>2</sub> (100x100m)	Revenu	↓ (Angleterre)
Padilla et coll., 2014 <sup>232</sup>	Paris, Lille, Marseille et Lyon, France	Unité de recensement (2000 hab.)	NO <sub>2</sub> (unité de recensement)	Indice composite de désavantage social	↑ (Paris), ↓ (Lille, Marseille), ↓ (Lyon)
Fernandez-Somoano et coll., 2013 <sup>248</sup>	Région des Asturies, Espagne	Unité de recensement (1500 hab.)	NO <sub>2</sub> (50x50m)	CSP, niveau d'études	↑ (zone urbaine) ↓ (zone rurale)
Richardson et coll., 2013 <sup>249</sup>	21 pays européens	NUTS 2 (0.8-3 millions d'hab.)	PM <sub>10</sub> (10x10km)	Revenu médian par ménage	0
Pearce et coll., 2010 <sup>250</sup>	Angleterre, national	<i>Wards</i> (6000 hab.)	Indice de désavantage environnemental (NO <sub>2</sub> , PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> ) ( <i>wards</i> )	Revenu	↓
Havard et coll., 2009 <sup>251</sup>	Strasbourg, France	Unité de recensement (2000 hab.)	NO <sub>2</sub> (unité de recensement)	Indice de désavantage (19 variables socioéconomiques et démographiques)	↑
Briggs et coll., 2008 <sup>240</sup>	Angleterre, national	3 niveaux géographiques : <i>Super Output Areas</i> (SOA (1500 hab.), <i>Wards</i> (6000 hab.); districts (139000 hab.)	NO <sub>2</sub> , PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub>		↓ (NO <sub>2</sub> , PM <sub>10</sub> et SO <sub>2</sub> ), ↑ (O <sub>3</sub> )
Namdeo et coll., 2008 <sup>252</sup>		<i>Census Output Area</i> (100 hab.)	NO <sub>2</sub> (200x200 m)	Indice de désavantage	↓

Tableau 4 (fin) Etudes européennes sur l'association entre NSE et exposition à la pollution de l'air (à partir de Deguen & Zmirou-Navier<sup>27</sup>)

Nom, année, référence	Population d'étude	Echelle spatiale (population moyenne/unité)	Polluant	Indicateur socioéconomique	Résultats principaux
<b>Données écologiques</b>					
Declercq & Prouvost, 2007 <sup>253</sup>	Métropole de Lille, France	IRIS (2000 hab.)	NO <sub>2</sub> (1x1km)	Indice de Townsend	↓
Forastiere et coll., 2007 <sup>254</sup>	Rome, Italie	Unité de recensement (480 hab.)	PM, CO, NO <sub>x</sub> , Benzène Unité de recensement	Revenu médian Indice socioéconomique composite	↑
Kruize et coll., 2007 <sup>255</sup>	Pays Bas, National	Code postal (environ 6 ménages)	NO <sub>2</sub> (25x25m)	Revenu	0
Mitchell, 2005 <sup>230</sup>	Leeds, Angleterre	<i>Census block</i>	NO <sub>2</sub> (200x200m)	Indice de Townsend	↓
Mitchell & Dorling, 2003 <sup>229</sup>	Leeds, Angleterre	Wards (6000 hab.)	NO <sub>x</sub> , NO <sub>2</sub>	Indice de Townsend	↓
Brainard et coll., 2002 <sup>228</sup>	Birmingham, England	Enumeration district (500 hab.)	NO <sub>2</sub> , CO	Indice de pauvreté	↓
<b>Données individuelles</b>					
Fernandez-Somoano et coll., 2014 <sup>256</sup>	Asturies, Espagne, n=430		NO <sub>2</sub> Benzène	Niveau d'études, CSP	0 Niveau d'études ↑ CSP
Vrijheid et coll., 2012 <sup>257</sup>	Asturies, Espagne, n=2081			Niveau d'études, CSP, Pays d'origine	0
Schikowski et coll., 2008 <sup>237</sup>	Rhur, Allemagne, n=1251 femmes		PM <sub>10</sub> , NO <sub>2</sub> et Proximité au trafic	Niveau d'études	↓ Proximité au trafic
Stroh et coll., 2005 <sup>241</sup>	Scania, Suède		NO <sub>2</sub> (250x250m)		
Rotko et coll., 2001 <sup>258</sup>	Helsinki, Finlande n=176		NO <sub>2</sub> (Echantillon passif, 48 heures)	Niveau d'études, CSP, statut d'emploi	0
Rotko et coll., 2000 <sup>242</sup>	Helsinki, Finlande n=201		PM <sub>2,5</sub> (Echantillon passif, 48 heures)	Niveau d'études, CSP, statut d'emploi	↓
<b>Etudes multiniveaux</b>					
Goodman et coll., 2011 <sup>245</sup>	Londres, Angleterre	SOA (1500 hab.), code postal (14 ménages)	NO <sub>2</sub>	Indice de désavantage multiple	0
Cesaroni et coll., 2010 <sup>236</sup>	Rome, Italie 1898898 individus	Données de registre Unité de recensement (500 hab.)	Proximité au trafic (buffer)	NSE contextuel : indice composite NSE individuel : Niveau d'études, CSP, statut d'emploi	↑ ↓
Naess et coll., 2007 <sup>23</sup>	Oslo, Norvège 50-74 ans	Données de registre Unité de recensement	PM <sub>2,5</sub>	Indice de désavantage (individuel/unité de recensement)	↓
Chaix et coll., 2007 <sup>244</sup>	Malmö, Suède (Enfants)	Données de registre Unité de recensement (1500 hab.)	NO <sub>2</sub>	Revenu moyen de l'adresse de résidence et du quartier de résidence	↓

↑ SES + : Pollution + ; ↓ SES+ : Pollution - ; ↑ Classe moyenne + exposée ; 0 : pas d'association ou différente selon l'indicateur

CO : monoxyde de carbone ; NO<sub>2</sub> : dioxyde d'azote ; PM : particules fines ; O<sub>3</sub> : ozone ; SO<sub>2</sub> : dioxyde de soufre

CSP :catégories socioprofessionnelles ; SOA=*Super Output Area*

## *Disparités sociales et contrôle de l'asthme*

Il existe relativement peu d'études portant spécifiquement sur l'association entre NSE et le contrôle de l'asthme dans des populations d'asthmatiques adultes (Tableau 5, page 40 et suivante). La majorité des études recensées rapporte qu'un NSE bas était associé à un moins bon contrôle ou à l'utilisation plus fréquente d'un traitement de crise <sup>34</sup> qui est considérée comme un marqueur d'un mauvais contrôle <sup>259</sup>. Certaines études ont mis en évidence un gradient social pour le contrôle de l'asthme. Une étude sur le rôle des expositions professionnelles aux produits de nettoyage dans l'asthme suggère que les personnes exposées aux produits de nettoyage ont un traitement non optimal pour l'asthme <sup>260</sup>. Cette association pourrait être le reflet du niveau social. Enfin, certaines études n'ont pas pu mettre en évidence d'association entre NSE et contrôle de l'asthme. Notamment, Kondla et coll. ont étudié les facteurs associés au contrôle de l'asthme dans une population d'asthmatiques adultes traités aux CI et n'ont pas observé d'associations entre trois indicateurs du NSE (niveau d'études, revenu annuel et statut d'emploi) et le contrôle de l'asthme <sup>261</sup>.

Plus largement, des études se sont intéressées à l'association entre le NSE et l'activité de la maladie comme la fréquence des symptômes respiratoires qui constitue une composante du contrôle de l'asthme tel que défini dans les recommandations internationales. Une différence néanmoins est que ces études portent sur une période d'évaluation plus longue (12 mois, généralement) que le contrôle de l'asthme qui reflète l'activité de la maladie sur quelques semaines. Les résultats de ces études vont dans le sens d'une association entre un NSE bas et des symptômes (rapportés) plus fréquents <sup>185,196,213</sup>. Par exemple, Ekerljung et coll. ont montré des associations significatives entre le fait d'exercer un emploi « manuel » et des symptômes respiratoires, rapportés dans les 12 derniers mois, plus fréquents (crise d'essoufflement, sifflements, toux chronique, crachats, dyspnée) <sup>185</sup>. De même, Ellison-Loschmann et coll. ont observé dans l'étude ECRHS, que les participants asthmatiques exerçant des métiers peu ou pas qualifiés ou avec un niveau d'études bas avaient un score de symptômes d'asthme supérieur aux participants avec des métiers plus qualifiés ou avec un haut niveau d'études <sup>196</sup>.

De nombreux facteurs, tant individuels que collectifs <sup>262</sup>, entrent en jeu dans le contrôle de l'asthme <sup>30</sup>. Au niveau individuel, la gestion de l'asthme suppose l'évitement des facteurs déclencheurs et potentiellement une modification des comportements à risque comme, par exemple, l'arrêt du tabac <sup>263</sup>, la pratique d'une activité physique <sup>264</sup> ou l'adoption d'une alimentation équilibrée <sup>48</sup>, etc. L'évitement des facteurs déclencheurs (changer de métier en raison d'expositions professionnelles, déménager pour des raisons d'expositions environnementales ou domestiques, etc.) ou les changements liés au style de vie sont

généralement socialement distribués<sup>265,266</sup>. Par exemple, les fumeurs dans les catégories sociales les plus désavantagées sont moins susceptibles de réussir à arrêter de fumer que les fumeurs de catégories sociales plus élevées<sup>267</sup>. D'autres facteurs individuels, associés au contrôle de l'asthme, comme la verbalisation des symptômes par le patient, qui dépend de sa perception et qui va conditionner la rapidité et la cohérence de la prise en charge thérapeutique<sup>44,75,268</sup>, peuvent varier selon les catégories sociales. Notamment les personnes avec un NSE bas ont tendance à sous-percevoir leurs symptômes<sup>269</sup>.

Les disparités sociales du contrôle de l'asthme pourraient également résulter de rapports différenciés à la santé et aux soins<sup>270</sup> notamment dans le recours au traitement. Alors que les CI, comme traitement de fond, jouent un rôle central dans le contrôle de l'asthme<sup>55 77</sup>, l'adhérence à ces médicaments par les malades asthmatiques est souvent insuffisante. Un traitement insuffisant de l'inflammation via la corticothérapie notamment est un problème majeur à long terme car il est associé à un moins bon contrôle, une augmentation des exacerbations, une détérioration de la fonction ventilatoire et de la qualité de vie. Des études ont montré que plus de la moitié des patients qui ont fréquemment recours aux bronchodilatateurs, marqueur d'un mauvais contrôle<sup>259</sup>, sont également ceux qui ne prennent pas de CI ou qui ne respectent pas la posologie (prise irrégulière)<sup>271-273</sup>. Quelques études se sont intéressées aux disparités sociales dans le recours au traitement de l'asthme (cf. Tableau 5). Une étude danoise a montré une association positive entre un haut niveau de revenu et un haut niveau d'études avec l'utilisation d'un traitement de fond<sup>274</sup> mais c'est l'inverse qui a été constaté dans une étude française<sup>81</sup>. D'autres études indiquent qu'un faible niveau de revenus est associé à une moindre adhérence aux CI mais les différences apparaissaient moins marquées avec le niveau d'études<sup>275</sup>. Une étude suédoise a observé que les plus gros consommateurs de bronchodilatateurs étaient les asthmatiques avec un bas niveau de revenus ou un niveau d'études bas<sup>276</sup>. De même, l'utilisation correcte d'un inhalateur est une condition d'un traitement effectif. Une étude a montré qu'un bas niveau d'études était associé à des erreurs plus fréquentes d'utilisation d'un inhalateur. Ces erreurs peuvent avoir comme conséquence de limiter l'arrivée du médicament jusqu'aux poumons<sup>277</sup>.

Tableau 5 Niveau socioéconomique, contrôle de l'asthme et recours au traitement (population d'asthmatiques adultes)

Référence	Population d'étude	Contrôle	Traitement	Définition NSE	Résultats	Gradient
<b>Etudes en population (évaluation du contrôle par questionnaire)</b>						
Kondla et coll., 2016 <sup>261</sup>	Allemagne, 2010-2013 n=382, Adultes asthmatiques utilisateurs de CI	▪ ACT		▪ Niveau d'études (2 classes) ▪ Revenu annuel (4 classes) ▪ Statut d'emploi (2 classes)	Pas d'association entre les 3 indicateurs du NSE et un moins bon contrôle chez les utilisateurs de CI	NA
Kämpe et coll., 2014 <sup>278</sup>	Suède, 2005 n=1187, 18-75 ans	▪ GINA 2006		▪ Niveau d'études (4 classes)	Niveau d'études bas (<9 ans d'études) associé à un moins bon contrôle.	non
González Barcala et coll., 2010 <sup>123</sup>	Espagne, 2007-2009 n=2159, ≥18 ans,	▪ ACQ		▪ Niveau d'études (2 classes)	Association entre niveau d'études bas et asthme non contrôlé à la limite du seuil de significativité (OR (IC95%)=1.18 (0.94-1.46)). Significative avant ajustement (1.61 (1.35-1.93))	NA
Afrite et coll., 2008 <sup>5</sup>	France, 2006 n=807, ≥16 ans	▪ GINA 2006		▪ Revenus du ménage (4 classes) ▪ Niveau d'études (4 classes) ▪ Profession du chef de ménage (6 classes) ▪ Type du ménage (5 classes)	Diplôme < Bac, Employé/Ouvrier, Famille monoparentale, faibles revenus associés à un plus grand risque d'avoir un asthme insuffisamment contrôlé	oui (Niveau d'études et profession)
De Vries et coll., 2005 <sup>279</sup>	Pays Bas n=399, 16-60 ans	▪ ACQ		▪ NSE combiné : moyenne niveau d'études et catégorie d'emploi (3 classes)	Bas NSE associé avec un plus fort score ACQ (moins bon contrôle)	oui
Soriano et coll., 2003 <sup>30</sup>	Europe, 1999 n=2050, ≥16 ans	▪ GINA 1995		▪ Age de fin d'études (continu)	Niveau d'études associé positivement à un meilleur contrôle	
<b>Etudes en population (Traitement)</b>						
Arnlind et coll., 2013 <sup>276</sup>	Suède, 2010 25-44 ans n=124 615		▪ ≥ 1 rbst d'ATC R03 au cours de l'année 2010 (oui/non)	▪ Niveau d'études (4 classes) ▪ Revenu (3 classes)	Utilisation forte de SABA associée négativement au niveau d'études (Niveau d'études bas OR (IC95%)=1.65 (0.47;0.66) et aux revenus (niveau de revenus bas 1.35 (1.21;1.50)).	oui
Davidson et coll., 2011 <sup>274</sup>	Danemark, 1997-2005 n=97 665, 18-44 ans		▪ ≥ 2 rbst de SABA et/ou LABA dans 12 derniers mois et ≥ 1 rbst dans les 6 derniers mois (oui/non)	▪ Niveau d'études (3 classes) ▪ Revenu du ménage (3 classes)	Haut niveau d'études et hauts revenus associés à une utilisation plus fréquente de CI (OR (IC95%)=1.46 (1.40;1.51) et 1.10 (1.06;1.14)), respectivement)	oui

NA=Non Applicable ; ACT=Asthma Control Test ; ACQ=Asthma Control Questionnaire ; GINA=Global initiative for Asthma ; ATC R03= classe thérapeutique « médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes » ; CI=Corticoïdes Inhalés ; SABA= bronchodilatateurs inhalés d'action rapide ; rbst=remboursement

Tableau 5 (fin) Niveau socioéconomique, contrôle de l'asthme et recours au traitement (population d'asthmatiques adultes)

Référence	Population	Contrôle	Traitement	Définition NSE	Résultats	Gradient
<b>Etudes écologiques (Traitement)</b>						
Bocquier et coll., 2015 <sup>280</sup>	Région PACA, France, (2010) n=1371816, 18-44 ans	NA	▪ Remboursements ATC R03 (3 classes)	▪ NSE individuel : bénéficiaire de la CMUC (2 classes ; oui/non) ▪ NSE contextuel : Indice de désavantage social (ESP) (5 classes)	Les trois indicateurs de remboursement significativement plus élevés (p <0.001) parmi les bénéficiaires de la CMUC. Pas d'association avec le NSE contextuel.	NA
Laurent et coll., 2009 <sup>146</sup>	Métropole de Strasbourg, France, 2004, 0-39 ans	NA	▪ SABA (continu)	▪ Indice de désavantage Havard (IRIS) (5 classes)	Association entre exposition à la pollution urbaine et vente SABA n'est pas influencée par le désavantage social	NA

NA=Non Applicable ; ACT=Asthma Control Test ; ACQ= Asthma Control Questionnaire ; ATC R03= classe thérapeutique « médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes »  
PACA= région Provence-Alpes-Côte d'Azur ; ESP= Espaces de Santé de Proximité défini par l'Agence Régionale de Santé PACA repose sur le découpage INSEE par « Canton-ou-ville » (ou pseudo-canton) qui est un regroupement d'une ou plusieurs communes entières. Dans les agglomérations urbaines, chaque canton comprend en général une partie de la commune principale et éventuellement une ou plusieurs communes périphériques. Dans ce cas, l'INSEE considère la commune principale, entière, comme un pseudo-canton unique et distinct. Pour la ou les communes périphériques, le pseudo-canton considéré est alors identique au vrai canton amputé de la fraction de la commune principale que comprend le vrai canton.

## *Disparités socio-spatiales de l'asthme*

Traditionnellement, l'épidémiologie de l'asthme s'est intéressée aux facteurs de risque individuels et familiaux et une moindre attention a été portée à l'environnement de vie <sup>21,281,282</sup>. Des chercheurs ont suggéré que l'asthme pourrait constituer un bon modèle pour comprendre l'implication des facteurs contextuels (ou environnementaux) dans les maladies <sup>20,21</sup>. En effet, c'est une maladie marquée par d'importantes disparités géographiques entre les pays et à l'intérieur des pays qui restent largement inexplicées par les facteurs de risque connus ou potentiels <sup>2</sup>.

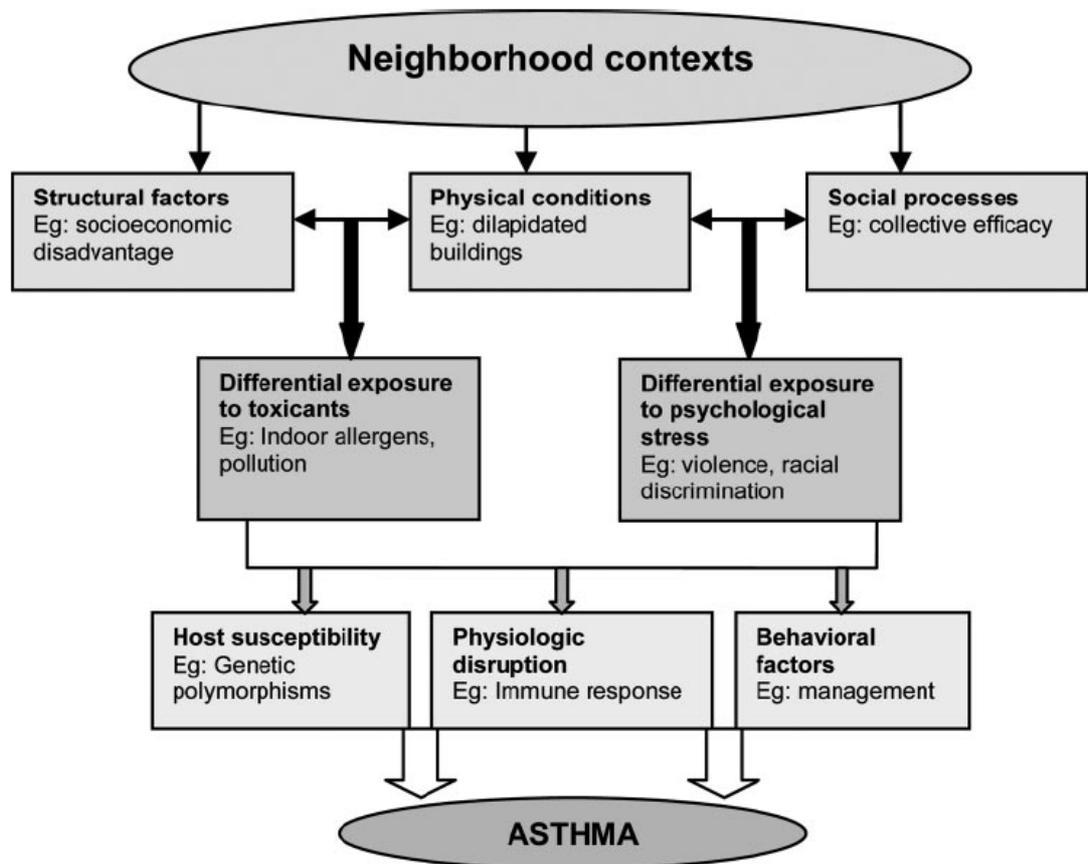
Les disparités géographiques de l'asthme ont pu être mises en évidence notamment grâce à des études internationales utilisant des questionnaires standardisés <sup>2</sup> telles que l'étude ISAAC (International Study of Allergies and Asthma in Childhood ; <http://isaac.auckland.ac.nz/>) pour l'asthme de l'enfant ou l'étude ECRHS (European Community Respiratory Health Survey ; <http://www.ecrhs.org/>) pour les adultes. On peut schématiquement distinguer trois groupes de pays en fonction des taux de prévalence de l'asthme : les pays anglo-saxons (Etats-Unis, Royaume-Uni, etc.) sont marqués par des prévalences fortes ; les pays d'Europe centrale, la Chine, l'Inde sont marqués par des prévalences faibles ; les pays d'Europe occidentale, le Japon, l'Afrique sont marqués par des taux de prévalence « intermédiaire » <sup>2,86,283,284</sup>. Des études récentes montrent cependant une augmentation de la prévalence de l'asthme et également une surreprésentation des cas les plus sévères dans les pays en développement <sup>70</sup>.

En France, il existe également d'importantes disparités géographiques de la prévalence de l'asthme avec des différences constatées selon le niveau d'urbanisation (différence rural/urbain) mais également des différences intra-urbaines (opposition centre/périphérie) <sup>285</sup>. Les régions du Nord, de l'Ouest et du Sud-Est de la France sont les régions où l'on retrouve les plus fortes prévalences <sup>6,7</sup>. Des disparités géographiques ont été également observées pour les taux d'hospitalisation pour asthme <sup>16,17,286-289</sup> et la mortalité par asthme <sup>290</sup>. Par exemple, Pascal et coll. ont observé d'importantes variations régionales des taux standardisés d'hospitalisations pour asthme parmi les adultes en France métropolitaine avec des taux plus élevés en Basse-Normandie, Île-de-France et Lorraine, contrastant avec des taux relativement bas en Auvergne, Franche-Comté et Rhône-Alpes <sup>289</sup>. Pascal et coll. soulignent également que les différences régionales en terme d'hospitalisations ne reflétaient pas les variations de la prévalence de l'asthme plutôt caractérisé par un gradient croissant d'Est en Ouest <sup>6</sup>. Ces variations spatiales s'accompagnent également d'écarts sociaux, suggérés dans les études écologiques <sup>280</sup> et portant sur différentes dimensions de l'asthme (prévalence, hospitalisations, etc.).

Pour expliquer les disparités socio-spatiales de santé, différentes hypothèses ont été émises <sup>291</sup> : 1) l'effet de composition de la population résidant dans chaque lieu. Les structurations démographiques et sociales des résidents, leur niveau de revenu, leur condition de logement, d'emploi dans l'espace composent un assemblage qui, par agrégation de situations individuelles, contribue à dresser des écarts moyens de santé. Les variations locales observées résulteraient d'une inégale répartition des groupes sociaux dans l'espace. À cet effet de composition, s'ajoutent 2) des effets « contextuels », correspondant à l'environnement partagé par l'ensemble des résidents. L'effet de contexte pose l'hypothèse qu'au-delà de l'effet de composition (agrégation de situations individuelles), les lieux où vit la population peuvent avoir une influence sur la santé, indépendamment des caractéristiques de la population, et résultant de processus sociaux, politiques et économiques sous-jacents <sup>292</sup>. Ainsi, au-delà de l'appartenance sociale des individus, les lieux de vie (lieu de résidence, lieu de travail, école...) ont une influence sur la santé.

La compréhension des effets contextuels sur la santé est particulièrement complexe. La distinction entre les effets de composition et de contexte a été remise en cause, par certains chercheurs, du fait d'une trop grande simplification des processus en jeu. Ces derniers invitent à s'interroger plutôt sur les processus et les interactions entre les lieux et les personnes qui pourraient avoir un effet sur la santé <sup>293</sup>. Il existerait de fait très peu de caractéristiques individuelles réellement indépendantes de l'environnement social et il serait donc difficile de séparer l'effet de composition de l'effet de contexte. Pour étudier les disparités socio-spatiales de l'asthme, Wright & Subramanian <sup>21</sup> ont proposé un cadre d'analyse en trois étapes (Figure 2) : 1) évaluer dans quelle mesure les personnes avec de l'asthme tendraient à vivre dans des quartiers spécifiques (i.e. quartiers pauvres vs quartiers riches) (= distribution spatiale des individus) ; 2) quantifier dans quelle mesure les disparités spatiales de l'asthme seraient dues à une distribution différenciée des facteurs de risque en fonction des espaces de vie (= distribution spatiale des facteurs de risque) ; 3) quantifier l'importance relative des facteurs de risque individuels et résidentiels dans l'asthme.

Figure 2 Représentation schématique, proposée par Wright & Subramanian, des mécanismes potentiels à différentes échelles (contextuelles et individuelles) pour expliquer les disparités sociales et spatiales dans l'asthme.



D'après Wright et Subramanian<sup>21</sup>

Des facteurs de risque de l'asthme, comme l'obésité ou le tabagisme par exemple, ont été largement étudiés dans leur dimension socio-spatiale. Par exemple, dans le cas de l'obésité, une revue de la littérature réalisée sur plus de 100 études et portant sur la relation entre les caractéristiques sociales et urbanistiques des quartiers de résidence et l'obésité a montré que les résultats les plus concordants de la littérature sont les contrastes entre zones urbaines, périurbaines et rurales ainsi que l'opposition entre quartiers privilégiés et quartiers désavantagés<sup>294</sup>. Le fait de résider dans un quartier désavantagé a été associé également à la consommation tabagique<sup>295</sup>. L'impact du contexte de résidence sur les comportements en lien avec la santé peut également varier en fonction des situations et pratiques locales<sup>266</sup>.

D'autres facteurs, associés aux caractéristiques du lieu de résidence des personnes asthmatiques, ont été évoqués pour expliquer les disparités socio-spatiales de l'asthme<sup>190</sup>. Les facteurs liés à l'accès et à la répartition géographique inégale des équipements et des services de soins peuvent contribuer aux disparités sociales de santé. Les disparités d'accès aux soins peuvent

s'analyser sur le double registre de l'accès potentiel (géographique et/ou économique) et de l'accès effectif (l'utilisation qui est faite de cette potentialité) <sup>296</sup>. Le contrôle de l'asthme, repose sur un suivi médical régulier et pose la question de l'accès « primaire » aux soins. De nombreux travaux ont montré que l'accès « primaire » aux soins peut varier selon l'appartenance sociale et le contexte de résidence <sup>266</sup>. La qualité des soins peut également jouer un rôle dans le contrôle de l'asthme. Plusieurs études ont montré qu'un accès insuffisant aux spécialistes pouvait restreindre les possibilités de diagnostic et de traitement <sup>297</sup>. Par exemple, une étude française a montré que les personnes asthmatiques suivies par un spécialiste (pneumologue) avaient un meilleur contrôle de leur asthme que celles suivies par un médecin généraliste <sup>114</sup>. Donc, au-delà de l'accès primaire, des disparités sociales et spatiales peuvent également s'observer dans l'accès « secondaire » aux soins <sup>176,266</sup>. L'accès aux soins peut également jouer un rôle dans l'adhérence au traitement. Une étude rapporte que le facteur le plus associé à l'adhérence au traitement était les visites régulières chez le médecin, suggérant un rôle important des professionnels de santé dans l'éducation thérapeutique des malades <sup>298</sup>. Dans une cohorte française de patients asthmatiques, recrutés via des médecins généralistes et des pneumologues, suivis pendant 2 ans, la majorité des patients (75%) avait un asthme non contrôlé à l'entrée de l'étude, sans amélioration du contrôle ni adaptation du traitement au cours de ce suivi <sup>299</sup>.

### 2.3. Aspects méthodologiques dans la caractérisation du contexte social de résidence

Comme précédemment souligné, les résultats contradictoires observés dans les études épidémiologiques portant sur l'association entre NSE et asthme peuvent s'expliquer en partie par les différences phénotypiques de l'asthme (ex. distinction asthme allergique et non allergique). De même, l'utilisation d'indicateurs différents pour évaluer le NSE tant au niveau individuel que contextuel pourrait également expliquer en partie les différences observées.

La position des individus dans la hiérarchie sociale est reconnue comme étant multidimensionnelle <sup>28</sup> et définie par des facteurs socioéconomiques tant individuels que contextuels de résidence, caractérisant le foyer ou le voisinage. Dans les études épidémiologiques, les indicateurs socioéconomiques les plus utilisés sont le niveau d'études, la catégorie socioprofessionnelle et dans une moindre mesure les revenus <sup>300</sup>. Ces différents indicateurs sont généralement corrélés entre eux mais ils ne sont pas interchangeables <sup>301</sup>. Ils peuvent être associés à la santé à diverses périodes de la vie par l'intermédiaire de différents mécanismes, et éventuellement interagir les uns avec les autres <sup>28</sup>. Des indicateurs composites ont également été proposés pour mesurer le NSE individuel <sup>302,303</sup>

Au niveau contextuel, la caractérisation de l'environnement social des individus pose des questions méthodologiques notamment dans le choix des indicateurs et de l'échelle d'analyse <sup>304</sup>. Pour caractériser le contexte social de résidence, de nombreuses études se sont appuyées sur le concept de désavantage (*deprivation*) initialement défini par Townsend comme un « état observable et démontrable de désavantage relatif face à la communauté locale ou à l'ensemble de la société à laquelle appartient l'individu, la famille ou le groupe » <sup>305</sup>. Il comporte deux dimensions, une dimension matérielle (privation de biens, etc.) et une dimension sociale (isolement, etc.). En partant de cette définition, Townsend a construit un indice de désavantage social correspondant à la somme de quatre variables standardisées : ménages sans voiture, ménages non propriétaires de leur logement, ménages habitant dans des conditions de surpeuplement et population active au chômage. Historiquement, les indices de désavantage ont été développés dans le cadre de la planification sanitaire et de l'allocation des ressources de santé entre les territoires <sup>306</sup>.

Depuis Townsend, d'autres indices composites de désavantage ont été proposés dans la littérature. Des travaux ont été conduits principalement dans les pays anglo-saxons notamment au Royaume-Uni <sup>307-310</sup>, aux Etats-Unis <sup>311-314</sup>, au Québec <sup>315</sup> et en Nouvelle-Zélande <sup>316</sup>. Des indices de désavantage ont été également développés dans différents pays européens, notamment en Italie <sup>317,318</sup>, Suède <sup>319</sup>, Espagne <sup>320-322</sup> et Allemagne <sup>323</sup>. En France, certaines études ont utilisé l'indice de Townsend <sup>253,324</sup>. Cependant il a été souligné qu'il pouvait être peu approprié au contexte français <sup>325,326</sup> et plus largement il est recommandé d'utiliser des indices de désavantage développés spécifiquement dans le pays d'étude <sup>327</sup>.

Ces dernières années, différents indices de désavantage ont été développés spécifiquement pour le contexte français. Ces indices, décrits en détail dans le tableau 6 (page 48), ont été construits à partir de données de recensement à différentes échelles spatiales. Les premiers indices de désavantage ont été développés à l'échelle des communes ou des cantons <sup>328</sup>. Les indices plus récents ont été développés à l'échelle des IRIS permettant d'étudier des variations infra-communales. L'IRIS, acronyme de « Ilots Regroupés pour l'Information Statistique », est une unité géographique infra-communale créée par l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques) à l'occasion du recensement de la population française de 1999. Cette unité est équivalente aux *census block groups* et aux *census tracts* anglo-saxons, fréquemment utilisés dans l'étude des déterminants sociaux de santé <sup>329-331</sup>. Un IRIS regroupe en moyenne 2000 habitants. Les communes d'au moins 10 000 habitants et la plupart des communes de 5000 à 10000 habitants sont découpées en IRIS. Les communes de moins de 5000 habitants sont assimilées à des IRIS uniques, ce qui permet de recouvrir tout le territoire français avec un maillage d'environ 50000 unités géographiques. La définition des contours des IRIS, établie en partenariat avec la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) et les collectivités locales, repose sur différents critères géographiques et démographiques afin de représenter des « quartiers vécus » <sup>332</sup>. Les contours doivent être facilement identifiables et stables dans le temps (cours d'eau, routes, voies ferrées, etc.).

Les méthodologies de construction des indices de désavantage en France sont variées, tant au niveau des variables retenues qu'au niveau du mode de construction des indices. L'Analyse en Composantes Principales (ACP) est la méthode la plus utilisée mais avec au départ une quantité différente de variables (jusqu'à 52). D'autres indices se basent sur le calcul de scores cumulés ou encore l'addition de variables pondérées. Le nombre de variables retenues au final diffère également selon l'indice de désavantage (de 4 à 19 variables). De même, les objectifs visés sont différents. Certains indices ont été développés pour servir explicitement de *proxy* du NSE

individuel<sup>333</sup>, d'autres indices ont été utilisés pour étudier des variations spatiales dans des études écologiques en lien avec la mortalité<sup>325</sup>, la grande prématurité<sup>334</sup> ou l'asthme<sup>280</sup>.

*Tableau 6 Description des indices de désavantage social français utilisés dans des études épidémiologiques en lien avec la santé*

Indice composite	Objectif initial	Couverture géographique	Unité géographique	méthodes de calcul	Nombre de variables identifiées
Lalloué et coll., 2013 <sup>335</sup>	Mesurer les disparités spatiales	Métropoles de Lille, Lyon et Marseille	IRIS	ACP Modèle hiérarchique bayésien	13
Sabel et coll., 2013 <sup>202</sup>	Mesurer les disparités spatiales dans l'asthme	Métropole de Strasbourg	IRIS	Analyse multifactorielle et hiérarchique	20
Pornet et coll., 2012 <sup>333</sup>	<i>Proxy</i> NSE individuel	France entière	IRIS	Pondération Régression logistique	10
Anon et coll., 2012 <sup>336</sup>	Mesurer les disparités sociales	Région PACA	IRIS	ACP	16
Rey et coll., 2011 <sup>337</sup>	Mesurer les disparités spatiales de mortalité	France entière	Communes, canton	ACP	4
Havard et coll., 2008 <sup>338</sup>	Mesurer les disparités de santé dans le contexte de la pollution de l'air	Métropole de Strasbourg	IRIS	ACP	19
Lasbeur et coll., 2006 <sup>339</sup>	Mesurer les disparités spatiales dans la grande prématurité	Paris et Petite-Couronne	IRIS	ACP	9
Challier & Viel, 2001 <sup>328</sup>	Mesurer les disparités spatiales de santé	Département du Doubs	Communes, canton	ACP	9

Dans certaines études, des indicateurs contextuels ont été utilisés comme *proxy* du NSE individuel pour pallier l'absence de données socioéconomiques<sup>304</sup> notamment dans les registres, les bases de données administratives et les dossiers médicaux mais aussi dans des études épidémiologiques. L'intérêt des épidémiologistes pour ces données repose notamment sur leur facilité d'accès via les données de recensement et à leur grande diversité (démographiques, socioéconomiques, etc.) permettant de développer des indicateurs synthétiques pour capter au mieux l'aspect multidimensionnel du statut social (matériel et immatériel)<sup>340</sup>.

L'utilisation d'indicateurs contextuels comme *proxy* du NSE individuel repose sur le postulat que le niveau social moyen observé à une échelle spatiale fine serait globalement représentatif des individus qui composent l'unité géographique. Certaines études ont comparé des indicateurs contextuels avec des indicateurs individuels et ont montré une bonne concordance dans les associations entre ces deux types d'indicateurs et des variables de santé<sup>320,329,341,342</sup>.

D'autres études ont montré d'importantes discordances<sup>343-345</sup>, selon le groupe d'individu étudié<sup>346</sup>, l'échelle géographique<sup>347</sup> et le contexte géographique (par exemple, différences rural-urbain)<sup>348</sup>. Des rapports au territoire variés, des modes de divisions socio-spatiales différents d'une société à l'autre, l'intrication entre les facteurs de composition et les facteurs contextuels (vivre dans un quartier désavantagé peut avoir un effet néfaste sur la santé indépendamment des caractéristiques individuelles<sup>349</sup>) peuvent expliquer en partie ces différences<sup>337,349</sup>. L'analyse des disparités à partir de données collectives ne permet pas de faire la part entre les effets individuels et les effets agrégés ou contextuels<sup>343,350</sup>. Considérer les mesures géographiques comme des mesures réellement contextuelles/environnementales suppose de disposer de données socioéconomiques à l'échelle individuelle et contextuelle afin de pouvoir séparer les variations imputables au contexte et celles imputables aux caractéristiques socioéconomiques individuelles.

Malgré le développement croissant d'indices composites de désavantage en France, ils sont rarement explicitement validés<sup>315,351</sup>. Certaines études ont comparé notamment la corrélation entre l'indice développé au sein de ces études et l'indice de Townsend. Cependant, comme souligné précédemment, cette comparaison peut être discutée. Récemment, Bryere et al. ont comparé la capacité de différents indices de désavantage à mesurer le NSE individuel (évalué avec le niveau d'études, être bénéficiaire de la Couverture Maladie Universelle (CMU), les catégories socioprofessionnelles et une question subjective sur le fait de rencontrer des difficultés financières pour des satisfaire des besoins fondamentaux comme l'alimentation, l'électricité, etc.). L'étude suggère que les différents indicateurs sont de relativement bons *proxy* pour identifier les personnes avec une situation sociale désavantagée mais sont moins efficaces pour identifier les personnes socialement « avantagées »<sup>352</sup>. Les méthodes variées de construction de ces indices pourraient avoir un impact sur leur capacité à expliquer le lien avec la santé<sup>353</sup>. Certaines limites de l'utilisation de ces indices ont déjà été soulignées<sup>354</sup>. Notamment, ils peuvent être sensibles aux différences entre les zones rurales et les zones urbaines<sup>325,355</sup> ou moins adaptés pour capter le contexte social de résidence dans certaines populations comme les personnes âgées<sup>356</sup> ou les femmes<sup>357</sup>.

### 3. Objectifs

L'objectif principal de la thèse est d'étudier le rôle des déterminants sociaux dans le **contrôle de l'asthme** avec un intérêt particulier pour des **aspects méthodologiques** d'évaluation de la situation sociale et locale.

L'objectif général de la **première partie** est d'étudier l'hypothèse d'une association entre le NSE et la pollution de l'air liée au trafic en Europe avec deux objectifs spécifiques :

- Evaluer la situation sociale et locale dans un contexte de comparaison européenne.
- Etudier l'association entre le NSE individuel et contextuel en lien avec l'exposition au NO<sub>2</sub>, un marqueur du trafic routier, dans 16 villes européennes.

L'objectif général de la **deuxième partie** est d'étudier l'association entre le NSE et le contrôle de l'asthme dans une cohorte de femmes âgées (E3N) avec deux objectifs spécifiques :

- Comparer des indicateurs de désavantage social de résidence afin de choisir l'indicateur le plus approprié pour caractériser le contexte social de résidence de la cohorte présentant des caractéristiques sociales spécifiques.
- Etudier l'association entre le NSE individuel et contextuel en lien avec le contrôle de l'asthme.

## 4. Matériels et Méthodes

Cette partie présente les enquêtes épidémiologiques sur lesquelles ont porté les analyses. Les variables d'intérêt et les méthodes spécifiques à chaque analyse sont présentées en détail dans la partie « Résultats ».

Les travaux issus de la thèse ont été obtenus à partir des données de cinq études épidémiologiques.

Le premier objectif de la thèse s'appuie sur les données combinées de trois études : l'étude cas-témoin et familiale EGEA (étude Epidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie) ; et deux études en population générale : ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*) et SAPALDIA (*Swiss cohort study on Air Pollution And Lung and heart Disease In Adults*).

Le deuxième objectif de la thèse s'appuie sur les données de deux études : l'étude E3N (Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN)) et Asthma-E3N, une étude cas-témoin nichée dans la cohorte E3N.

## EGEA – SAPALDIA – ECRHS (ESE)

Les études EGEA, SAPALDIA et ECRHS constituent le consortium ESE. Ces trois études multicentriques ont été initiées pour étudier les facteurs de risque et la prévalence de la santé respiratoire et de l’asthme et ont des questionnaires très comparables. Elles ont fait l’objet de plusieurs projets de recherche collaboratifs <sup>50,358,359</sup> dont le projet européen ESCAPE (*European Study of Cohorts for Air Pollution Effects* ; <http://www.escapeproject.eu/>) <sup>143</sup>. Les principales caractéristiques des trois études sont présentées dans le tableau 7.

*Tableau 7 Principales caractéristiques des enquêtes ECRHS, EGEA et SAPALDIA*

	<b>EGEA</b>	<b>ECRHS</b>	<b>SAPALDIA</b>
Type d’étude	cas-témoin et familiale	Cohorte prospective	Cohorte prospective
Recrutement	Hôpitaux (cas) et listes électorales (témoins)	Population générale	Population générale
Effectif	2043	18668	9651
Date d’inclusion	1991 – 1995	1991 – 1993	1991 – 1993
Date de suivi (n)	1 <sup>er</sup> suivi : 2003–2007 (1601) 2 <sup>e</sup> suivi : 2011–2013 (1557)	1 <sup>er</sup> suivi : 2000–2002 (10364) 2 <sup>e</sup> suivi : 2008–	1 <sup>er</sup> suivi : 2001–2003 (8047) 2 <sup>e</sup> suivi : 2010–2011 (≈6200)
Zones géographiques à l’inclusion	France (Paris, Marseille, Lyon, Grenoble, Montpellier)	56 centres de 25 pays principalement en Europe	Suisse (Aarau, Bâle, Davos, Genève, Lugano, Montana, Payerne et Wald)
Age à l’inclusion	7–70	20–44	18–60
Centres inclus dans l’étude ESCAPE	Paris, Marseille, Lyon, Grenoble	Umeå (Suède), Norwich, Ipswich (GB), Erfurt (All); Anvers (Belgique); Paris, Grenoble (France); Vérone, Pavie, Turin (Italie); Oviedo, Galdakao, Barcelone, Albacete, Huelva (Espagne)	Bâle, Genève, Lugano

### *EGEA*

L’objectif général de l’étude EGEA (<https://egeanet.vjf.inserm.fr>) porte sur la recherche des facteurs génétiques et environnementaux et de leurs interactions pour l’asthme, ainsi que pour les phénotypes associés tels que l’hyperréactivité bronchique et l’atopie <sup>360</sup>. Les proposants (cas et témoins), âgés de 7 à 70 ans ont été recrutés entre 1991 et 1995 dans cinq villes françaises (Paris, Lyon, Marseille, Montpellier et Grenoble) avec un protocole standardisé. Les cas ont été recrutés

dans les consultations de pneumologie et d'allergologie de différents hôpitaux. Les témoins étaient appariés selon l'âge, le mois d'examen et la ville. Ils ont été sélectionnés à partir des listes électorales, dans des services de chirurgie et dans des centres de la Sécurité Sociale. Au total, l'enquête EGEA incluait 2043 sujets adultes et enfants, parmi lesquels 388 cas, 1239 membres de la famille (conjoint, enfants, frères, sœurs, pères, mères) et 416 témoins. Un premier suivi (EGEA2) a été réalisé entre 2003 et 2007 <sup>81</sup>. Au total, 1601 sujets (77% de la population initiale et 58 nouveaux membres de famille) ont répondu à un questionnaire détaillé. Pour 77 sujets, un questionnaire court a été utilisé (administré par téléphone ou retourné par voie postale). Un deuxième suivi (EGEA3) a été réalisé entre 2011 et 2013. Parmi les 1966 sujets invités à répondre au questionnaire, 1557 sujets ont rempli l'auto-questionnaire permettant ainsi d'atteindre un taux de suivi à plus de 20 ans de 79% <sup>96</sup>.

### *SAPALDIA*

L'étude SAPALDIA (<http://www.sapaldia.net/fr/>) est une étude multicentrique mise en place pour étudier la prévalence des maladies respiratoires et allergiques et leur association avec la pollution de l'air chez l'adulte <sup>361</sup>. En 1991, 9651 participants, âgés de 18 à 60 ans, ont été recrutés au hasard dans la population générale des différentes régions suisses représentatives des diverses conditions environnementales, météorologiques et sociodémographiques du pays. Les participants ont répondu à des questionnaires détaillés, sur ordinateur, assistés par un enquêteur. Un premier suivi a été réalisé entre 2001 et 2003 (SAPALDIA 2) incluant 8047 participants <sup>362</sup>, puis un deuxième suivi entre 2010 et 2011 (SAPALDIA 3) avec un taux de réponse d'environ 77%.

### *ECRHS*

L'étude ECRHS (<http://www.ecrhs.org/>) est une étude multicentrique incluant principalement des pays européens. Elle a été mise en place suite au constat d'une forte augmentation de la prévalence de l'asthme dans le monde au début des années 1980. L'enquête initiale (ECRHSI), menée entre 1991 et 1993 dans 56 centres à travers le monde (dont 34 centres européens), comprenait deux phases <sup>363</sup>. Dans un premier temps, chaque centre tirait au sort un échantillon d'environ 3000 personnes, représentatif de la tranche d'âge des 20-44 ans, qui recevait un questionnaire postal. Dans un second temps, chaque centre tirait au sort un sous-échantillon, d'environ 600 personnes, à partir des répondants au questionnaire postal. Ces sujets étaient convoqués à l'hôpital pour réaliser un bilan respiratoire et allergologique complet. Un premier suivi (ECRHSII) a été réalisé entre 1998 et 2002 permettant de recueillir des

informations pour 10364 sujets <sup>364</sup>. Un deuxième suivi (ECRHSIII) a été réalisé entre 2008 et 2013.

### *Données*

Pour les trois études, des données similaires ont été recueillies concernant notamment les caractéristiques sociodémographiques, la santé respiratoire, les expositions environnementales et l'histoire professionnelle.

## E3N

### *Population*

L'étude E3N est une étude de cohorte prospective mise en place pour étudier le rôle de l'alimentation, des facteurs hormonaux et reproductifs dans la survenue des cancers chez la femme <sup>365</sup>. Les objectifs de l'étude ont été élargi progressivement à d'autres maladies chroniques et à la mortalité <sup>366</sup>. L'étude porte sur 98997 femmes volontaires, âgées de 40 à 65 ans à l'inclusion en 1990, vivant en France métropolitaine et recrutées parmi les adhérentes ou conjointes d'adhérents à la MGEN (dont la majorité est/était salariée de l'Education Nationale). Depuis 1993, 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.

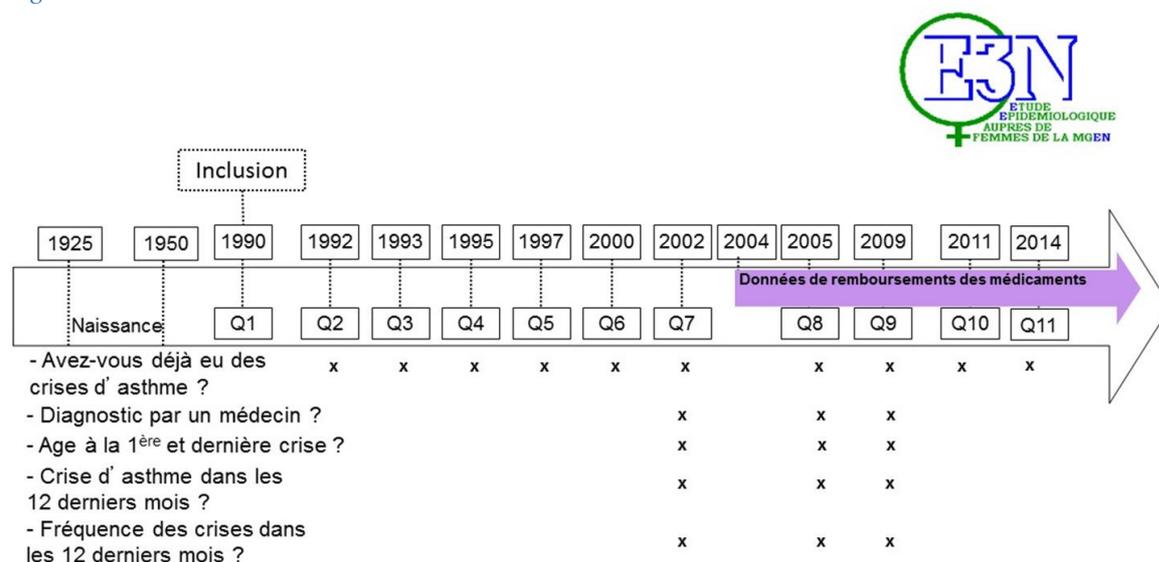
### *Questionnaires*

Les informations concernant les volontaires sont recueillies au moyen d'auto-questionnaires envoyés par courrier tous les 2 ans environ. Le premier questionnaire (Q1), dérivé du questionnaire de la phase pilote réalisée en 1989 dans trois départements (Q0), a été envoyé à 494458 femmes en juin 1990. Il incluait des questions portant sur l'état de santé (antécédents personnels médicaux et chirurgicaux, prise de médicaments, antécédents familiaux de cancer), les caractéristiques anthropométriques (taille, poids, silhouette), et les habitudes de vie (comme la consommation de tabac et l'activité physique). Des informations sur le statut socioéconomique ont également été recueillies (niveau de diplôme personnel et celui du conjoint, activité professionnelle et pénibilité au travail). Les participantes incluses dans l'étude sont les femmes qui ont retourné le premier questionnaire (Q1 ou Q0) accompagné d'un accord de participation

signé soit 98997 femmes avant la fin de la période d'inclusion fixée arbitrairement en novembre 1991.

A ce jour, 11 questionnaires de suivi ont été envoyés régulièrement de 1992 (Q2) à 2016 (Q12 ; en cours) permettant une mise à jour de l'état de santé et des données susceptibles d'avoir évoluées telles que la consommation de tabac ou le statut ménopausique. Les questionnaires 3 et 4 ont été adressés aux femmes ayant répondu au questionnaire précédent. Les autres questionnaires (Q2, Q5 à Q11) ont été envoyés à l'ensemble des 98997 participantes. Pour chacun des questionnaires, le taux de réponse dépassait les 77%. Jusqu'au 6<sup>e</sup> questionnaire, une seule question portait sur l'asthme (crise(s) d'asthme (oui/non) et date du diagnostic). A partir du 7<sup>e</sup> questionnaire (2002), des questions permettant de définir l'asthme à partir d'outils internationaux<sup>367</sup> ont été ajoutées (Figure 3).

Figure 3 Etude E3N et données sur l'asthme



#### Données de remboursements de la MGEN

Depuis janvier 2004, la MGEN transmet, tous les trimestres à l'équipe E3N, les données de remboursements de soins et de médicaments prescrits pour toutes les participantes de l'étude. Pour chaque prestation (acte de soin, achat de médicaments, etc.), la date du remboursement ainsi que la spécialité du médecin prescripteur sont disponibles. Les données de remboursements de médicaments sont identifiables grâce à la classification internationale du médicament ATC (Anatomique, Thérapeutique, Chimique) élaborée et gérée par le centre collaborateur de l'OMS pour la méthodologie des statistiques pharmaceutiques<sup>368</sup>. 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.

Les médicaments pour le « Système respiratoire » forment la classe ATC R. Plus spécifiquement, les médicaments pour l'asthme sont classés dans le sous-groupe thérapeutique « médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires », codé ATC R03<sup>369</sup>. Les Corticoïdes Inhalés (CI) sont identifiés avec les codes R03BA01, R03BA02 et R03BA05. Les bronchodilatateurs à longue durée d'action (LABA) ont les codes R03AC12 et R03AC13. Les corticoïdes inhalés en association avec des bronchodilatateurs à longue durée d'action sont identifiés par R03AK06 et R03AK07. Les bronchodilatateurs d'action rapide (SABA) ont les codes R03AC02, R03AC03, R03AC04, R03AC08, R03AK03 et R03AK04. Les anticholinergiques (médicaments utilisés dans le traitement des BPCO) sont identifiés avec les codes R03BB01, R03BB04 et R03BB02.

## Asthma-E3N

### *Population*

« Asthma-E3N » est une étude cas-témoins sur l'asthme nichée dans la population E3N, réalisée en 2011 auprès de 21300 femmes. Cette étude, spécifique sur la santé respiratoire, avait pour objectif d'améliorer la caractérisation phénotypique de l'asthme dans la cohorte E3N. La sélection de la population a été réalisée sur la base des répondantes aux questionnaires Q8 ou Q9 encore en vie en 2011 (76796 femmes au total). Les cas asthmatiques (7100 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 14200 femmes n'ayant jamais répondu *oui* à la question sur l'asthme) ont été tirés au sort parmi les 69696 femmes restantes. En septembre 2013, après deux relances postales, le taux de réponse atteignait 91% avec 19404 questionnaires retournés (6 274 cas asthmatiques et 13 130 témoins non asthmatiques). En 2009, une étude pilote avait été menée auprès de 1240 femmes tirées au sort dans l'étude E3N (720 sans asthme et 520 avec de l'asthme) avec un taux de réponse de 94%<sup>370</sup>.

### *Données*

Un questionnaire spécifique pour les cas et les témoins a été élaboré à partir de questions standardisées basées sur les recommandations internationales <sup>370</sup>. Le questionnaire adressé aux cas asthmatiques comprend des questions spécifiques relatives à l'asthme « vie » d'une part (âge à la première crise d'asthme, antécédents familiaux d'asthme, hospitalisations) et l'asthme « actuel » d'autre part. Les questions pour évaluer l'asthme « actuel » portent sur différentes périodes allant des 12 derniers mois aux deux dernières semaines précédant la réponse au questionnaire afin de prendre en compte et d'évaluer la variabilité temporelle de l'expression de l'asthme comme la saisonnalité, l'activité diurne et nocturne de la maladie, etc. Un extrait du questionnaire est présenté en annexe (Annexe D, page 165).

## 5. Résultats

### 5.1. Niveau socioéconomique et pollution de l'air liée au trafic routier en Europe : une comparaison multicentrique

Ce travail a été présenté aux congrès de l'International Society of Environmental Epidemiology (ISEE) à Bâle en août 2013 et à Rome en septembre 2016 et a fait l'objet d'un article publié dans la revue *Environmental International* <sup>371</sup>.

#### Contexte et objectifs

Les disparités environnementales, définies comme une distribution différenciée de risques environnementaux selon les groupes sociaux, ont été particulièrement étudiées aux Etats-Unis en lien avec le mouvement pour la justice environnementale <sup>24</sup>. Plusieurs études américaines ont montré que les populations en bas de l'échelle sociale ou les minorités ethniques étaient plus fréquemment exposées à la pollution atmosphérique que le reste de la population <sup>26</sup>. Cependant, les résultats de ces études sont difficilement extrapolables aux pays européens du fait d'organisations socio-spatiales très différentes particulièrement en milieu urbain <sup>225,227</sup>. En Europe, les études portant sur les disparités environnementales sont relativement limitées comparé aux Etats-Unis <sup>27</sup> et ont montré des associations contradictoires entre le NSE et l'exposition à la pollution atmosphérique <sup>26,27</sup>. La comparabilité entre les différentes études européennes pose néanmoins question, du fait de différences méthodologiques dans l'évaluation de l'exposition et du NSE. La plupart des études existantes sont des études écologiques et les résultats doivent être interprétés avec précaution du fait de possibles biais écologiques ou de biais liés au phénomène du MAUP (*Modifiable Area Unit Problem*). Très peu d'études ont utilisé des données individuelles tant pour évaluer l'exposition à la pollution de l'air que pour évaluer le NSE.

L'objectif de ces travaux est d'évaluer et de comparer, dans un ensemble de villes d'Europe occidentale, les associations entre le NSE, au niveau individuel et contextuel, et

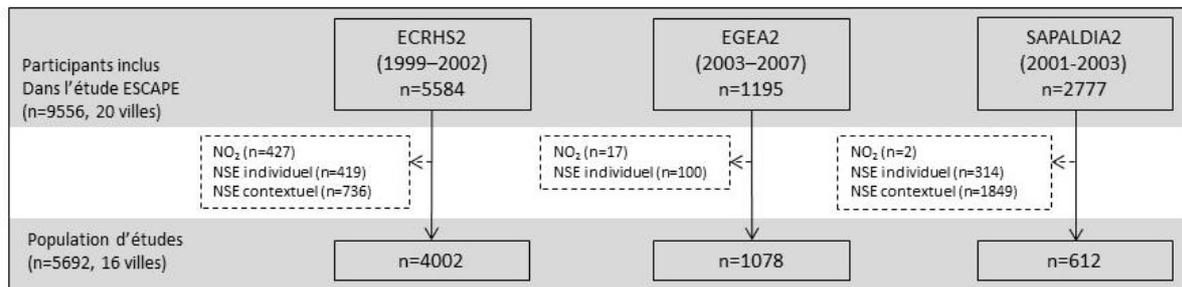
l'exposition au dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>), comme marqueur du trafic routier, estimée à l'adresse résidentielle des participants par un protocole standardisé.

## Matériels et Méthodes

### Population d'étude

Cette analyse transversale incluait les participants des trois études multicentriques européennes ECRHS, EGEA et SAPALDIA (précédemment décrites dans le chapitre 4). Ces trois études ont participé au projet européen ESCAPE dont l'objectif était d'étudier les effets à long terme de la pollution de l'air liée au trafic sur la santé<sup>372</sup>. Le projet ESCAPE incluait un sous-échantillon des trois cohortes (n=9556) réparti sur 20 centres d'Europe occidentale. Sur ces 20 centres disposant de données de pollution, des données homogénéisées pour le NSE individuel et contextuel ont pu être recueillies pour 16 centres soit 5692 participants (4002, 1078 et 612 pour ECRHS, EGEA et SAPADIA respectivement) (Figure 4).

Figure 4 Sélection de la population d'étude



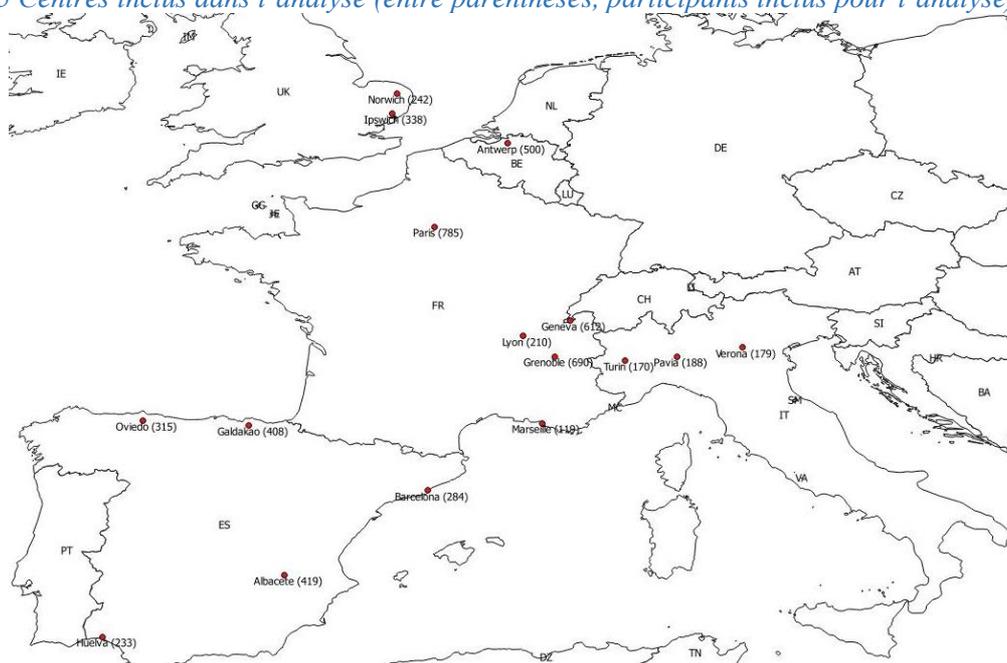
Variables dans cadre en pointillé : données manquantes

NSE individuel : niveau d'études et métier ; NSE contextuel : taux de chômage du quartier de résidence

Les 16 centres étaient Norwich, Ipswich (Grande-Bretagne, GB) ; Anvers (Belgique, BE) ; Paris, Lyon, Grenoble, Marseille (France, FR) ; Vérone, Pavie, Turin (Italie, IT) ; Oviedo, Galdakao, Barcelone, Albacete, Huelva (Espagne, ES) (Figure 5). Les aires géographiques de ces centres étaient de tailles relativement différentes les uns par rapport aux autres et avec une densité de population variant de 152 à 21154 habitants/km<sup>2</sup> (Annexe, Tableau A1). La majorité des centres correspondait à des aires urbaines composées d'une ville centre et de communes périurbaines. Par exemple, pour le centre de « Paris », les participants inclus résidaient dans l'ensemble de l'aire urbaine de Paris incluant Paris, les villes de la Petite Couronne et une partie de la Grande Couronne (Annexe, Figure A1). D'autres centres correspondaient à une commune au sens administratif du terme comme pour le centre de Marseille ou de Barcelone. La différence de définition des centres dépendait d'une part de la distribution géographique des participants de

chaque centre et d'autre part des modèles d'estimation du NO<sub>2</sub>. Pour des raisons de commodités, le terme de « ville » est utilisé dans ce chapitre pour désigner ces différentes aires géographiques.

Figure 5 Centres inclus dans l'analyse (entre parenthèses, participants inclus pour l'analyse)



### Estimation du NO<sub>2</sub> à l'adresse résidentielle des participants

Le projet ESCAPE a permis de développer, dans 36 villes européennes, un protocole standardisé pour mesurer, modéliser et attribuer des estimations individuelles d'exposition à différents polluants atmosphériques : particules fines (*particulate matter* ; *PM*)<sup>373</sup> et oxydes d'azote (NO<sub>x</sub>) dont le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>)<sup>374</sup>. Pour la présente analyse, le polluant utilisé était le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>) qui est un marqueur de pollution liée au trafic<sup>235</sup>.

Le protocole d'estimation du NO<sub>2</sub> est décrit en détail dans un article de Cyrus et coll.<sup>375</sup>. En bref, les campagnes de mesures pour le NO<sub>2</sub> ont été conduites sur 3 saisons, entre 2008 et 2011, avec des capteurs passifs (40 ou 80 sites selon les centres). Des modèles de régression LUR (*Land Use Regression*) ont ensuite été développés pour estimer les variations spatiales et temporelles aux points non mesurés grâce à l'utilisation de variables prédictives comprenant des données de trafic, de populations et d'occupation des sols. Le pourcentage de la variance expliquée (R<sup>2</sup>) par les modèles de LUR variait entre 55% à Huelva et 92% à Pavia. Pour 10 des 16 villes, le R<sup>2</sup> était supérieur à 75%. Les modèles de LUR ont été utilisés pour assigner les estimations de moyenne annuelle de NO<sub>2</sub> à l'adresse résidentielle des participants. Des données « rétopolées » dans le temps ont été également estimées du fait que les mesures de NO<sub>2</sub> avaient

été réalisées après le recueil des données épidémiologiques pour les trois cohortes. Les données rétropolées et non-rétropolées étaient très corrélées (coefficient de Pearson  $> 0.95$  pour toutes les villes). De ce fait, nous avons considéré dans cette analyse uniquement les données non-rétropolées.

### *Evaluation du niveau socioéconomique individuel et contextuel*

Le NSE des participants des trois cohortes a été évalué à l'échelle individuelle et à l'échelle agrégée du quartier de résidence. Pour permettre l'analyse combinée des trois études et la comparaison des résultats, un travail préalable d'harmonisation des variables socioéconomiques a été réalisé pour prendre en compte non seulement les différences de définition et de codage des variables entre les cohortes mais également les différences de situations socioéconomiques entre les pays européens.

#### NSE individuel

Le NSE individuel a été évalué à partir du niveau d'études et de la catégorie socioprofessionnelle (CSP).

Le niveau d'études était évalué à partir de l'âge de fin d'études rapporté lors de l'enquête de suivi dans les trois cohortes. Pour prendre en compte les différences de niveau d'études, entre les pays, marquées par un gradient Nord-Sud, l'âge de fin d'études a été catégorisé en trois classes (bas, intermédiaire et haut) en utilisant les tertiles avec des valeurs seuils spécifiques à chaque pays. Sur les 1178 sujets EGEA avec des données de pollution, l'information sur le niveau d'études n'était pas disponible pour 347 sujets (29%). Un travail de récupération des données a été réalisé à partir d'informations sur l'histoire professionnelle des participants recueillies lors de l'enquête EGEA1 et/ou EGEA2. Par exemple, l'âge au début du premier emploi (hors stage) a été utilisé comme *proxy* de l'âge de fin d'études pour les participants lorsque l'âge de fin d'études était manquant. Cette méthode nous a permis de récupérer 250 participants. Au final, le niveau d'études pour EGEA était manquant pour 97 participants (8%).

La CSP était évaluée à partir du métier le plus long entre la première enquête et l'enquête de suivi. Le temps moyen entre les deux enquêtes était de 12 ans pour les 3 cohortes. Les métiers ont été codés avec la classification internationale type des professions (CITP-88) du Bureau International du Travail <sup>376</sup>. A partir des 9 grands groupes de professions, nous avons créé une variable en 4 classes : Cadres et professions intellectuelles (code CITP 1-2); Professions intermédiaires (3); Employés et personnels de service (4-5); Professions manuelles, employés et

ouvriers non qualifiés (6-9). Les inactifs, qui incluaient les chômeurs, les étudiants, les retraités et les personnes aux foyers, ont été exclus des analyses incluant la CSP pour deux raisons. Premièrement, la classe des inactifs regroupait des participants dont le NSE était potentiellement hétérogène (ex. retraités vs étudiants). Deuxièmement, il y avait trop peu de participants dans chaque sous-catégorie des inactifs pour les considérer séparément.

## NSE contextuel

Au départ du projet ESCAPE, il était prévu de prendre en compte les facteurs socioéconomiques non seulement au niveau individuel mais également au niveau du quartier de résidence (le protocole du projet ESCAPE est disponible en ligne [www.escapeproject.eu](http://www.escapeproject.eu)). Dans ce cadre, des indicateurs contextuels à différentes échelles spatiales (infra-communale, communale, régionale, etc.) ont été recueillis auprès des centres.

Pour nos analyses, le choix des variables a été fait en deux étapes. Premièrement, du fait de la variabilité intra-urbaine du NO<sub>2</sub><sup>234,235</sup>, il était recommandé d'utiliser des indicateurs contextuels définis à l'échelle la plus fine possible. De ce fait, nous avons retenu uniquement les variables disponibles à l'échelle des quartiers de résidence correspondant aux unités infra-communales de recensement, équivalent de l'IRIS pour la France. Dans les différents pays inclus dans l'analyse, les critères retenus pour délimiter ces unités statistiques sont relativement comparables comme la prise en compte de l'homogénéité résidentielle et spatiale. La taille des unités variait entre 169 et 2000 habitants selon les pays. Le Tableau 8 décrit les unités statistiques utilisées pour définir les quartiers de résidence dans notre analyse.

*Tableau 8 Définition du quartier de résidence et distribution de la population d'étude par quartier*

Villes	Pays	Unité statistique (Population moyenne par unité statistique)	Participants par quartier moyenne (min-max)
Norwich Ipswich	Angleterre	Lower level Super Output Area (1500) <sup>377</sup>	2.3 (1 – 6) 3.0 (1 – 11)
Anvers	Belgique	Statistical sector (670) <sup>378</sup>	2.1 (1 – 9)
Paris Lyon Grenoble Marseille	France	IRIS (2000)	1.9 (1 – 10) 2.1 (1 – 10) 4.6 (1 – 16) 1.7 (1 – 6)
Genève	Suisse	Sous-secteur (2000) <sup>379</sup>	4.0 (1 – 18)
Vérone Pavie Turin	Italie	Sezione di censimento (169) <sup>380</sup>	1.1 (1 – 3) 1.4 (1 – 7) 1.0 (1 – 2)
Oviedo Galdakao Barcelone Albacete Huelva	Espagne	Secciones censales (1000) <sup>381</sup>	2.4 (1 – 8) 2.6 (1 – 12) 1.1 (1 – 3) 4.3 (1 – 13) 2.7 (1 – 8)

Les données à l'échelle du quartier de résidence, recueillies dans le cadre d'ESCAPE, étaient relativement disparates entre les pays. Certains centres ont fourni des indicateurs nombreux et variés alors que pour d'autres centres, seuls un ou deux indicateurs étaient disponibles (Tableau 9).

Pour la présente analyse, nous avons utilisé le taux de chômage de la population active comme indicateur socioéconomique contextuel. Sur les 20 villes disposant de données de pollution ESCAPE, le taux de chômage de la population active était disponible pour 16 villes. L'indicateur n'était pas disponible pour Bâle, Lugano et Erfurt. De même, nous avons dû exclure des analyses le centre d'Umeå car le taux de chômage était défini sur l'ensemble de la population. La variable a été standardisée en calculant un z-score spécifique à chaque pays pour prendre en compte les différences de distribution du taux de chômage entre les pays. Le z-score (ou score standard) exprime l'écart par rapport à la valeur moyenne, en déviation standard. C'est une méthode qui permet notamment de comparer des scores qui n'ont pas la même distribution. Pour chaque pays, la variable a été centrée réduite autour de 0 avec un écart-type de 1. Des associations ont été observées entre le taux de chômage du quartier de résidence comme *proxy* du NSE du quartier de résidence et différentes variables de santé notamment dans les maladies respiratoires<sup>195</sup> ou la mortalité<sup>382,383</sup>. Des indicateurs composites de désavantage étaient également disponibles pour la Grande-Bretagne, la France, l'Italie et l'Espagne<sup>307,333,380,381</sup> (Tableau 9) et ont été utilisés dans le cadre d'une analyse de sensibilité.

Pour des raisons de confidentialité, nous ne disposions pas des coordonnées géographiques des adresses des participants mais nous disposions des codes d'identification des quartiers de résidence officiels, ce qui nous permettait de savoir combien de participants habitaient dans le même quartier et d'utiliser le quartier de résidence comme un niveau dans les modèles multiniveaux.

Tableau 9 Variables contextuelles, à l'échelle du quartier de résidence, recueillies dans le cadre du projet ESCAPE

Pays	Suède	France	Espagne	Italie	Belgique	Suisse	GB
Année	2000	2008	2001	2001	2001	2006	2001
Indicateurs socio démographiques	- Catégories d'âge - Population non nordique	- Population >74 ans - Personnes âgées isolées - Population étrangère	- Population >75 ans - Personnes âgées isolées - Population étrangère - Population étrangère <15 ans	ND	ND	ND	ND
Education	- Population avec un bas niveau d'études	- Population sans diplôme	- Population sans diplôme ou analphabète	ND	ND	ND	ND
Données Socio économiques	Taux de chômage (ensemble de la population 16-64 ans) - Bas niveau de revenu - Haut niveau de revenu - Bénéficiaires d'aides sociales	- Taux de chômage (population active) - Taux de chômage des jeunes - Revenu médian des ménages (continu) - Indice de GINI	- Taux de chômage (population active) - Taux de chômage des jeunes - Taux d'emplois précaires - Taux d'emplois non qualifiés	Taux de chômage (population active) <sup>1</sup>	- Revenu médian des ménages (continu)	- Taux de chômage population active (%) <sup>3</sup>	Taux de chômage (population active)
Conditions d'habitat	-	% de logements <40m <sup>2</sup>	% de logements <30m <sup>2</sup>		« <i>Wealth index</i> »		
Indice de désavantage	-	EDI (continu) <sup>333</sup>	Indice synthétique de vulnérabilité urbaine (continu) <sup>381</sup>	Italian Deprivation Index <sup>2</sup> (continu) <sup>380</sup>			Carstairs Index (continu) <sup>384</sup>

Toutes les variables sont exprimées en pourcentage sauf mention contraire ; ND : Non Disponible; données disponibles uniquement pour <sup>1</sup> Pavie et Vérone <sup>2</sup> Turin <sup>3</sup> Genève

### *Stratégie d'analyse*

La stratégie d'analyse visait à tester l'hypothèse que la concentration annuelle de NO<sub>2</sub> (variable dépendante) différait selon le NSE individuel et contextuel des participants (variables explicatives). Les analyses ont été réalisées d'abord en combinant l'ensemble des données (analyses « poolées »). Du fait d'une importante hétérogénéité dans l'association entre le NSE et le NO<sub>2</sub> entre les villes, évaluée avec le test de Higgins ( $I^2$ )<sup>385</sup>, les analyses ont été effectuées pour chaque ville séparément. Des modèles de régression linéaire avec différents effets aléatoires<sup>386</sup> ont été utilisés pour comparer l'effet des niveaux d'agrégation sur l'association entre NSE et NO<sub>2</sub>. Pour les analyses poolées, un effet sur la ville puis sur la ville et le quartier de résidence a été pris en compte. Pour les analyses par ville, un effet aléatoire sur le quartier de résidence a été utilisé. Le détail des différents modèles testés est présenté dans le Tableau 10.

La variable de NO<sub>2</sub> a été transformée en log pour obtenir une distribution normale. Pour faciliter l'interprétation des résultats, les coefficients de régression ont été convertis en pourcentage du changement avec un intervalle de confiance à 95% (IC95%) pour une unité d'augmentation dans la variable explicative en utilisant la formule  $[\exp(\beta)-1]*100$ . Un intervalle de confiance ne comprenant pas 0 indique une différence significative. L'unité considérée pour le taux de chômage correspond à l'augmentation d'un écart-type. Pour les variables individuelles (en catégories), nous avons testé la différence statistique de chaque groupe comparé au groupe le plus élevé c'est à dire à la catégorie « haut » pour le niveau d'études et aux « cadres/professions intellectuelles » pour la CSP. Le niveau d'études et la CSP ont été étudiés séparément du fait de la colinéarité entre ces deux variables.

*Tableau 10 Description des différents modèles d'analyse*

Modèle	Modèle de régression	Effet aléatoire	NSE introduit dans le modèle
<b>Données poolées</b>			
Modèle 1			Chaque indicateur étudié séparément
Modèle 2	Multiniveau	Ville	Niveau d'études ajusté mutuellement sur le taux de chômage du quartier de résidence
Modèle 3			CSP ajusté mutuellement sur le taux de chômage du quartier de résidence
Modèle 1bis			Chaque indicateur étudié séparément
Modèle 2bis	Multiniveau	Ville + Quartier	Niveau d'études ajusté mutuellement sur le taux de chômage du quartier de résidence
Modèle 3bis			CSP ajusté mutuellement sur le taux de chômage du quartier de résidence
<b>Stratifié sur les villes</b>			
Modèle 4	Multiniveau	Quartier	Niveau d'études ajusté mutuellement sur le taux de chômage du quartier de résidence
Modèle 5			CSP ajusté mutuellement sur le taux de chômage du quartier de résidence
Modèle 6	Individuel	-	Chaque indicateur étudié séparément

Des analyses de sensibilité ont été conduites pour tester la robustesse des associations. Premièrement, nous avons comparé les résultats obtenus d'une part avec le taux de chômage et d'autre part avec les indices de désavantage lorsque ceux-ci étaient disponibles. L'hypothèse était qu'un indicateur composite de désavantage pourrait permettre de mieux capter le contexte social de résidence comparé à un indicateur unique comme le taux de chômage. Deuxièmement, comme l'hypothèse de linéarité entre le taux de chômage et le NO<sub>2</sub> n'était pas vérifiée dans tous les centres, l'exposition au NO<sub>2</sub> a été considérée en 2 classes et des modèles de régressions logistiques ont été utilisés pour évaluer la probabilité d'être fortement exposé selon le taux de chômage du quartier de résidence. Les participants classés comme fortement exposés étaient ceux dont le niveau de NO<sub>2</sub> était supérieur au 75<sup>e</sup> percentile dans chaque ville. Enfin, comme indiqué précédemment, les centres inclus dans l'analyse recouvraient différents espaces géographiques. Par exemple, le centre « Paris » correspondait à l'aire métropolitaine parisienne couvrant une surface importante (12000 km<sup>2</sup>). Une analyse de sensibilité a donc été conduite pour tester un biais potentiel dû au phénomène de MAUP notamment. De ce fait, au lieu de considérer le centre « Paris » comme une « ville », les participants ont été classés selon trois aires géographiques spécifiques (Paris Intra-Muros, petite couronne et grande couronne). Ces trois aires géographiques sont marquées par des situations sociodémographiques et géographiques spécifiques notamment en termes de densité, de niveau socioéconomique, etc. qui pourraient influencer l'association entre le NSE et l'exposition au NO<sub>2</sub>.

Les analyses ont été conduites avec les logiciels R Statistical software (Version 3.0.3) et SAS 9.3.

## Résultats

La population d'étude (Tableau 11, page 68) était composée de 48% d'hommes avec un âge moyen de 44 ans. L'âge moyen de fin d'études était de 20 ans. La proportion de participants exerçant des métiers manuels était comprise entre 6% pour Paris et 38% à Galdakao. Cette proportion était en générale plus élevée dans les villes espagnoles (31%) que dans les autres villes. La proportion d'inactifs variait entre 4% et 15% selon les villes. Enfin, le taux de chômage résidentiel variait entre 3% (Pavie) et 22% (Huelva).

En moyenne, les participants avec un faible niveau d'études exerçaient les métiers les moins qualifiés (Annexe, Tableau A2). L'âge de fin d'études était en moyenne de 22 ans pour les participants avec les métiers les plus qualifiés et de 17 ans pour les participants avec les métiers les moins qualifiés. De manière générale, les participants avec un faible niveau d'études ou exerçant les métiers les moins qualifiés vivaient dans des quartiers avec un niveau de chômage plus élevé mais cette tendance n'était pas significative pour toutes les villes (9 villes sur 16 et 11 villes sur 16 pour le niveau d'études et les catégories socioprofessionnelles, respectivement (Annexe, Tableau A3). Les participants avec un niveau d'études haut vivaient dans des quartiers avec un taux de chômage moyen de 9.4% contre 10.7% pour les participants classés avec un niveau bas d'études. On retrouvait également une association avec la CSP et le taux de chômage. Les participants exerçant les métiers les plus qualifiés résidaient dans des quartiers avec un taux de chômage moyen de 9.2% contre 11.8% pour les participants avec les métiers les moins qualifiés.

Tableau 11 Caractéristiques des participants

Villes	n	Hommes, %	Age, m ±s	Age de fin d'études, m ±s	Catégories socioprofessionnelles, %					Taux de chômage résidentiel <sup>¶</sup> , m (min-max)
					I	II	III	IV	Inactifs	
Norwich	242	43.0	43.6 ±6.5	17.6 ±3.1	25.6	19.4	27.3	24.0	3.7	11.1 (2.1-34.1)
Ipswich	338	42.3	42.4 ±6.8	17.1 ±2.6	22.5	16.6	30.8	22.2	8.0	10.4 (2.4-32.0)
Anvers	500	49.9	42.7 ±6.9	20.2 ±3.1	33.0	18.6	31.0	16.8	0.7	8.2 (0.8-31.2)
Paris	785	48.3	41.7 ±12.9	21.3 ±3.6	41.7	23.6	18.5	6.2	10.1	10.6 (3.0-28.0)
Lyon	210	46.7	48.4 ±15.3	19.5 ±3.7	20.5	24.8	26.2	21.0	7.6	9.1 (3.4-25.1)
Grenoble	690	52.9	44.9 ±13.4	20.8 ±3.8	37.5	20.1	17.4	13.9	11.0	9.8 (3.4-31.3)
Marseille	119	43.7	49.2 ±15.8	20.6 ±3.4	46.2	20.2	14.3	9.3	10.1	12.1 (4.9-35.0)
Genève	612	49.4	52.1 ±11.3	20.5 ±4.3	32.4	20.4	24.8	11.4	11.0	4.3 (0.7-9.1)
Vérone	179	44.1	42.6 ±7.1	19.0 ±4.7	25.8	13.7	29.0	23.7	7.9	4.5 (1.0-15.4)
Pavie	188	53.7	44.2 ±6.6	18.7 ±4.6	25.8	13.7	29.0	23.7	7.9	3.4 (0.7-14.3)
Turin	170	46.6	42.9 ±7.0	19.5 ±5.2	21.6	13.1	36.4	22.1	6.8	7.4 (1.4-21.7)
Oviedo	315	49.8	42.9 ±7.1	19.3 ±4.6	26.7	10.8	29.2	28.6	4.8	14.0 (7.5-33.3)
Galdakao	408	48.5	40.7 ±7.3	18.2 ±4.1	17.9	8.6	25.3	37.7	10.5	10.7 (3.1-21.9)
Barcelone	284	44.4	41.9 ±7.1	18.8 ±4.9	28.9	14.4	29.6	21.1	6.0	10.9 (4.1-26.4)
Albacete	419	46.8	40.8 ±7.3	17.7 ±4.9	17.0	10.0	29.4	33.2	10.5	14.6 (7.7-60.4)
Huelva	233	50.2	41.1 ±7.2	18.0 ±4.6	17.6	9.4	27.9	30.5	14.6	21.8 (10.7-41.4)
Total	5692	48.2	43.9 ±10.6	19.5 ±4.3	29.1	17.0	25.6	19.6	8.7	10.0 (0.7-60.4)

Les villes sont triées du nord au sud ; m ±s: moyenne ±écart-type

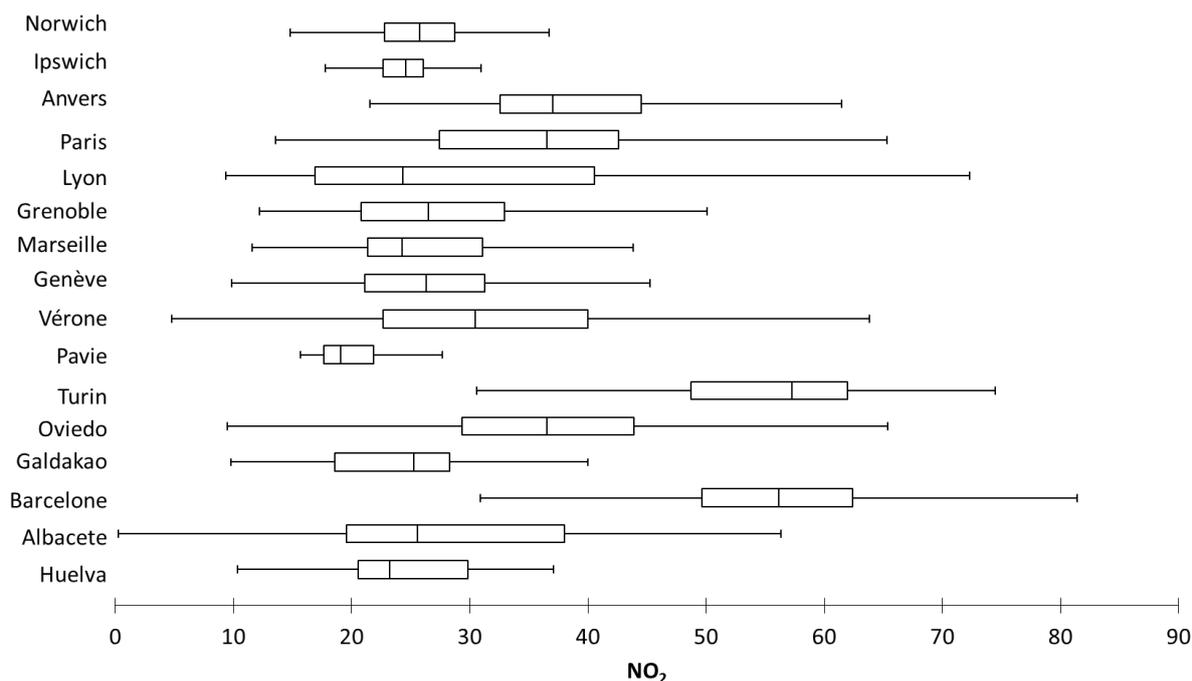
<sup>a</sup>ECRHS, <sup>b</sup>EGEA, <sup>c</sup>SAPALDIA; Paris: ECRHS n=386, EGEA n=399, Grenoble: ECRHS n=350, EGEA n=340.

Catégories socioprofessionnelles : I : Cadres et professions intellectuelles ; II : Professions intermédiaires ; III Employés et personnels de service ; IV : Professions manuelles, employés et ouvriers non qualifiés

<sup>¶</sup>Le taux de chômage du quartier de résidence (assigné individuellement à chaque participant à partir de leur adresse de résidence).

La distribution du NO<sub>2</sub> (Figure 6) était caractérisée par une forte hétérogénéité entre les villes avec des médianes variant de 21 (Pavie ; IT) à 57 µg m<sup>-3</sup> (Barcelone ; ES). Des variations substantielles ont été également constatées à l'intérieur des villes. La différence moyenne entre la valeur la plus faible de NO<sub>2</sub> et la plus haute était de 50 µg m<sup>-3</sup>. Les plus fortes variations étaient constatées à Paris (FR) (85.0) et Barcelone (ES) (92.8).

*Figure 6 Distribution du niveau de NO<sub>2</sub> (µg/m<sup>3</sup>) par centre (minimum, 25%, médiane, 75% et maximum)*



### ***Associations entre le niveau socioéconomique et l'exposition au NO<sub>2</sub> (données poolées)***

Les analyses « poolées » sont présentées dans le tableau 12 (page 71).

Dans le modèle prenant en compte uniquement la ville comme niveau, il apparaît que les participants avec un niveau d'études bas ou exerçant des métiers peu ou pas qualifiés (CSP-IV) étaient significativement moins exposés au NO<sub>2</sub> (variation en pourcentage (IC95%) : Niveau d'études Bas vs Haut= -6.9% (-9.1; -4.7); CSP-IV vs CSP-I=-5.6% (-8.2; -3.0)). Inversement, le fait de résider dans un quartier avec un haut niveau de chômage était associé à une plus forte exposition au NO<sub>2</sub> (7.3% (6.2; 8.5) pour l'augmentation d'1 écart-type du taux de chômage). Comme attendu, l'introduction d'un effet aléatoire pour le quartier de résidence avait pour conséquence de diminuer la force des associations mais ces dernières restaient significatives pour le niveau d'études et le taux de chômage.

Pour les trois indicateurs du NSE, il y avait une forte hétérogénéité entre les villes ( $I^2 > 76\%$ ,  $p < 0.001$ ). C'est-à-dire que 76% de l'hétérogénéité était expliquée par les différences entre les villes.

### ***Associations entre le niveau socioéconomique et l'exposition au NO<sub>2</sub> (stratifiées par villes)***

Les analyses ville par ville montrent que le NSE individuel était peu ou pas associé au NO<sub>2</sub> pour la plupart des villes (tableau 13, page 72).

Pour le niveau d'études, les associations étaient significatives uniquement pour Lyon et Vérone. A Lyon, une association significative non linéaire a été observée. Comparés aux participants avec un niveau d'études haut, les participants avec un niveau d'études intermédiaire étaient les moins exposés (Intermédiaire vs Haut = -9.4 (-17.0; -0.9)). A Vérone, les participants avec un niveau d'études bas étaient significativement moins exposés que les participants avec un niveau d'études haut (-16.1 (-26.5; -4.3)).

Pour la CSP, une association significative a été observée avec le niveau intermédiaire à Paris et Oviedo. Les participants classés dans la CSP-III (Employés et personnels de service) étaient moins exposés que les participants classés dans la CSP-I (-3.3 (-6.4; -0.1) et Oviedo (-8.7 (-15.7; -1.2)). A Paris, les associations étaient à la limite de la signification pour les trois catégories de CSP avec une tendance linéaire ( $p = 0.03$ ) entre les catégories.

Concernant le NSE résidentiel, le fait de résider dans un quartier avec un taux de chômage élevé était associé à une plus forte exposition au NO<sub>2</sub> après prise en compte du NSE individuel dans la plupart des villes à l'exception d'Oviedo et de Barcelone où des associations inverses étaient observées. Enfin, les associations à Pavie, Turin et Albacete n'étaient pas significatives.

Tableau 12 Association entre le NSE individuel et contextuel et le NO<sub>2</sub> (données poolées).

	n	Modèle linéaire multiniveau avec effet aléatoire sur la ville (niveau 2)			Modèle linéaire multiniveau avec effet aléatoire sur le quartier (niveau 2) et la ville (niveau 3)		
		Modèle 1	Modèle 2	Modèle 3	Modèle 1bis	Modèle 2bis	Modèle 3bis
Niveau d'études							
Haut (réf.)	1917	0	0		0	0	
Intermédiaire	2001	-4.5 (-6.6; -2.3)	-5.1 (-7.1; -3.0)		-1.3 (-2.7; -0.2)	-1.3 (-2.7; 0.2)	
Bas	1774	-6.9 (-9.1; -4.7)	-8.7 (-10.8; -6.5)		-1.7 (-3.2; -0.1)	-1.8 (-3.3; -0.2)	
p de tendance <sup>€</sup>		<0.0001	<0.0001		0.04	0.03	
CSP							
I (réf.)	1657	0		0	0		0
II	967	-2.6 (-5.3; 0.2)		-2.7 (-5.4; 0.01)	1.0 (-0.8; 2.9)		1.0 (-0.8; 2.9)
III	1457	-1.0 (-3.5 ; 1.6)		-2.0 (-4.1; 0.5)	-0.6 (-2.3;1.0)		-0.7 (-2.3; 1.0)
IV	1118	-5.6 (-8.2 ; -3.0)		-7.9 (-10.4; -5.3)	-0.6 (-2.5;1.2)		-0.8 (-2.6; 1.1)
p de tendance <sup>€</sup>		0.001		<0.0001	0.03		0.03
Taux de chômage	5692	7.3 (6.2; 8.5)	7.8 (6.7; 8.9)	7.7 (6.6; 8.8)	3.33 (0.71; 6.01)	3.2 (1.5; 5.0)	3.3 (1.5; 5.1)

Les résultats sont exprimés en pourcentage du changement du niveau de NO<sub>2</sub> moyen annuel en utilisant la formule  $[\exp(\beta)-1]*100$ . Une valeur négative (exprimée en pourcentage) indique une exposition au NO<sub>2</sub> moins élevée comparée à la catégorie de référence pour le niveau d'études et la CSP. Pour le taux de chômage, le changement est exprimé pour l'augmentation d'un écart-type.

<sup>€</sup> Pour calculer le p de tendance, la variable a été introduite dans le modèle comme un variable quantitative.

Modèle 1 et 1bis : chaque indicateur considéré séparément

Modèle 2 et 2 bis : Niveau d'études ajusté mutuellement sur le taux de chômage du quartier de résidence

Modèle 3 et 3 bis: CSP ajusté mutuellement sur le taux de chômage du quartier de résidence

Tous les modèles sont ajustés sur la cohorte, l'âge et le sexe

CSP (catégories socioprofessionnelles) : I : Cadres et professions intellectuelles ; II : Professions intermédiaires ; III Employés et personnels de service ; IV : Professions manuelles, employés et ouvriers non qualifiés.

Tableau 13 Association NSE individuel (niveau d'études et CSP) et NO<sub>2</sub> avec prise en compte simultanée du NSE résidentiel

Villes	n	Niveau d'études			Taux de chômage	CSP (réf.= I ; Cadres et professions intellectuelles)				Taux de chômage
		Intermédiaire	Bas	p <sup>ε</sup>		II	III	IV	p <sup>ε</sup>	
Norwich	242	-0.9 (-5.7; 4.3)	-1.1 (-7.7; 6.0)	0.71	<b>9.4 (5.1; 13.8)</b>	-0.1 (-6.1; 6.2)	0.1 (-6.1; 6.7)	4.9 (-1.5; 11.8)	0.45	<b>9.7 (5.3; 14.3)</b>
Ipswich	338	2.0 (-0.6; 4.7)	0.5 (-2.8; 3.8)	0.69	<b>4.9 (1.0; 8.9)</b>	2.3 (-1.2; 5.8)	1.6 (-1.4; 4.7)	0.6 (-2.5; 3.7)	0.99	<b>5.0 (1.2; 9.1)</b>
Anvers	500	0.6 (-2.2; 3.4)	1.2 (-1.9; 4.3)	0.45	<b>14.9 (11.8; 18.2)</b>	0.9 (-2.5; 4.4)	1.6 (-1.4; 4.6)	-1.7 (-5.0; 1.7)	0.63	<b>15.1 (11.9; 8.3)</b>
Paris	785	0.1 (-2.6; 2.9)	-0.3 (-3.1; 2.6)	0.84	<b>13.7 (9.7; 17.8)</b>	-2.3 (-5.0; 0.6)	<b>-3.3 (-6.4; -0.01)</b>	-4.8 (-9.5; 0.1)	0.03	<b>13.7 (9.7; 17.8)</b>
Lyon	210	<b>-9.4 (-17.0; -0.9)</b>	<b>-3.6 (-12.3; 5.9)</b>	0.58	<b>12.6 (2.2; 24.0)</b>	3.2 (-5.7; 12.9)	-3.9 (-12.5; 5.5)	-2.1 (-11.7; 8.6)	0.78	<b>13.0 (2.5; 24.6)</b>
Grenoble	690	0.5 (-2.1; 3.0)	0.8 (-1.9; 3.7)	0.56	<b>9.3 (5.1; 13.7)</b>	1.8 (-1.1; 4.8)	1.1 (-2.1; 4.3)	3.1 (-0.4; 6.7)	0.20	<b>9.1 (4.9; 13.5)</b>
Marseille	119	-1.9 (-10.4; 7.3)	-7.1 (-16.1; 2.9)	0.13	<b>12.1 (7.1; 17.4)</b>	-8.6 (-16.6; 0.1)	-6.9 (-15.2; 2.2)	-4.8 (-15.8; 7.7)	0.07	<b>12.1 (7.0; 17.3)</b>
Genève	612	-2.0 (-4.5; 0.6)	-1.8 (-4.4; 0.9)	0.18	<b>9.5 (4.7; 14.6)</b>	1.7 (-1.3; 4.8)	-1.0 (-3.7; 1.9)	-0.7 (-4.1; 2.8)	0.72	<b>9.3 (4.4; 14.3)</b>
Vérone	179	-0.9 (-15.8; 16.8)	<b>-16.1 (-26.5; -4.3)</b>	0.01	<b>14.0 (3.6; 25.3)</b>	1.9 (-20.8; 31.0)	-2.7 (-18.3; 15.8)	-12.9 (-28.1; 5.4)	0.07	<b>13.3 (2.9; 4.7)</b>
Pavie	188	0.1 (-4.2; 4.6)	-1.4 (-5.4; 2.6)	0.48	2.6 (-1.0; 6.4)	-2.6 (-8.2; 3.4)	-3.7 (-7.8; 0.7)	-2.5 (-7.6; 2.8)	0.17	2.7 (-0.9; 6.4)
Turin	170	2.8 (-5.9; 12.3)	5.9 (-3.9; 16.6)	0.22	2.3 (-1.4; 6.1)	9.5 (-3.6; 24.4)	9.6 (-0.6; 20.8)	11.7 (-0.1; 25.0)	0.07	2.3 (-1.3; 6.1)
Oviedo	315	-0.4 (-7.2; 7.0)	-5.0 (-12.3; 3.0)	0.25	<b>-14.1 (-23.6; -3.3)</b>	0.8 (-9.5; 12.3)	<b>-8.7 (-15.7; -1.2)</b>	-5.9 (-13.2; 2.1)	0.07	<b>-13.7 (-23.6; -2.8)</b>
Galdakao	408	-1.3 (-5.1; 2.8)	-3.3 (-7.8; 1.5)	0.18	<b>21.8 (14.1; 30.1)</b>	3.9 (-3.1; 11.4)	3.6 (-1.6; 9.0)	3.3 (-1.8; 8.6)	0.67	<b>21.4 (13.6; 29.6)</b>
Barcelone	284	3.3 (-2.7; 9.7)	3.7 (-3.3; 11.2)	0.28	<b>-7.7 (-12.7; -2.4)</b>	3.4 (-4.8; 12.2)	3.4 (-2.8; 10.1)	4.1 (-2.6; 11.2)	0.16	<b>-7.7 (-12.7; -2.5)</b>
Albacete	419	-10.3 (-21.1; 1.9)	-8.4 (-18.4; 2.9)	0.11	-7.9 (-17.5; 2.9)	-3.7 (-18.2; 13.5)	-6.1 (-18.2; 7.8)	-4.6 (-16.5; 9.1)	0.34	-8.3 (-18.0; 2.6)
Huelva	233	-1.0 (-6.1; 4.3)	-2.6 (-8.5; 3.6)	0.39	1.9 (-2.3; 6.4)	8.5 (-0.1; 17.9)	4.1 (-2.1; 10.8)	6.8 (0.1; 13.8)	0.15	1.0 (-3.2; 5.3)

Les résultats sont exprimés en pourcentage du changement du niveau de NO<sub>2</sub> moyen annuel en utilisant la formule  $[\exp(\beta)-1]*100$ . Une valeur négative (exprimée en pourcentage) indique une exposition au NO<sub>2</sub> moins élevée comparée à la catégorie de référence pour le niveau d'études et la CSP. Pour le taux de chômage, le changement est exprimé pour l'augmentation d'un écart-type.

<sup>ε</sup> Pour calculer le p de tendance, la variable a été introduite dans le modèle comme un variable quantitative.

CSP (catégories socioprofessionnelles) : I : Cadres et professions intellectuelles ; II : Professions intermédiaires ; III Employés et personnels de service ; IV : Professions manuelles, employés et ouvriers non qualifiés.

## *Analyses de sensibilité*

Les analyses de sensibilité sont présentées en annexe (pages 150 à 154).

Les indices de désavantage étaient moyennement à fortement corrélés avec le taux de chômage selon les villes (coefficient de Pearson compris entre 0.30 et 0.85). Les associations observées entre les indices de désavantage et le NO<sub>2</sub> étaient similaires à celles observées avec le taux de chômage (Annexe, Tableau A4). Ainsi, dans la plupart des villes, les participants résidant dans un quartier désavantagé (indice de désavantage élevé) étaient plus exposés au NO<sub>2</sub>.

En considérant l'exposition au NO<sub>2</sub> en dichotomique (<75<sup>e</sup> percentile vs ≥75<sup>e</sup> percentile) (Annexe, Tableau A5), nous avons observé des résultats similaires à ceux obtenus avec les modèles de régressions linéaires (Tableau 13) : pour les villes où le taux de chômage était associé positivement au NO<sub>2</sub>, on observait des OR >1 et pour les trois villes où le taux de chômage était associé négativement au NO<sub>2</sub> (Oviedo, Barcelone et Albacete), on observait de manière cohérente des OR <1.

Enfin, en considérant les participants résidant dans la métropole parisienne en trois entités distinctes (Paris-centre, première couronne et 2e couronne) (Annexe, « Etude de Cas : Ile-de-France », page 153 et suivante), nous avons observé des résultats similaires à ceux considérant le centre « Paris » comme une seule entité. Cependant, les résultats n'étaient pas significatifs du fait d'un manque de puissance statistique.

## Discussion

La présente étude a permis d'évaluer, grâce aux données de trois cohortes européennes, si le NSE, évalué au niveau individuel et contextuel, était associé au NO<sub>2</sub>, marqueur du trafic routier, dans 16 villes d'Europe occidentale. Nous avons observé, dans les analyses poolées, que les participants avec un niveau d'études bas ou exerçant des métiers peu ou pas qualifiés étaient moins exposés au NO<sub>2</sub>. Cependant, les participants résidant dans des quartiers avec un taux de chômage élevé étaient plus exposés au NO<sub>2</sub>. Les analyses poolées masquaient une importante hétérogénéité des associations entre les villes ce qui suggère que le phénomène d'inégalité environnementale lié au trafic routier est difficilement généralisable en Europe. Dans les analyses stratifiées par ville, il a été observé d'une manière générale que les associations entre le NSE individuel et le NO<sub>2</sub> étaient faibles voire inexistantes pour la plupart des villes. Les associations entre le niveau d'études d'une part et la CSP d'autre part avec le NO<sub>2</sub> allaient dans le même sens suggérant que ces deux variables (niveau d'études et CSP) mesuraient le même phénomène<sup>387,388</sup>. Nos résultats observés avec le NSE individuel sont également cohérents avec deux études espagnoles comparables<sup>256,257</sup>. Ces deux publications ont montré que le niveau d'études n'étaient pas associés au niveau d'exposition aux NO<sub>2</sub> évaluée à l'adresse résidentielle grâce à des modèles LUR.

Les associations entre le NSE contextuel et le NO<sub>2</sub> étaient souvent en opposition à ce qui était observé avec le NSE individuel : dans la plupart des villes, plus le taux de chômage était élevé et plus l'exposition au NO<sub>2</sub> était importante. Des associations inverses entre NSE individuel et contextuel et l'exposition au NO<sub>2</sub> ont également été reportées dans des études multiniveaux en Europe<sup>245</sup> et au Canada<sup>389</sup>. Une explication possible, de ces associations inverses observées pour les NSE individuel et contextuel, pourrait être que le fait de prendre en compte le quartier de résidence dans le modèle permet d'ajuster sur des facteurs plus larges que les conditions socioéconomiques comme par exemple le niveau d'urbanisation, etc. Le lieu de résidence est socialement marqué dans les villes en Europe et la pollution de l'air est spatialement localisée à l'intérieur des villes, en conséquence le degré par lequel la pollution de l'air est liée au NSE pourrait être plus marqué en fonction du quartier de résidence plutôt que selon le NSE individuel<sup>390</sup>. Dans notre étude, la plus grande part de variabilité était expliquée par les villes d'abord, par le quartier de résidence ensuite et pour une part plus faible par le NSE individuel.

Dans les analyses poolées, la prise en compte des effets aléatoires de la ville et du quartier de résidence a eu pour effet de réduire les associations autant pour le NSE individuel que contextuel et a été observé dans d'autres études<sup>245,338,391</sup>. Cela montre l'importance de prendre en

compte la structure hiérarchique des données. Avec l'approche multiniveau, les associations avec le taux de chômage variaient peu alors que les associations avec les indicateurs du NSE individuel baissaient fortement pour la plupart des villes, comparées aux modèles de régressions linéaires simples (sans prise en compte de la structure hiérarchique des données). Les associations ville par ville sont non significatives dans la majorité des villes, mais la tendance est similaire à ce qui est retrouvé dans les analyses poolées (association négative). C'est aussi le cas pour les catégories socioprofessionnelles.

A notre connaissance, cette présente étude est la première incluant un échantillon important de villes représentatives de l'Europe occidentale en termes d'exposition à la pollution au trafic avec une variabilité inter- et intra-urbaine et également en termes de caractéristiques socioéconomiques. Le NO<sub>2</sub> a été utilisé comme un marqueur de trafic qui est connu pour avoir une grande variabilité intra-urbaine et donc est plus approprié pour étudier l'association avec le NSE individuel comparé aux particules fines, par exemple, qui ont une moindre variabilité spatiale<sup>235,244,375</sup>. Le NO<sub>2</sub> a été estimé à l'adresse résidentielle des participants avec un protocole harmonisé à travers les différents centres. Les indicateurs socioéconomiques individuels et contextuels ont également été homogénéisés pour être comparables entre les différents pays. Le fait de prendre en compte le NSE à ces deux échelles constitue également une force de l'analyse car il a été montré que les deux étaient associés indépendamment à la santé<sup>224,330,390,392-394</sup> et cela a été peu étudié en lien avec la pollution de l'air<sup>23,244,395</sup>. Nous avons utilisé un indicateur contextuel défini à l'échelle la plus fine disponible dans les différents pays pour avoir un zonage qui soit suffisamment fin pour refléter les variations locales, en termes d'expositions et de situations sociales, afin de limiter le problème du MAUP tel que recommandé<sup>240</sup>. Nous avons utilisé deux marqueurs du NSE individuel et les associations observées entre le niveau d'études, d'une part, et la CSP d'autre part, et le NO<sub>2</sub> suivaient des tendances similaires. Cela suggère que nos résultats sont robustes et que les indicateurs mesuraient le même phénomène<sup>387</sup>.

Notre étude comporte des limites. Du fait de la confidentialité des données, nous n'avons pas accès à l'adresse précise des participants pour ces analyses et nous n'étions pas en mesure d'étudier leur distribution spatiale au sein des villes. Pour prendre en compte la structure hiérarchique des données et l'agrégation des participants dans un même quartier de résidence, nous avons utilisé un modèle multiniveaux « aspatial ». Cependant, dans la plupart des villes, les participants étaient peu regroupés au sein d'un même quartier de résidence. Des erreurs de classement, notamment dans l'estimation de l'exposition au NO<sub>2</sub>, liées à l'imprécision du géocodage des adresses résidentielles<sup>396</sup> ou du modèle d'estimation en lui-même, pourraient mener à une sous-estimation des liens entre NSE et pollution. Cependant, la modélisation LUR

est à ce jour la plus pertinente pour capter tout le spectre d'exposition dans des zones où la variabilité spatiale est importante, notamment en ville <sup>397</sup>.

Pour évaluer le NSE à l'échelle individuelle, nous disposions du niveau d'études et du métier « principal » (i.e. avec la durée la plus longue entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>e</sup> questionnaire) pour les trois études. Pour le niveau d'études, nous avons fait le choix d'utiliser la méthode des tertiles spécifiques pour chaque pays pour prendre en compte les différences de niveau d'études entre les pays notamment entre les pays du nord et les pays du sud. Nous n'avons pas pu utiliser la Classification internationale type de l'éducation (CITE) car nous ne disposions pas du domaine d'études et du diplôme obtenu. Nous avons comparé des villes d'Europe occidentale considérées comme industrialisées, en opposition aux pays de l'Europe orientale, en transition économique. Nous avons pris en compte les différences de niveaux d'études entre les pays d'Europe occidentale en utilisant les tertiles spécifiques malgré la perte d'information en passant d'une variable quantitative à une variable en classe. Les systèmes d'éducation sont différents en Europe et le niveau d'études peut avoir un poids différent dans la position sociale des individus selon le pays. Dans cette étude, nous disposions également du métier exercé et ce dernier était corrélé avec le niveau d'études dans tous les pays. Ce qui tend à montrer une certaine homogénéité de concept entre les indicateurs quel que soit le pays.

Dans cette analyse, le NSE résidentiel était évalué par le taux de chômage qui était le seul indicateur disponible comparable pour un maximum de villes. Un seul indicateur ne permet sûrement pas de caractériser le contexte résidentiel des participants. Des études utilisant uniquement le taux de chômage pour caractériser le NSE contextuel ont néanmoins montré des associations avec des événements de santé <sup>195,382,383,398,399</sup>. De plus, une analyse de sensibilité incluant des indices composites de désavantage pour les villes où cette information était disponible a montré des résultats en cohérence avec ceux observés avec le taux de chômage. Une autre limite potentielle était que les villes étaient sensiblement différentes en taille et en densité de population. Cependant, l'analyse de sensibilité menée à Paris montrait des résultats cohérents avec les analyses dans l'ensemble. Cette étude inclut de nombreuses villes d'Europe, cependant, la taille des échantillons dans chaque ville était relativement faible et pourrait expliquer l'absence d'association avec le NSE individuel. De même d'autres informations n'ont pas été prise en compte comme les expositions professionnelles et les différentes activités en dehors du quartier résidentiel <sup>400</sup> qui pourraient créer ou renforcer les disparités environnementales.

La distribution inégale des expositions environnementales en fonction du NSE est un phénomène complexe en Europe et notre étude n'a pas pu mettre en évidence de tendance entre

les villes étudiées pour ce qui est de la pollution liée au trafic routier. Il apparaît que l'association entre le NSE et la pollution liée au trafic routier devrait être étudiée de manière spécifique dans chaque pays. Dans la plupart des études portant sur l'association entre la pollution de l'air et la santé seul le NSE individuel est pris en compte. Néanmoins, nos résultats suggèrent de prendre en compte le NSE à niveau individuel et contextuel dans l'étude des effets de la pollution sur la santé car ils ne recouvrent pas les mêmes concepts et permettent de mieux décrire la complexité des disparités environnementales en lien avec la pollution atmosphérique liée au trafic routier.

## 5.2. Niveau socioéconomique et contrôle de l'asthme dans Asthma-E3N

### 5.2.1. Comparaison d'indices de désavantage pour mesurer le contexte social de résidence dans la population E3N

Ce travail a été présenté au congrès de l'*European Respiratory Society* (ERS) à Munich en septembre 2014, au congrès de la Société Française de Santé Publique à Tours en novembre 2015 et a fait l'objet d'un article : « Ability of ecological deprivation indices to measure social inequalities in a French cohort », *BMC Public Health* (en révision).

#### Contexte et objectifs

Les résultats discordants observés dans la littérature sur les associations entre NSE et l'asthme soulèvent des questions méthodologiques et notamment dans la caractérisation de la position sociale des individus<sup>15,300</sup> qui est une réalité complexe et multidimensionnelle<sup>28</sup>. Au niveau individuel, le NSE est généralement évalué dans les études épidémiologiques selon trois domaines principaux : le niveau d'études, les catégories socioprofessionnelles et, dans une moindre mesure, les revenus. Il peut être intéressant, en complément d'indicateurs du NSE au niveau individuel, d'utiliser des indicateurs évalués au niveau contextuel (contexte social de résidence) afin de caractériser de manière plus fine la position sociale d'un individu. Au niveau contextuel, la caractérisation de l'environnement social des individus pose des questions méthodologiques notamment dans le choix des indicateurs et de l'échelle d'analyse<sup>304</sup>.

Plusieurs indices de désavantage ont été développés récemment en France à partir de données de recensement<sup>325,333</sup>, sur le modèle britannique de l'indice de Townsend<sup>305</sup>. Ces différents indices composites ont été développés dans des contextes différents et avec des méthodes de construction différentes. De ce fait, la validité de ces indicateurs pour étudier les disparités sociales de santé dans des populations spécifiques comme les personnes âgées pose question et a été peu étudiée<sup>29</sup>.

L'objectif principal de ce travail était de comparer et d'évaluer la pertinence de trois indices de désavantage (ID) – Townsend, FDep (*French Deprivation Index*) et EDI (*European Deprivation Index*) – pour caractériser le contexte social de résidence dans le cadre spécifique de

la population E3N constituée de femmes âgées avec un niveau socioéconomique relativement plus élevé que la population générale dans les mêmes catégories d'âge.

Deux objectifs spécifiques ont été définis : 1) quantifier le degré de concordance entre les différents ID; 2) tester la validité externe de ces ID, en comparant leur capacité à mesurer des associations attendues à un niveau contextuel avec le statut tabagique et le surpoids.

Les analyses reposent sur 2 hypothèses bien connues pour les femmes âgées en France : l'initiation tabagique est associée à un niveau d'études élevé alors qu'un indice de masse corporelle élevé est associé à un niveau d'études bas <sup>217,401,402</sup>. Chaix & Chauvin soulignent que les effets du NSE au niveau contextuel pour les comportements ou les facteurs associés au style de vie (comme le tabagisme ou l'alimentation) « opèrent » généralement dans la même direction que les effets du NSE individuel, impliquant notamment des mécanismes de diffusion de normes et de standards qui vont modeler les comportements individuels <sup>265</sup>. Plusieurs études ont montré que facteurs associés au style de vie (comme le tabagisme ou le surpoids) peuvent être prédits par le NSE contextuel <sup>403</sup>, même s'il y a peu d'études concernant spécifiquement les femmes âgées en France.

Ainsi, pour notre analyse, nous faisons les hypothèses suivantes pour les ID : (i) dans cette cohorte de femmes âgées, les femmes résidant dans les IRIS les plus désavantagés seront moins fumeuses et plus souvent en surpoids ; (ii) pas d'associations attendues entre l'indice de Townsend et le statut tabagique et le surpoids du fait que cet indice est moins adapté au contexte français ; (iii) les indices FDep et EDI, développés pour le contexte français (mais utilisant des méthodes d'estimation différentes), pourraient classer de manière différente les femmes en fonction de leur contexte social de résidence.

L'objectif final est d'évaluer quel ID est le plus adapté pour capter le contexte social de résidence de notre population spécifique de femmes âgées comme un préalable à l'étude de l'association entre le NSE individuel et contextuel et la santé respiratoire dans cette population.

## Matériel et Méthodes

### *Population d'études*

L'analyse a porté sur les répondantes du questionnaire 8 (2005) de l'étude E3N (n=71411).

### *Niveau d'études*

Le NSE individuel a été évalué à partir du niveau d'études dont l'information a été recueillie lors du premier questionnaire (Q1). La question, basée sur le niveau de diplôme, comportait 6 items de réponse : « pas d'études », « certificat d'études », « BEPC-CAP », « Bac à Bac+2 », « Bac+3 à Bac+4 », « au moins Bac+5 ». Pour des raisons d'effectifs, la variable a été recodée en 4 classes en regroupant dans une seule catégorie les femmes avec un niveau inférieur au Bac.

### *Indices de désavantage*

Trois indices de désavantage ont été comparés: Townsend, FDep (*French Deprivation Index*) et EDI (*European Deprivation Index*) (Tableau 14). L'indice de Townsend<sup>305</sup> est généré à partir de la somme de quatre variables standardisées en utilisant la méthode du z-score. L'indice EDI est composé de 10 variables pondérées<sup>333</sup>. Les coefficients de pondération de chaque variable correspondent aux coefficients de la régression logistique multivariée modélisant l'association des variables contextuelles avec les variables individuelles extraites de la version française du questionnaire « Statistiques de l'Union européenne sur le revenu et les conditions de vie » (EU-SILC), mis en place par Eurostat, l'office de statistiques de l'Union européenne. Enfin, l'indice FDep, initialement construit à l'échelle des communes<sup>325</sup> est la combinaison des valeurs de quatre variables sélectionnées *a priori*. L'indice FDep est la combinaison des valeurs de ces quatre variables sur le premier axe de l'ACP.

Les indices de désavantage ont été calculés à l'échelle des IRIS pour la France Métropolitaine à partir des données de recensement de 2009. Le score EDI a été fourni par Carole Pornet pour l'ensemble de la France<sup>333</sup>. Townsend et FDep ont été calculés spécifiquement pour les analyses à l'échelle de l'IRIS. Pour calculer Townsend, le nombre moyen d'habitants par pièce a été utilisé comme *proxy* du concept de surpeuplement non disponible dans le recensement français<sup>325</sup>. Pour la France entière, l'information était complète pour les trois indices pour 44709 IRIS (soit 89%). Pour des raisons de confidentialité, le revenu médian (utilisé pour FDep) n'est pas disponible dans les IRIS de moins de 50 ménages et nous avons donc exclu 5481 IRIS. Ces IRIS sont principalement situés dans des zones rurales ou à faible densité de population.

Tableau 14 Variables utilisées dans les trois indices de désavantage et leur distribution France entière (n=44709 IRIS)

	FDep	EDI	Townsend
<b>Distribution</b>			
Moyenne $\pm$ écart type	-0.1 $\pm$ 0.8	0.0 $\pm$ 4.1	0.02 $\pm$ 3.2
Min-Max	-4.2 – 4.6	-11.7 – 51.1	-8.9 – 19.3
		(Coefficient de pondération)	
Taux de chômage, %	x	x (0.47)	x
Ouvriers (et employés <sup>1</sup> ) dans la population active, %	x	x (0.37)	-
Revenu médian par unité de consommation	x	-	-
Population $\geq$ 15 ans avec niveau d'études $\geq$ Bac+2	x	-	-
Foyers de parents isolés, %	-	x (0.41)	-
Etrangers, %	-	x (0.23)	-
Faible niveau d'études, %	-	x (0.19)	-
Foyers sans voiture, %	-	x (0.52)	x
Foyers non propriétaires, %	-	x (0.55)	x
Foyers sans système de chauffage, %	-	x (0.34)	-
Foyers surpeuplés, %	-	x (0.11)	x
Famille de plus de 6 personnes, %	-	x (0.45)	-

FDep=French Deprivation index, EDI=French European Deprivation Index ; <sup>1</sup> FDep uniquement

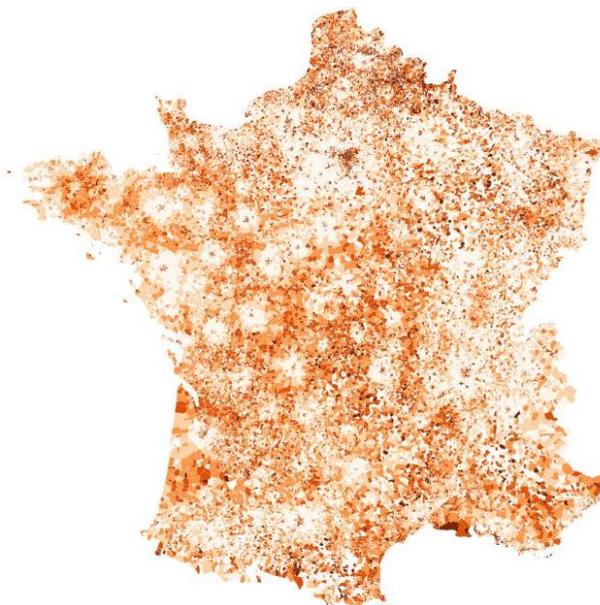
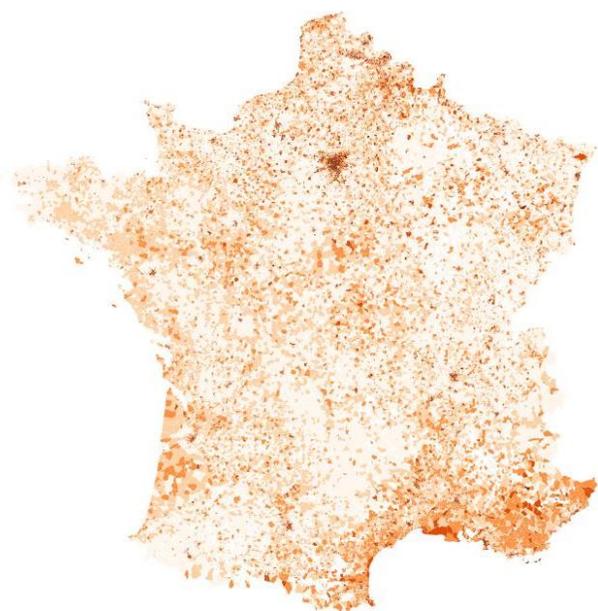
Les indices (en continu) ont ensuite été classés en quintiles pondérés par la population (France entière). Cette méthode permet de considérer la distribution de la population en fonction du niveau de désavantage et non la distribution des IRIS. Le quintile 1 (Q1) correspond aux IRIS contenant 20% de la population la moins désavantagée (cf. Annexe B1). Le quintile Q5 correspond aux IRIS contenant 20% de la population la plus désavantagée. La figure 7 représente la distribution des IRIS en fonction des quintiles de population. Pour Townsend, les zones rurales sont majoritairement classées comme peu désavantagées. On constate la tendance inverse pour FDep.

Figure 7 Distribution géographique des trois indices de désavantage à l'échelle de l'IRIS (en quintiles pondérés par la population)<sup>1</sup>

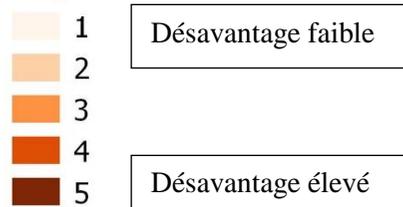
Townsend Index

EDI

FDep



### Légende



<sup>1</sup> La carte représente la distribution des IRIS

A partir des coordonnées géographiques des adresses résidentielles des femmes à la date du questionnaire en 2005 (Q8), géocodées antérieurement dans le cadre du projet ESCAPE, nous avons assigné l'IRIS correspondant, à l'aide du fond numérisé des IRIS de l'IGN (Contour Iris®) avec le logiciel QGIS® (<http://professionnels.ign.fr/contoursiris>). Le géocodage a été réalisé par interpolation linéaire de manière automatique par une société privée. La méthode a été décrite en détail par ailleurs <sup>396</sup>. Pour chaque adresse, nous disposons également du niveau de précision du géocodage. Le géocodage était considéré comme précis si l'adresse exacte avait été géocodée de manière automatique avec une précision estimée inférieure à 15 mètres.

Pour étudier l'impact des différences urbain/rural dans les associations, les adresses de résidence ont été classées en fonction du degré d'urbanisation de la commune d'appartenance, basé sur le concept de l'unité urbaine de l'INSEE. Une unité urbaine est « une commune ou un ensemble de communes présentant une zone de bâti continu (pas de coupure de plus de 200 mètres entre deux constructions) qui compte au moins 2000 habitants ». Le niveau d'urbanisation a été utilisé en 4 classes en fonction de la taille de la population : Paris et banlieue, urbain (100000 à 1999999 habitants), quasi-urbain (99999 à 10000) et quasi-rural/rural (<10000).

#### *Variables d'intérêt*

Le statut tabagique et le surpoids des femmes E3N ont été évalués à partir des données du questionnaire de 2005 (Q8). Le **statut tabagique** vie a été classé en deux catégories (non-fumeurs vs ex- et fumeurs actuels) pour évaluer de manière rétrospective l'initiation au tabagisme des femmes. Le **surpoids** a été défini à partir de l'indice de masse corporelle (IMC) (poids/taille<sup>2</sup>) avec une valeur seuil à 25kg/m<sup>2</sup>.

#### *Stratégie d'analyse*

Dans un premier temps, le **degré de concordance** entre les trois ID, a été évalué à l'aide du coefficient de Kappa pondéré de Cohen ( $\kappa_p$ ) <sup>404</sup>. Le  $\kappa$  de Cohen est un coefficient qui permet de mesurer l'accord entre deux variables qualitatives ayant les mêmes modalités. Le kappa simple (Tableau 15) considère uniquement les cas où il n'y pas de désaccord entre les indices. Le kappa pondéré permet d'accorder un poids décroissant aux désaccords modérés (entre 1 et 2 quintile(s) de différence). Il est recommandé d'utiliser une pondération dans le cas d'une échelle totalement ordonnée comme dans le cas présent <sup>404</sup>. Le coefficient de Kappa est toujours compris entre -1 et 1 (accord maximal). L'interprétation classique de la valeur obtenue est la suivante : 0.81–1.00 : accord excellent, 0.61–0.80: accord satisfaisant, 0.41–0.60: accord moyen, 0.21–0.40: accord faible, 0.00–0.20: accord très faible, <0: grand désaccord <sup>404</sup>.

*Tableau 15 Méthodes de calcul du Kappa avec et sans pondération*

	Simple (non pondéré)	Pondération linéaire	Pondération quadratique
Pas de désaccord	1	1	1
Désaccord de 1 catégorie	0	0.67	0.89
Désaccord de 2 catégories	0	0.33	0.56
Désaccord de 3 catégories	0	0	0

Dans un deuxième temps, la **validité externe** des différents ID a été étudiée. Afin d'évaluer la capacité à détecter les associations attendues avec le statut tabagique d'une part et le surpoids d'autre part, des régressions logistiques ont été utilisées. Pour le niveau d'études, la référence était  $\geq$  Bac+5. Pour les indices de désavantage, la référence était le quintile le moins désavantagé (Q1). Nous avons comparé ensuite les associations entre les différentes variables composant FDep et Townsend avec le tabac d'une part et le surpoids d'autre part. Cette décomposition est possible sachant que les variables sont centrées réduites pour les 2 ID (via une ACP pour FDep et via z-score pour Townsend) et sont simplement additionnées. Les différentes variables sont donc aussi comparables. Ce qui n'est pas le cas pour EDI car les variables sont pondérées.

Différentes **analyses de sensibilité** ont été effectuées. Premièrement pour tester la robustesse des associations, nous avons stratifié sur (i) l'âge ( $<65$  vs  $\geq 65$  ans) pour tester l'hypothèse attendue d'une association plus forte entre le NSE et le tabac pour les femmes les plus âgées. Pour tester un potentiel biais de classement lié au géocodage des adresses <sup>405</sup>, une analyse a été réalisée parmi les femmes pour lesquelles le géocodage était le plus précis ( $<15m$ ). L'hypothèse étant qu'une association plus forte est attendue avec un géocodage précis <sup>396</sup>. Les ID sont défini à un niveau contextuel, de ce fait les femmes résidant dans un même quartier ont la même valeur d'ID. Cependant, un modèle de régression multiniveaux (niveau 2 : IRIS) ne s'avérait pas optimal considérant la grande dispersion des données (87% des IRIS contenaient moins de 5 participantes (Tableau 16) <sup>406</sup>. Afin de tenir compte de la non-indépendance des individus à l'intérieur des IRIS, nous avons effectué une analyse de sensibilité incluant 1 femme par IRIS, sélectionnée aléatoirement.

*Tableau 16 Nombre d'IRIS et distribution des participants par IRIS*

	Ensemble	Urbain	Rural
Population E3N	63888	49107	14781
Distribution des IRIS en fonction du nombre de participants E3N			
IRIS total	22372	14036	8336
IRIS avec 1 participant	8975	3680	5295
IRIS avec 2 participants	4528	2913	1615
IRIS avec 3-5 participants	6052	4895	1157
IRIS avec 6-10 participants	2394	2153	241
IRIS avec 11-20 participants	409	381	28
IRIS avec 21-45 participants	14	14	0
Nombre de participants par IRIS			
Moyenne (s)	2.9 (2.5)	3.5 (2.8)	1.8 (1.5)
Médiane	2.0	3.0	1.0
Min - Max	1-45	1-45	1-18

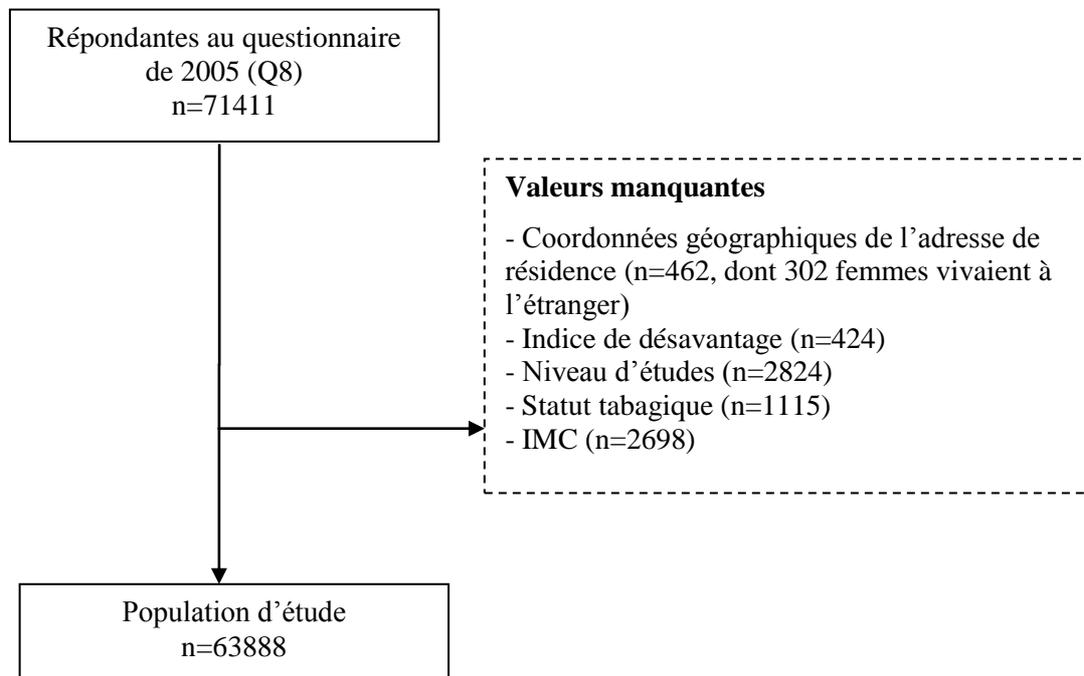
A notre connaissance, la méthode de pondération par la population pour créer les quintiles a été peu utilisée dans la littérature. Pour évaluer l'intérêt de la pondération des quintiles, nous avons comparé les associations obtenues avec les quintiles non pondérés. L'hypothèse est que les associations seront plus fortes avec les quintiles pondérés. Enfin, étant donné que le niveau d'études a été évalué lors du 1<sup>er</sup> questionnaire en 1991 et que les ID ont été calculés avec le recensement de 2009, il y a un biais potentiel notamment du fait de la mobilité résidentielle. Ainsi, une analyse de sensibilité incluant uniquement les femmes qui n'avaient pas déménagé entre 1991 et 2005 (n=39139, 61%) a été réalisée.

## Résultats

### *Caractéristiques de la population d'études*

Parmi les 71411 femmes ayant répondu au questionnaire de 2005, nous avons exclu au total 7523 femmes (10.5%). Nous avons exclu 462 femmes (< 1%) pour lesquelles l'IRIS n'a pas pu être attribué, soit parce que l'adresse de résidence n'a pas pu être géocodée (adresse incomplète), soit parce que les femmes résidaient à l'étranger (n=302). Pour 424 femmes (< 1%), l'IRIS était disponible, mais les indices de défaveur n'ont pas pu être calculés car pour des raisons de confidentialité, le revenu médian (utilisé pour FDep) n'est pas disponible dans les IRIS de moins de 50 ménages. Par ailleurs, nous avons exclu les femmes avec des données manquantes pour le niveau d'études (n=2824), le statut tabagique (n=1115) ou l'indice de masse corporelle (n=2698) (Figure 8). Comparé aux femmes de la population d'étude, les femmes exclues étaient légèrement plus âgées, plus fumeuses et en surpoids et avaient un niveau d'études plus élevé.

*Figure 8 Sélection de la population*



Les femmes de la population d'étude étaient âgées de 64 ans en moyenne, 47% fumaient ou avaient fumé au cours de leur vie (5% fumeuses actuelles) et 30% étaient en surpoids (Tableau

17). La majorité des femmes avait au moins le Baccalauréat (88%) et vivait dans une commune urbaine ou quasi-urbaine (77%). Les femmes les plus âgées ( $\geq 65$  ans) avaient un niveau d'études significativement moins élevé, étaient moins fumeuses et moins en surpoids, comparées aux femmes de moins de 65 ans. Le score de FDep ne variait pas en fonction de l'âge contrairement à EDI et Townsend.

*Tableau 17 Description de la population d'étude dans l'ensemble et stratifiée sur l'âge*

	Ensemble	<65 ans	$\geq 65$ ans	p †
N	63888	36975	26913	
Age, m (s)	64.4 (6.4)	59.8 (2.7)	70.8 (4.1)	
Tabac vie	46.9	51.0	41.1	<0.001
Surpoids (IMC $\geq 25$ )	30.0	28.2	32.6	<0.001
Niveau d'études				<0.001
< Baccalauréat	11.7	9.3	14.9	
Bac à Bac+2	51.2	48.4	55.1	
Bac+3 – Bac+4	18.8	23.3	12.6	
$\geq$ Bac+5	18.3	18.9	17.5	
Niveau d'urbanisation <sup>1</sup>				<0.001
Paris et banlieue	10.2	9.6	11.0	
Urbain	33.0	30.6	36.3	
Quasi-urbain	33.7	34.8	32.1	
Quasi-rural et rural	23.1	25.1	20.5	
Indice de désavantage, m $\pm$ s <sup>2</sup>				
FDep	-0.3 $\pm$ 1.0	-0.3 $\pm$ 1.0	-0.3 $\pm$ 1.0	0.30
Min-Max	-4.1 – 3.3	-4.1 – 3.3	-4.1 – 3.2	
EDI	-0.3 $\pm$ 3.4	-0.4 $\pm$ 3.5	-0.1 $\pm$ 3.4	<0.001
Min-Max	-8.7 – 28.5	-8.7 – 28.5	-8.2 – 25.6	
Townsend	1.2 $\pm$ 3.1	1.0 $\pm$ 3.1	1.4 $\pm$ 3.1	<0.001
Min-Max	-8.9 – 14.3	-8.9 – 14.3	-7.1 – 14.0	

Résultats présentés en pourcentage, sauf indication contraire. m  $\pm$  s: moyenne  $\pm$  écart-type

<sup>1</sup> Commune de résidence, <sup>2</sup> IRIS de résidence, † Test de Student pour les variables quantitatives et test du chi<sup>2</sup> pour les variables catégorielles.

Les caractéristiques des femmes étaient différentes selon le niveau d'urbanisation de leur lieu de résidence. Ainsi, les femmes qui résidaient dans des communes urbaines (Tableau 18) étaient significativement plus âgées et moins en surpoids que les femmes vivant dans des communes moins urbanisées. La proportion de femmes qui fumaient ou avaient fumé au cours de leur vie était particulièrement élevée dans l'agglomération parisienne. Ces dernières avaient également un niveau d'études plus élevé que le reste de la population. comparées aux femmes

résidant en milieu plus rural (9.8%). Concernant le niveau de désavantage, en moyenne, le score FDep était moins élevé en milieu urbain qu'en milieu rural. A l'inverse, pour EDI et Townsend, le niveau de désavantage des IRIS était plus élevé en milieu urbain qu'en milieu rural.

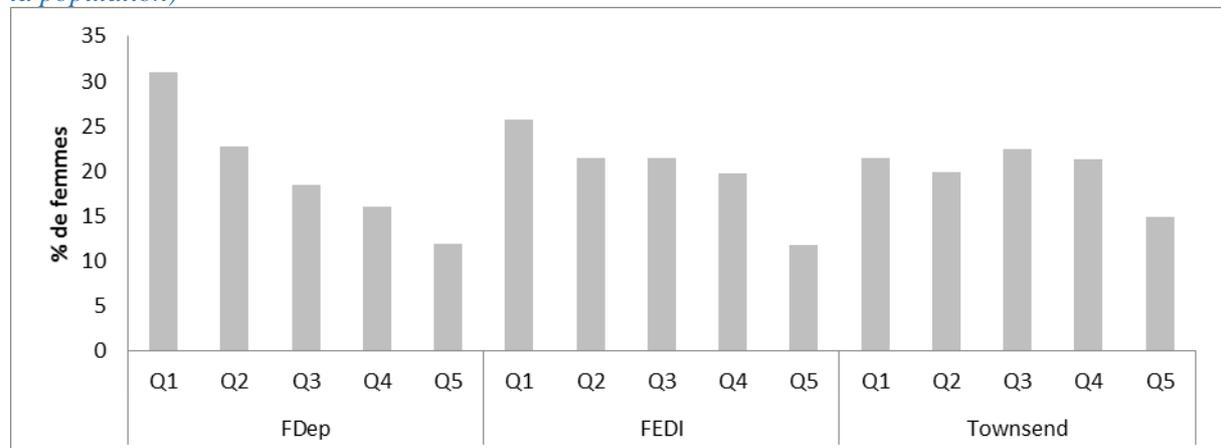
*Tableau 18 Caractéristiques individuelles et désavantage résidentiel en fonction du niveau d'urbanisation de la commune*

	Ensemble	Rural et quasi-rural	Quasi- urbain	Urbain	Paris et banlieue	p
n	63888	14781	21531	21080	6496	
Age ≥ 65 ans	42.1	37.4	40.2	46.4	45.6	<0.001
Tabac vie,	46.9	45.3	45.5	46.8	55.5	<0.001
Surpoids (IMC ≥ 25)	30.0	32.9	29.6	29.0	28.1	<0.001
Niveau d'études ≥ Bac+5	18.3	9.8	17.6	19.0	38.1	
Indice de désavantage, m ±s						
FDep	-0.3 ±1.0	0.1 ±0.6	-0.6 ±0.9	-0.1 ±0.9	-1.5 ±1.2	<0.001
EDI	-0.3 ±3.4	-1.2 ±2.4	-1.3 ±3.3	1.0 ±3.4	1.1 ±4.2	<0.001
Townsend	1.2 ±3.1	-0.9 ±1.7	0.2 ±2.4	2.4 ±2.6	5.3 ±3.2	<0.001

Résultats présentés en pourcentage, sauf indication contraire. m ±s: moyenne ±écart-type, IMC : Indice de Masse Corporelle

De manière cohérente avec les caractéristiques individuelles de la population E3N (NSE individuel élevé), la proportion de femmes dans le quintile Q5 (désavantage élevé), selon les trois indices de désavantage, était faible et variait entre 11 et 15% selon l'indicateur (Figure 9). Les femmes étaient majoritairement classées dans les IRIS les moins désavantagés. La proportion de femmes décroît à mesure que le niveau de désavantage augmente. La tendance était moins claire pour Townsend avec des valeurs qui tournaient autour de 20% dans les 4 premiers quintiles.

*Figure 9 Distribution de la population d'étude en fonction des quintiles de désavantage (pondérés par la population)*



Q1=désavantage faible ; Q5=désavantage élevé

Une analyse croisée entre le niveau d'études et des ID en quintiles (Figure B2) montre que pour FDep, les femmes avec un niveau d'études élevé résident principalement dans des IRIS avantagés. On retrouve également cette tendance mais dans une moindre mesure avec Townsend mais pas avec EDI.

L'analyse de concordance entre les indices de désavantage a montré un accord satisfaisant entre FDep et EDI ( $\kappa_p=0.64$ ). L'accord entre EDI et Townsend était également satisfaisant (0.74) alors que l'accord entre FDep et Townsend était faible (0.21). Dans le cas du kappa simple, les coefficients étaient inférieurs à 0.40 pour les trois ID (résultats non présentés), indiquant un accord faible. La concordance entre les ID était plus élevée dans les zones urbaines comparées aux zones rurales (Tableau 19). Des résultats similaires étaient observés dans la comparaison entre les 3 ID pour la France entière, sauf pour la zone rurale où la concordance des ID était plus faible en France entière (44709 IRIS au lieu de 22372 pour la population E3N ; Tableau B1).

*Tableau 19 Concordance entre les indices de désavantage*

	Ensemble (n=63888)	Zone urbaine (n=49107)	Zone rurale (n=14781)
<b>Kappa pondéré*</b>			
FDep * EDI	0.614 (0.608 ; 0.619)	0.626 (0.621 ; 0.632)	0.615 (0.607 ; 0.624)
EDI * Townsend	0.740 (0.736 ; 0.743)	0.739 (0.735 ; 0.744)	0.662 (0.652 ; 0.671)
FDep * Townsend	0.210 (0.203 ; 0.218)	0.252 (0.245 ; 0.259)	0.333 (0.324 ; 0.343)

\*: Coefficient de Kappa (Intervalle de confiance à 95%), pondération quadratique

#### *Validité externe*

Les résultats pour l'association entre le niveau d'études et le statut tabagique d'une part et le surpoids d'autre part sont présentés dans le Tableau 20.

Concernant le statut tabagique, comme attendu, les femmes (de cette population âgée) avec un niveau d'études bas (< Bac) fumaient ou avaient fumé significativement moins que les femmes avec un niveau d'études plus élevé (< Bac vs  $\geq$  Bac+5 (réf.) : OR (IC95%) 0.43 (0.40 ; 0.46). On observe une tendance linéaire (p de tendance <0.001). L'association était plus forte pour les femmes âgées de 65 ans et plus (< Bac vs  $\geq$  Bac+5 (réf.)= 0.34 (0.31 ; 0.38). Au niveau contextuel (Figure 10, page 91), cette même tendance était retrouvée avec FDep. Les femmes résidant dans des IRIS désavantagés fumaient ou avaient fumé significativement moins au cours de leur vie (Q5 vs Q1 (réf.) : 0.77 (0.73 ; 0.81) ; p<0.001). Une association inverse était observée avec EDI (1.13 (1.07 – 1.19)) et Townsend (1.51 (1.43 ; 1.59)).

Concernant le surpoids, comme attendu, les femmes avec un niveau d'études bas (< Bac) étaient significativement plus en surpoids (1.81 (1.65 ; 1.98) ; p <0.001). On observe une tendance linéaire (p de tendance <0.001). Au niveau contextuel (Figure 11, page 91), une association

similaire était observée avec FDep (1.53 (1.44 ; 1.61)) et EDI (1.20 (1.14 ; 1.28)). Une association inverse a été observée avec Townsend (0.93 (0.88 ; 0.98)).

*Tableau 20 Association entre le niveau d'études et le statut tabagique (stratifiée sur l'âge) et le surpoids*

	Ensemble* (n=63888)	Statut tabagique		Surpoids Ensemble* (n=63888)
		<65 ans (n=36975)	≥ 65 ans (n=26913)	
Niveau d'études				
≥ Bac+5 (réf.)	1	1	1	1
Bac+3 à Bac+4	0.95 (0.91 ; 1.00)	1.02 (0.95 ; 1.08)	0.92 (0.84 ; 1.01)	0.98 (0.89 ; 1.08)
Bac à Bac+2	0.62 (0.59 ; 0.65)	0.70 (0.66 ; 0.74)	0.52 (0.49 ; 0.56)	1.26 (1.17 ; 1.35)
< Baccalauréat	0.43 (0.40 ; 0.46)	0.50 (0.46 ; 0.55)	0.34 (0.31 ; 0.38)	1.81 (1.65 ; 1.98)

Odd ratio (intervalle de confiance à 95%), \* ajusté sur âge

Statut tabagique : non-fumeur vie (réf.) vs fumeur vie ; Surpoids : indice de masse corporelle  $\geq 25\text{kg/m}^2$   
p de tendance < 0.0001 pour les trois indices de désavantage

Figure 10 Association entre les indices de désavantage (quintiles) et le statut tabagique

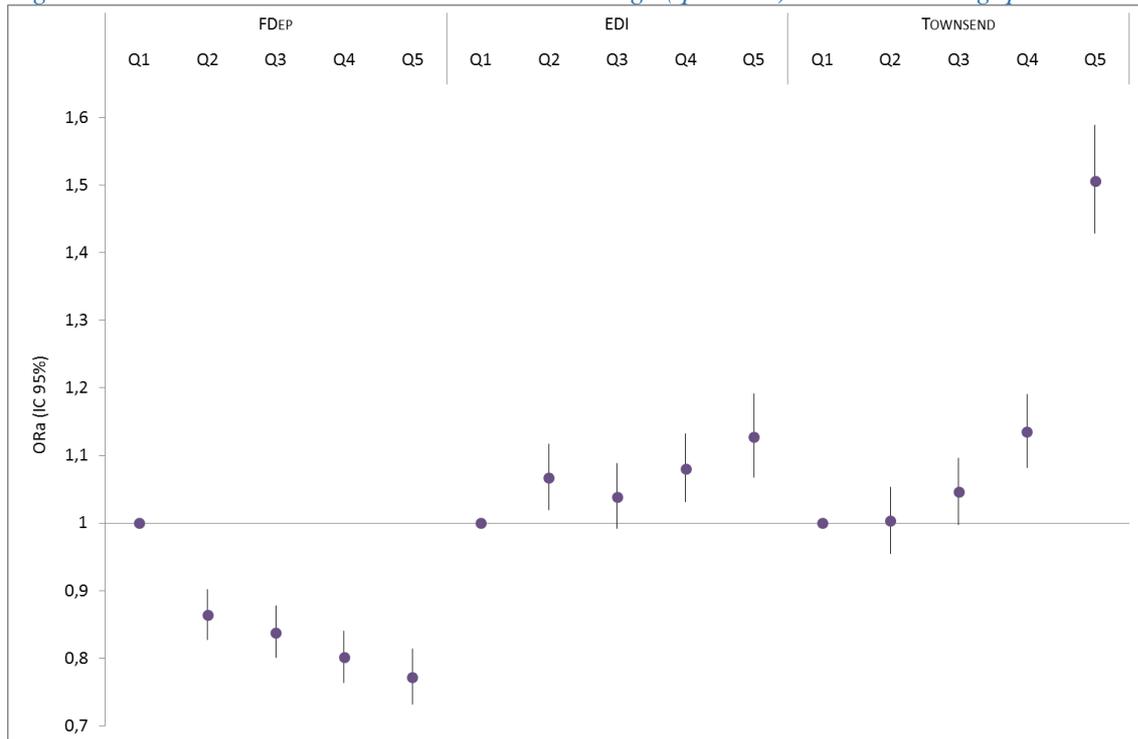
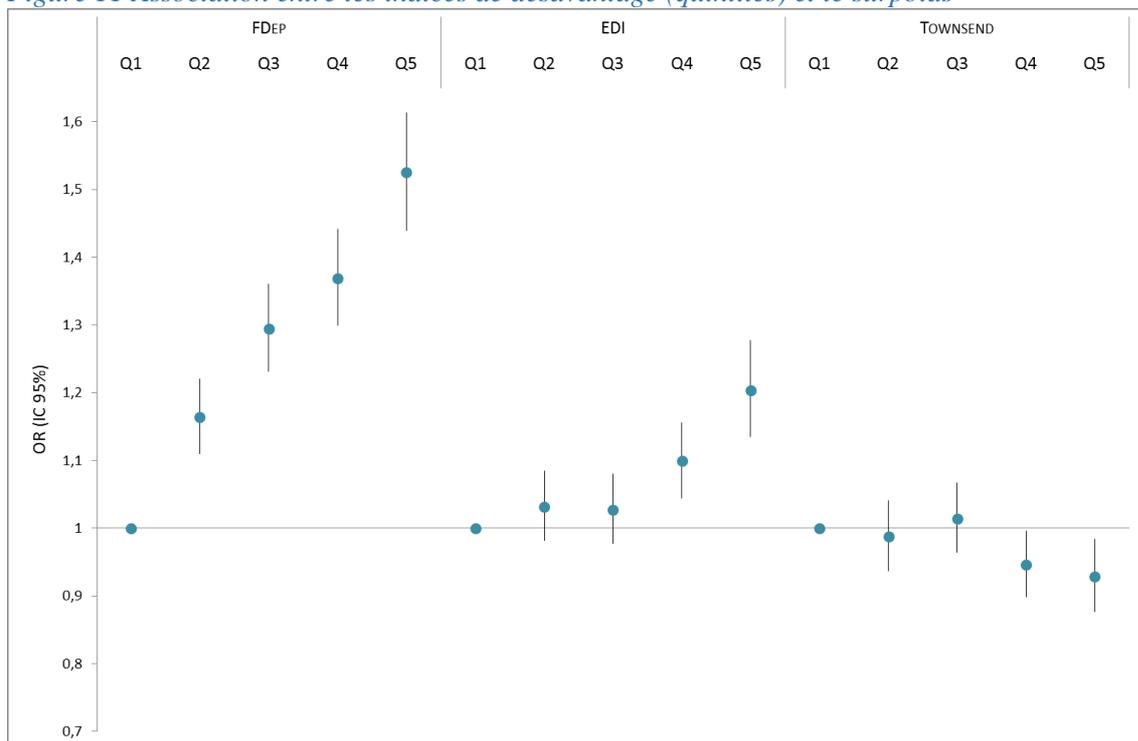


Figure 11 Association entre les indices de désavantage (quintiles) et le surpoids



OR (IC95%) : odd ratio ajusté sur l'âge (intervalle de confiance à 95%)

FDEP : French Deprivation index, EDI=French European Deprivation Index; Quintile Q1=désavantage faible (référence); Q5 : désavantage élevé

Statut tabagique défini : non-fumeur vie (réf.) vs fumeur vie ; Surpoids : Indice de Masse Corporelle  $\geq 25\text{kg/m}^2$  ; p de tendance < 0.01 pour les trois indices de désavantage

Décomposition des indices FDep et Townsend

La figure 12 (page 93) présente les associations entre les différentes variables composant les indices FDep et Townsend et le tabac. Pour FDep, les quatre variables composant l'indice sont associées de manière attendue avec le tabac en comparaison aux résultats obtenus avec l'indice composite. Les marqueurs « positifs » (revenus médian et pourcentage de personnes avec un niveau d'études  $\geq$  Bac+2) sont associés positivement au tabac (OR >1). Les marqueurs « négatifs » (pourcentage d'ouvriers et d'employés) sont associés négativement au tabac (OR <1). Il n'y a pas d'association significative avec le chômage. On retrouve des associations comparables dans les zones urbaines et rurales. Pour Townsend, les 4 variables composant l'indice sont des marqueurs de désavantage et sont associés positivement au tabac contrairement à ce qui est attendu pour les femmes de cette catégorie d'âge. Il y a par ailleurs une forte instabilité entre les zones rurales et les zones urbaines. Par exemple, la proportion de ménages sans voiture est associée positivement et significativement au statut tabagique en zone urbaine et de manière négative (à la limite de la significativité) en zone rurale. L'analyse des différentes composantes des deux ID avec le surpoids confirme les résultats observés avec le tabac (Figure 13, page 93), c'est-à-dire des associations comme attendues avec chaque composante de FDep, ce qui n'est pas le cas pour l'indice Townsend.

Figure 12 Association entre les différentes composantes des indices FDep et Townsend et le statut tabagique (ensemble (E), zone rurale (R) et zone urbaine (U))

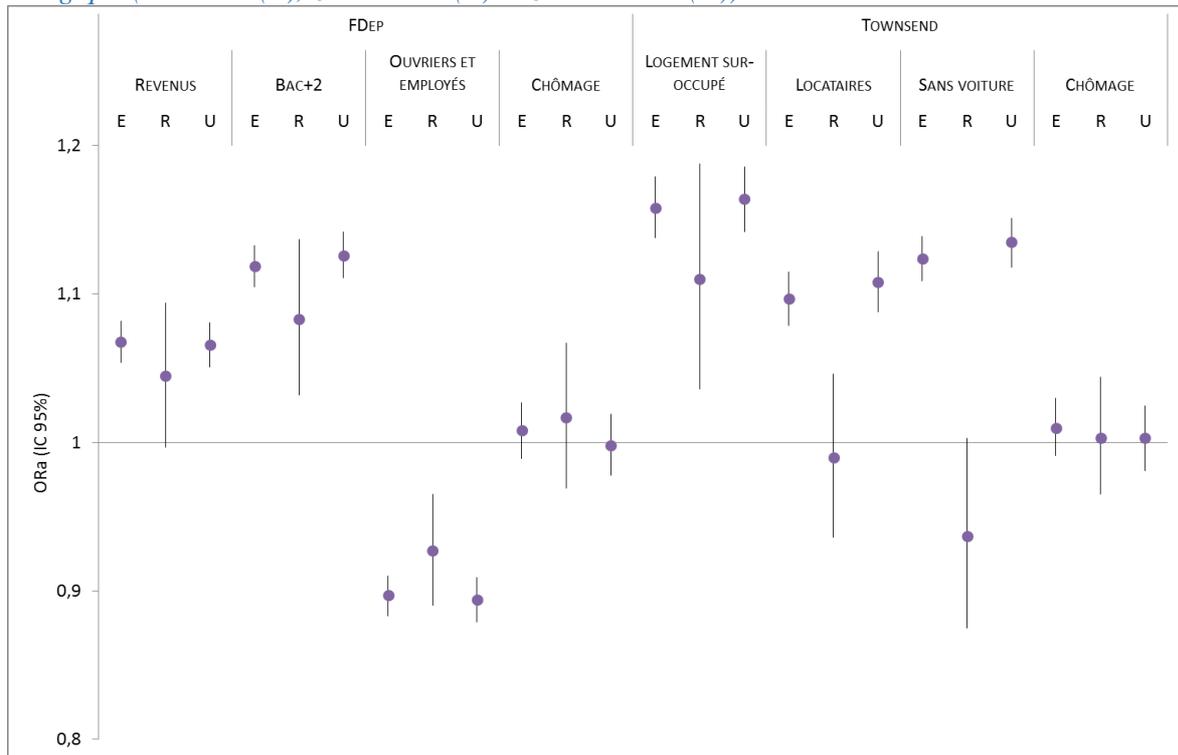
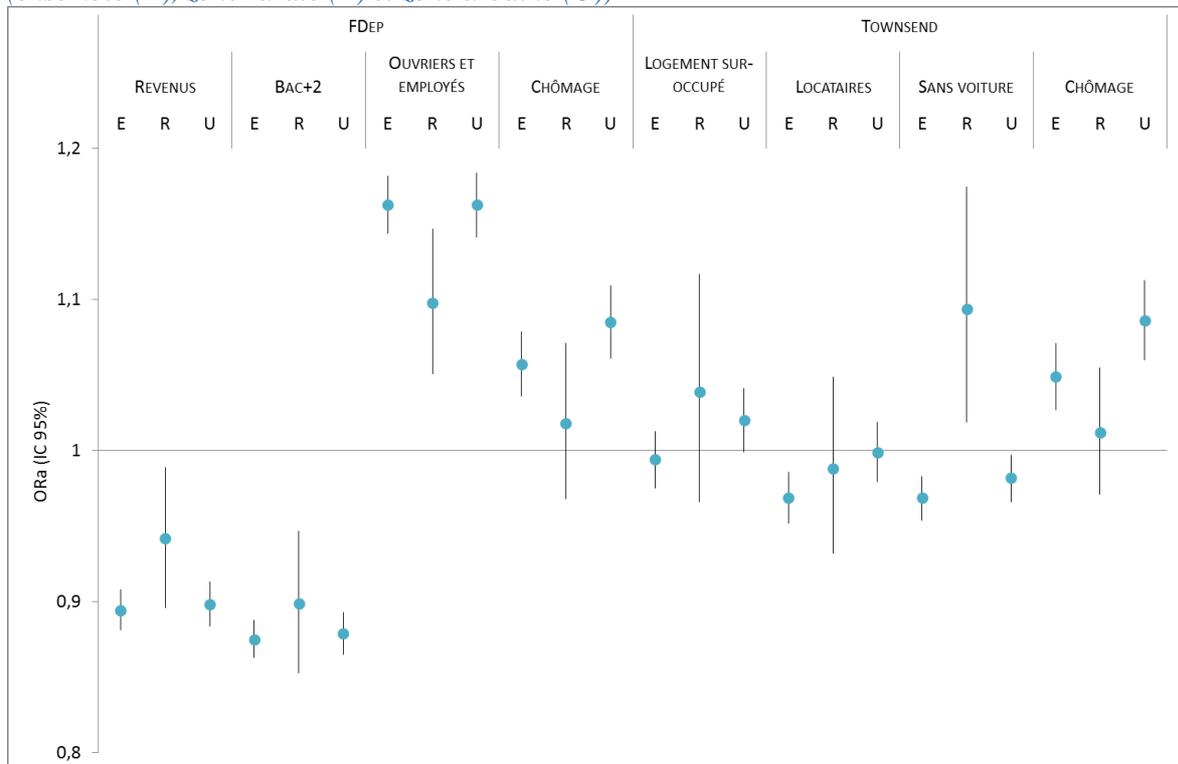


Figure 13 Association entre les différentes composantes des indices FDep et Townsend et le surpoids (ensemble (E), zone rurale (R) et zone urbaine (U))



E : ensemble de la population, R : population résidant en milieu rural, U : population résidant en milieu urbain ;  
 OR (IC95%) = odd ratio ajusté sur l'âge (intervalle de confiance à 95%)  
 FDep=French Deprivation index; Quintile : Q1=désavantage faible (référence); Q5= désavantage élevé ; Statut tabagique défini comme non-fumeur vie (réf.) vs fumeur vie ; Surpoids est défini comme un indice de masse corporelle  $\geq 25\text{kg/m}^2$

## *Analyses de sensibilité*

Les résultats des analyses de sensibilité sont présentés en annexe et résumés ci-dessous. Lorsque l'analyse était restreinte aux femmes avec un géocodage précis (50% de la population), les associations étaient plus fortes pour le statut tabagique (Annexe, Figure B3) et le surpoids (Annexe, Figure B4). La prise en compte du niveau d'urbanisation dans les associations avec le statut tabagique d'une part et le surpoids d'autre part ne changeait pas les résultats pour FDep, alors que pour EDI les associations devenaient non significatives pour le tabac (Annexe, Tableau B2). Les analyses restreintes à un sujet aléatoirement sélectionné par IRIS (n=22372) montrent des résultats similaires aux résultats incluant l'ensemble de la population (Annexe, Tableau B3). Enfin, la pondération des quintiles par la population montre des résultats plus nets pour le tabac (Annexe, Figure B5) comme pour le surpoids (Annexe, Figure B6) comparés aux quintiles non pondérés.

## Discussion

Notre analyse a montré une bonne concordance entre les deux indices français de désavantage FDep et EDI et également entre EDI et Townsend. La concordance entre FDep et Townsend était faible. Comme attendu, les femmes, de cette population âgée, avec un niveau d'études bas fumaient ou avaient fumé significativement moins que celles avec un niveau d'études plus élevé. Une association similaire a été mise en évidence avec FDep. Comme attendu, les femmes avec un niveau d'études bas étaient significativement plus en surpoids que celles avec un niveau d'études plus élevé. Des associations similaires ont été mises en évidence avec FDep et EDI. Des associations inverses ont été observées pour Townsend avec le tabac et le surpoids. D'autre part, des résultats cohérents sont observés entre chaque variable constituante de FDep et le statut tabagique et le surpoids ce qui n'était pas le cas pour Townsend. Les analyses de sensibilité ont aussi montré des associations entre le niveau d'études et le tabac plus fortes pour les femmes les plus âgées, en cohérence avec la littérature. De même, en restreignant l'analyse aux femmes avec un géocodage précis, les associations observées avec FDep étaient plus fortes tant pour le tabac que pour le surpoids, ce qui était attendu dans le cas d'erreurs de géocodage non-différentielles. Il est à noter aussi que FDep est le seul des trois ID à ne pas varier selon l'âge des femmes. Nos résultats suggèrent que FDep est l'indicateur le plus adapté pour capter le contexte social de résidence de la population E3N.

Comme suggéré dans la littérature <sup>325,338</sup>, nos résultats confirment que l'indice de Townsend n'est pas adapté pour évaluer le niveau de désavantage résidentiel dans un contexte français. La capacité des indices composites à prédire des associations connues a été étudiée particulièrement dans les pays anglo-saxons <sup>407</sup>. Il a été suggéré que les ID, calculés à partir des données de recensement, pouvaient ne pas être adaptés aux personnes âgées du fait que ces indices sont souvent composés de variables définies pour la population active, comme le taux de chômage par exemple. Bien que FDep et EDI aient montré une bonne concordance pour classer les femmes selon leur niveau de désavantage résidentiel, nous avons observé des différences concernant les associations notamment avec le tabac. Cette différence pour s'expliquer en partie par le fait que l'indice EDI capte mieux les situations de désavantage élevé et moins bien les situations de désavantage faible <sup>352</sup>. D'autre part, les différents modes de construction de ces indicateurs pourraient expliquer les différences. Notamment, FDep a été construit pour maximiser la représentation de l'hétérogénéité de ses composantes avec la méthode de l'ACP (maximiser les différences inter-IRIS). EDI est composé de variables pondérées qui ont été choisies pour représenter au mieux le concept de désavantage « moyen » (minimiser les différences intra-IRIS) et pourrait donc être moins adapté pour capter les situations socio-spatiales variées en France.

La décomposition des indices FDep et Townsend a permis de mettre en évidence que certaines variables comme la proportion de ménages non propriétaires et la proportion de ménages sans voiture étaient très sensibles aux différences entre zone rurale et urbaine <sup>408</sup>. Par exemple, la proportion de ménages sans voiture était associée au surpoids positivement dans les zones urbaines et négativement dans les zones rurales. Ces variables sont communes à Townsend et EDI. Le fait de ne pas posséder de voiture en zone rurale peut être un marqueur de désavantage social car c'est un outil indispensable pour pouvoir se déplacer dans les zones rurales moins bien desservies en transport que les zones urbaines. A contrario dans les zones urbaines, spécialement en France, le réseau de transport est relativement bien développé et le fait de ne pas posséder de voiture n'est pas un indicateur de désavantage discriminant. De même, les logements surpeuplés ou le fait de ne pas être propriétaire sont des marqueurs de désavantage plus en zone rurale qu'en zone urbaine. FDep apparaissait moins sensible aux différences rural-urbain que Townsend et EDI, ce qui a été déjà rapporté par ailleurs <sup>326</sup>. La distribution géographique du niveau de désavantage entre les zones rurales et les zones urbaines observée avec l'indice FDep est en nette opposition avec Townsend et EDI qui ont tendance à considérer les zones rurales comme plus favorisées que les zones urbaines (Figure 7, page 82).

Une des forces de cette analyse réside dans le fait que nous avons utilisé les données d'une large étude avec des participantes réparties de manière relativement homogène sur toute la France.

Notre étude suggère que FDep, initialement développé à l'échelle des communes, est également pertinent pour capter des divisions socio-spatiales à une échelle plus fine comme les IRIS. Les associations trouvées avec FDep sont cohérentes avec la littérature pour le statut tabagique et le surpoids avec un gradient net entre les quintiles. Plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées pour tester la robustesse des résultats. Nous avons utilisé la méthode des quintiles pondérés par la population et nous avons montré des associations plus fortes qu'avec la méthode des quintiles non pondérés. A notre connaissance, cette étude est la première en France à comparer les différentes méthodes de construction de quintiles (IRIS *vs* population). Les quintiles d'IRIS donnent le même poids aux territoires densément peuplés qu'à ceux avec peu de population. Avec la méthode des quintiles de population, on accorde un poids plus important aux territoires plus densément peuplés. Au regard de nos résultats, cette méthode apparaît plus robuste. Nous avons testé deux variables liées à la santé, le tabac et le surpoids, connues pour être socialement distribuées tant à un niveau individuel que contextuel. Pour le tabac comme pour le surpoids, nous avons observé des associations avec les ID moins marquées qu'avec le niveau d'études, ce qui pourrait être expliqué par un biais de classement non-différentiel dans les IRIS <sup>409</sup>. Nous avons utilisé des données à une échelle fine pour minimiser les biais potentiels (biais de classement et biais écologique) comme recommandé dans la littérature <sup>292</sup>. Les associations observées avec FDep et des variables connues pour leur distribution sociale (tabac et surpoids) nous permettent de tester deux critères de validation que sont la validité externe et la robustesse décrites par Krieger et coll. <sup>329</sup>.

Cette étude présente néanmoins des limites. Tout d'abord, la proportion d'IRIS avec moins de cinq participants était relativement élevée, limitant l'utilisation optimale d'un modèle multiniveaux. Nous avons cependant fait une analyse de sensibilité en tirant au sort une participante par IRIS et les résultats étaient très similaires à ceux obtenus avec l'ensemble de la population. Cette analyse tend néanmoins à surreprésenter les IRIS des zones rurales. Dans la présente étude, nous avons analysé séparément le NSE individuel et contextuel car l'hypothèse était de tester les associations avec les ID contextuels de manière indépendante du NSE individuel. De même, nous n'avons pas pris en compte l'histoire résidentielle des participantes. Les femmes E3N avaient 45 ans en moyenne à l'inclusion en 1991, nous faisons donc l'hypothèse que leur trajectoire sociale était déjà établie et n'a pas évolué de manière significative durant cette période. Des études ont également montré que la distribution socio-spatiale en France n'avait pas changé de manière substantielle depuis le début des années quatre-vingt-dix <sup>232,410</sup>. Par ailleurs, deux tiers des femmes n'avaient pas déménagé entre 1991 (date de la première enquête) et 2005 (date des données de tabac et surpoids) <sup>143</sup> et l'analyse de sensibilité réalisée dans cette population présentait des résultats cohérents avec ceux obtenus pour l'ensemble de la population.

Dans cette population spécifique de femmes âgées avec un NSE individuel relativement élevé, nous avons mis en évidence un gradient social tant pour le niveau d'études que pour FDep avec le tabac que le surpoids, comme reporté dans la littérature. Nos travaux sont cohérents avec le fait que les disparités sociales dans la santé n'existent pas uniquement entre les individus aux extrémités de l'échelle sociale mais qu'il existe un gradient social impactant l'ensemble de la société <sup>167,292</sup>. Notre objectif était de déterminer quel indicateur pouvait être le plus pertinent pour étudier les disparités sociales de santé en lien avec l'asthme dans cette population de femmes âgées.

Il a été souligné que le choix de tels indicateurs pouvait varier en fonction de la population étudiée comme les personnes âgées <sup>356</sup> ou les femmes <sup>356,357</sup>. FDep apparaît être le plus adapté, comparé à Townsend et EDI, pour capturer les variations socio-spatiales existant en France et pour capturer le contexte social de résidence de la population E3N constituée principalement de personnels de l'Education Nationale et vivant en majorité en milieu urbain. Notre étude suggère que les ID ne sont pas interchangeables (association différente de celle attendue pour certains ID) et que leur utilisation doit être préalablement testée avant d'étudier le lien avec la santé dans des populations spécifiques.

### 5.2.2. Niveau socioéconomique et contrôle de l'asthme

Ce travail a été présenté au congrès de l'American Thoracic Society (ATS) à San Francisco en mai 2016 et sera présenté à l'International Medical Geography Symposium à Angers en juillet 2017. Un article est en préparation : « Socioeconomic position, residential deprivation and asthma control in a French elderly women population ».

#### Contexte et objectifs

Le but de la prise en charge de l'asthme, est d'atteindre et de maintenir un contrôle optimal de la maladie <sup>10</sup>. Il est généralement admis qu'une majorité des asthmatiques devrait pouvoir atteindre et maintenir un asthme contrôlé grâce à l'offre thérapeutique existante <sup>59,62,75,76</sup>. Néanmoins, de nombreuses études rapportent qu'une part importante des personnes souffrant d'asthme a des difficultés à atteindre un contrôle adéquat de leur maladie. Selon les études, la prévalence de l'asthme non contrôlé est estimée entre 45 et 60 % des asthmatiques <sup>5,77-84</sup>. La gestion et le traitement de l'asthme constituent des enjeux de santé publique importants <sup>4</sup>. Au niveau individuel, un asthme non contrôlé implique des conséquences cliniques, peut affecter la qualité de vie des asthmatiques <sup>63,91</sup> et est associé à une augmentation du risque d'exacerbation future. L'asthme non contrôlé implique également d'importants coûts économiques et sociaux <sup>80,91,93</sup>.

Les mécanismes de production de disparités sociales dans l'asthme sont mal connus et ont été relativement peu étudiés <sup>30</sup> dans le cas de l'asthme de l'adulte <sup>18</sup> et du sujet âgé <sup>411</sup>. Des études ont suggéré qu'un niveau socioéconomique (NSE) bas était associé à un asthme plus sévère <sup>412</sup>, moins bien contrôlé <sup>5</sup> ou à une utilisation accrue d'un traitement pour gérer la crise d'asthme (SABA), qui est considérée comme un marqueur du contrôle <sup>276</sup>. D'autre part, l'utilisation régulière d'un traitement de fond constitue un facteur clé pour la gestion de l'activité de la maladie. Des études ont suggéré qu'un NSE bas était associé à un moindre recours au traitement par corticoïdes inhalés <sup>274,275</sup>, alors que c'est l'inverse qui a été constaté dans une étude française <sup>81</sup>. Les disparités sociales du contrôle de l'asthme pourraient affecter de manière disproportionnée les sujets âgés car l'asthme de la personne âgée est une maladie probablement sous-diagnostiquée et sous-traitée <sup>413-415</sup> et les asthmatiques âgés auraient une moins bonne perception de leurs symptômes <sup>411</sup> et une moindre adhérence aux médicaments de l'asthme que les malades plus jeunes <sup>413</sup>.

Plus généralement, l'asthme est marqué par d'importantes disparités socio-spatiales et quelques études écologiques ont observé, dans les quartiers socialement désavantagés, des prévalences d'asthme plus élevées<sup>15</sup>, des hospitalisations pour asthme plus nombreuses<sup>198-201</sup> ou des visites aux urgences pour asthme plus fréquentes comparé à des quartiers moins désavantagés<sup>17,202</sup>. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude qui ait évalué l'association entre le NSE, défini à un niveau individuel et contextuel, et le contrôle de l'asthme en France dans une population d'asthmatiques âgés.

L'objectif de ce travail était d'étudier l'association entre le NSE, défini à un niveau individuel et contextuel, et le contrôle de l'asthme, évalué de deux façons indépendantes par un questionnaire standardisé d'une part et les remboursements de SABA d'autre part, dans une population de femmes françaises âgées.

## Matériel et Méthodes

### *Population d'étude*

L'analyse a porté sur les données de l'étude Asthma-E3N, parmi les femmes ayant répondu au questionnaire « asthmatique ». Pour rappel, les « cas asthmatiques » (n=7100) regroupaient l'ensemble des participantes de l'étude E3N avec au moins une réponse positive à la question « avez-vous déjà eu des crises d'asthme ? » entre 1992 et 2008 (cf. Chapitre 4).

### *Définition de l'asthme et des phénotypes associés*

L'**asthme actuel** est évalué sur les 12 derniers mois, parmi les femmes déclarant un asthme vie accompagné d'au moins un des cinq symptômes suivants : sifflements dans la poitrine, réveil par une gêne respiratoire ou par une crise d'essoufflement, crise d'essoufflement au repos ou après un effort intense, ou prise d'un traitement pour asthme dans les 12 derniers mois (« avez-vous été traitée pour vos crises ? »). Cette définition a été utilisée dans d'autres études<sup>81,129,145,416</sup>.

Le **contrôle de l'asthme** a été défini, chez les participantes avec un asthme actuel, à partir de deux méthodes indépendantes :

Pour l'analyse principale, nous avons utilisé le questionnaire de l'*Asthma Control Test* (ACT) évalué sur les 4 dernières semaines précédant la réponse au questionnaire (cf. Chapitre 2.1). L'ACT permet de calculer un score compris entre 5 et 25. Pour définir le niveau de contrôle, une variable en 2 classes ( $\geq 20$  vs  $\leq 19$ ) a été utilisée, comme classiquement décrit dans la

littérature<sup>33,67,69</sup>. Un score ACT  $\geq 20$  correspond à un asthme contrôlé et un score  $\leq 19$  correspond à un asthme non contrôlé. Pour réduire le nombre de données manquantes de l'ACT, la variable en 2 classes a été optimisée. Lorsqu'il y avait une valeur manquante sur une des 5 questions de l'ACT, l'asthme était considéré comme non contrôlé si le score était inférieur ou égal à 14 et contrôlé lorsque le score était supérieur ou égal à 19. Cette méthode (sans interprétation) a permis d'inclure 133 femmes supplémentaires dans les analyses.

Deuxièmement, nous avons utilisé le nombre de boîtes de **bronchodilatateurs inhalés d'action rapide (SABA)** remboursées sur les 12 derniers mois, qui a été proposé par Schatz et coll. comme indicateur du contrôle<sup>259</sup>. Une consommation importante de SABA est le reflet d'un mauvais contrôle de la maladie. Le nombre de boîtes de SABA remboursées dans les 12 derniers mois a été considéré en 3 classes (0 boîte, 1 à 2 boîte(s),  $\geq 3$  boîtes). Schatz et coll. ont montré dans leur étude que les patients asthmatiques qui avaient eu au moins 3 remboursements de SABA dans l'année avaient significativement un plus grand risque d'exacerbation et un moins bon contrôle que ceux qui avaient moins de 3 remboursements de SABA<sup>259</sup>.

#### *Traitement de fond de l'asthme*

Le traitement de fond de l'asthme comprend les **Corticoïdes Inhalés (CI)** (seuls ou combinés avec des bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA)). Le nombre de boîtes de CI remboursées dans les 12 derniers mois a été considéré en 3 classes (0 boîte, 1 à 3 boîte(s) et  $\geq 4$  boîtes). Le seuil de 4 boîtes a été proposé comme indicateur d'une prise de traitement de fond régulier pour l'asthme<sup>52,417</sup>.

#### *NSE individuel et contextuel*

Le NSE individuel a été évalué à partir du **niveau d'études** en 3 classes : bas ( $< \text{Bac}$ ), intermédiaire ( $\text{Bac à Bac}+2$ ) et haut ( $\geq \text{Bac}+3$ ). Le NSE du quartier de résidence a été évalué avec l'**indice de désavantage FDep**<sup>325</sup>, comme suggéré dans la précédente analyse. La méthode de construction de FDep est présentée en détail dans la partie 5.2.1 de la thèse. Dans la présente étude et pour des raisons d'effectifs, l'indice FDep a été utilisé en tertiles France entière, avec une distribution pondérée par la population, **calculés** (score FDep, France entière (moyenne  $\pm$  écart-type) =  $0.09 \pm 0.85$ ). Le tertile 1 contient environ 33,3% de la population française résidant dans les quartiers de désavantage faible ( $-0.96 \pm 0.68$ ), le tertile 2 correspond à un niveau de désavantage intermédiaire ( $0.09 \pm 0.19$ ), et le tertile 3 correspond à un niveau de désavantage élevé ( $0.88 \pm 0.47$ ). Nous avons également analysé les effets combinés du niveau d'études et de FDep sur le niveau de contrôle de l'asthme en construisant une variable « **NSE combiné** » en 9 catégories (Tableau 21). Ce type d'indicateur combiné a été utilisé dans d'autres études portant

notamment sur la mortalité, la qualité de vie ou les maladies cardiovasculaires <sup>197,418-420</sup>. Pour l'ensemble des analyses incluant cette variable, la catégorie de référence correspondait aux femmes avec le profil socioéconomique le plus favorable (niveau d'études haut et résidant dans les quartiers les moins désavantagés).

*Tableau 21 Descriptif de la variable du NSE combiné (niveau d'études et FDep) en 9 catégories*

Catégories	1 (référence)	2	3	4	5	6	7	8	9
n	484	229	146	468	377	289	88	72	84
Niveau d'études	≥ Bac+3	≥ Bac+3	≥ Bac+3	Bac- Bac+2	Bac- Bac+2	Bac- Bac+2	< Bac	< Bac	< Bac
FDep (tertile)	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3

T1=quartiers les moins désavantagés

### *Autres variables*

Le score de qualité de vie des asthmatiques, calculé à partir du questionnaire « *Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)* » <sup>421</sup>, a été utilisé dans les analyses descriptives. L'AQLQ développé pour évaluer le niveau d'altération de la qualité de vie due à la maladie. Le score total de l'AQLQ est évalué sur les 2 dernières semaines, et correspond à la moyenne des réponses à 32 questions (7 item-réponses au choix codé de 7 (mauvais) à 1 (bon)) et couvrant 4 dimensions de la qualité de vie. Plus le score est bas et plus la qualité de vie des patients est altérée par la maladie. La différence minimale cliniquement importante entre deux mesures du score de l'AQLQ a été estimée à 0,5 point <sup>421</sup>.

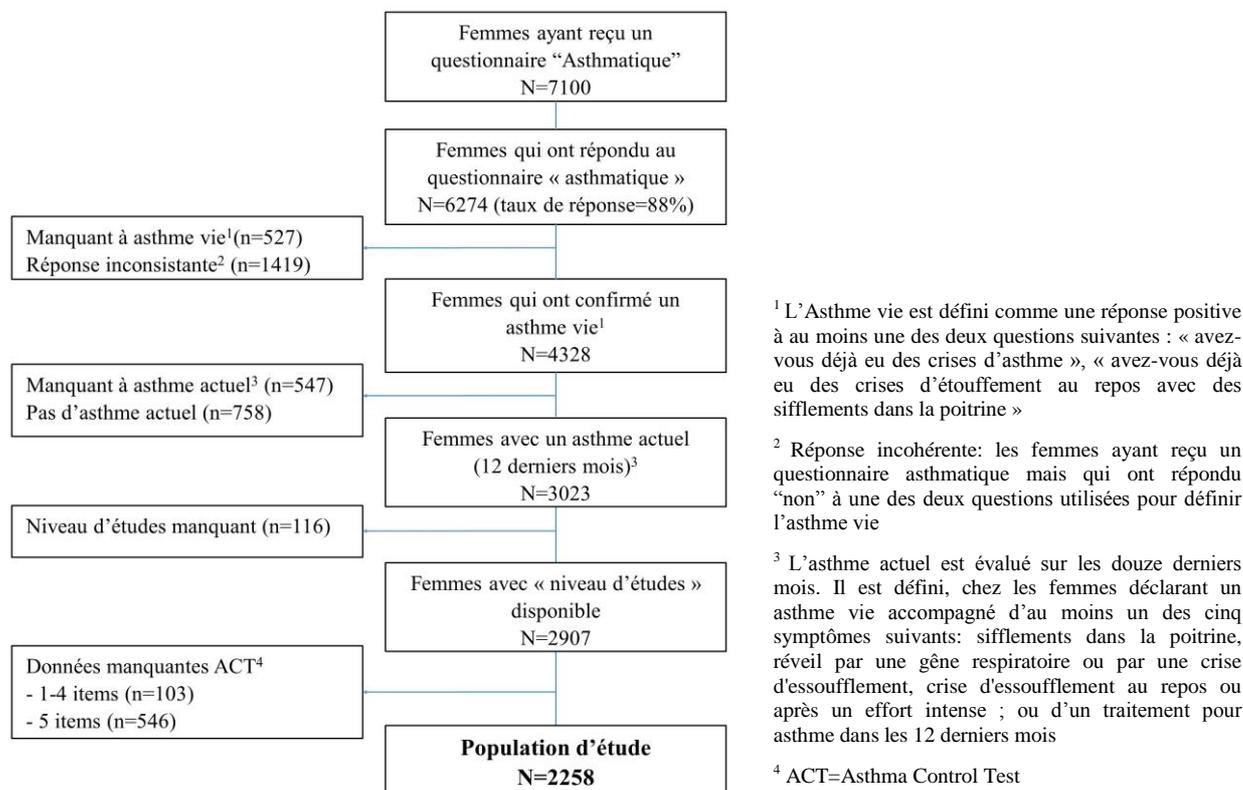
La variable de visite chez le médecin, utilisée également dans les analyses descriptives, est évaluée à partir de la réponse à la question « avez-vous vu un médecin pour de l'asthme dans votre vie ? Si oui, avez-vous vu un médecin pour de l'asthme dans les 12 derniers mois ? »

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

Parmi les 6274 femmes ayant répondu au questionnaire « asthmatique » (taux de réponse de 88%), les participantes qui rapportaient n'avoir jamais eu d'asthme (considéré comme une « réponse incohérente » ; n=1419) ou n'ayant pas répondu aux questions pour évaluer l'asthme vie (n=527) ont été exclues. La majorité des femmes avec une réponse incohérente n'avait pas déclaré de crises d'asthme lors des questionnaires Q7 ou Q8, ou n'avait pas répondu à la question (voir Tableau C1 en annexe). Au total, 4328 femmes déclaraient avoir déjà eu de l'asthme au cours de leur vie. Le contrôle de l'asthme par l'ACT étant évalué sur les quatre dernières semaines, l'analyse inclut uniquement les femmes qui rapportaient un asthme actuel, soit 3023 femmes (Figure 14). L'information sur le niveau d'études n'était pas disponible pour 116 femmes et l'ACT n'a pas pu être calculé pour 649 femmes. Au total, les analyses ont porté sur 2258 participantes. Comparées à la population d'étude, les femmes exclues des analyses

(n=765) étaient légèrement plus âgées ( $69.8 \pm 6$  vs  $70.3 \pm 6$  ans,  $p=0.07$ ) et moins en surpoids (42 vs 35%,  $p=0.003$ ), respectivement. Il n'y avait pas de différence significative pour le statut tabagique vie, le niveau d'études et l'indice FDep.

Figure 14 Sélection de la population d'étude



### Stratégie d'analyse

Nous avons étudié l'association entre le NSE et le contrôle de l'asthme évalué par deux méthodes indépendantes : le questionnaire de l'ACT et le nombre de boîtes de SABA remboursées dans les 12 derniers mois. Pour tester l'hypothèse d'un effet du contexte social de résidence sur contrôle de l'asthme, deux approches ont été utilisées : les analyses ont été stratifiées sur l'indice FDep d'une part et nous avons utilisé le NSE combiné d'autre part.

Nous avons utilisé des modèles de régression logistique pour les analyses considérant l'ACT en 2 classes comme variable dépendante (référence : asthme contrôlé,  $ACT \geq 20$ ) et des modèles de régression logistique polytomique pour les analyses considérant les remboursements de SABA en 3 classes comme variable dépendante (référence : 0 boîte). Les modèles ont été ajustés uniquement sur l'âge. Le statut tabagique, l'obésité et la prise d'un traitement régulier sont des facteurs associés à la fois au contrôle de l'asthme<sup>95,422</sup> et au NSE. Cependant, ils pourraient être des médiateurs de l'association entre le NSE et le contrôle.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour tester la robustesse des associations. Nous avons stratifié les analyses principales sur l'âge ( $< 65$  vs  $\geq 65$  ans), le statut tabagique vie (oui/non) et le surpoids (oui/non). Une analyse de sensibilité a été conduite parmi qui n'ont jamais fumé (n=1109) pour exclure les cas potentiels de BPCO<sup>423</sup>. Enfin, les analyses principales ont été relancées avec les données imputées de l'ACT (n=2907) obtenues par la méthode de l'imputation multiple. Cette méthode consiste à imputer plusieurs fois les valeurs manquantes afin de combiner les résultats pour diminuer l'erreur due à l'imputation<sup>424</sup>. Chaque donnée manquante est remplacée par un ensemble de valeurs plausibles représentant l'incertitude liée à la vraie valeur grâce à la procédure SAS PROC MIANALYZE<sup>425</sup>. Pour la présente analyse, nous avons utilisé 20 imputations après avoir rejeté l'hypothèse de données MCAR (*Missing Completely At Random*). Les variables prises en compte pour l'imputation sont présentées dans le tableau C2 en annexe.

## Résultats

### Comparaison des participantes en fonction de la réponse au questionnaire ACT

Parmi les femmes qui ont déclaré avoir un asthme actuel (n=3023), l'ACT n'a pas pu être calculé pour 649 femmes (22%) dont 546 n'avaient répondu à aucune des 5 questions. Les données manquantes pour ces dernières sont probablement non aléatoires, c'est-à-dire que la probabilité d'absence de réponse dépend de leur niveau de contrôle<sup>426</sup>.

Deux hypothèses de non-réponse à l'ACT ont été testées : les femmes qui n'ont pas répondu au questionnaire avaient 1) un asthme contrôlé et ne se sentaient donc pas concernées par l'évaluation du contrôle ; 2) un asthme en rémission, c'est-à-dire pas d'asthme actuel, et n'étaient pas concernées par l'évaluation du contrôle de leur asthme sur les 4 dernières semaines. L'inclusion de ces participantes pourrait induire un biais de classement. Nous avons comparé les caractéristiques sociodémographiques et les différentes composantes associées au contrôle de l'asthme (symptômes, recours au traitement, visite chez le médecin pour de l'asthme, AQLQ, etc.) des femmes avec 5 réponses manquantes à l'ACT (n=546) avec les femmes qui avaient i) un asthme contrôlé et ii) un asthme en rémission (n=758).

Les résultats sont présentés dans le Tableau 22 (page 105). *Comparées aux femmes avec un asthme contrôlé*, les femmes avec 5 réponses manquantes à l'ACT étaient significativement plus âgées et moins en surpoids. Elles avaient moins de symptômes déclarés dans les 12 derniers mois (excepté pour la crise d'essoufflement après un effort intense), moins de remboursements de

CI et de SABA; et moins de visites chez le médecin pour asthme. Il n'y avait pas de différence pour l'âge, le tabac, le niveau d'études et FDep. *Comparées aux femmes avec un asthme en rémission*, elles étaient significativement plus âgées et plus en surpoids. Elles rapportaient plus de symptômes dans les 12 derniers mois, avaient plus de remboursements de CI et de SABA, plus de visites chez le médecin pour leur asthme et un score de qualité de vie légèrement inférieur. En résumé, ces résultats suggèrent que les femmes avec 5 réponses manquantes à l'ACT avaient un profil d'asthme « intermédiaire » entre un asthme contrôlé et un asthme en rémission.

Tableau 22 Comparaison des caractéristiques des femmes selon le nombre de réponse à l'ACT

	Pas d'asthme actuel (n=758)	Asthme actuel (n=3023)						
		Information ACT complète			Données manquantes ACT			
		Asthme contrôlé (C)ACT ≥20	Asthme non contrôlé (NC) ACT ≤19	1-4 items		5 items		
N (%)	758 (100.0)	1774 (58.7)	576 (19.1)	107 (3.5)	p vs C <sup>£</sup>	566 (18.7)	p vs C <sup>£</sup>	p vs pas d'asthme actuel
Age, m ±s	68.3 ±5.6	69.2 ±5.9	71.5 ±6.3	73.3 ±6.7	***	69.7 ±5.9	NS	***
IMC ≥25	27.3	41.0	45.8	35.9	NS	35.4	*	***
Tabac vie	48.3	51.2	46.9	43.0	NS	52.0	NS	NS
Symptômes d'asthme								
Sifflement et essoufflement	0.0	33.1	67.5	42.5	*	18.1	***	-
Réveil nocturne gêne respiratoire	0.0	33.8	67.5	42.3	NS	28.0	**	-
Crise d'essoufflement au repos	0.0	19.3	50.0	29.7	*	16.7	NS	-
Crise d'essoufflement après effort intense	0.0	70.8	84.7	75.5	NS	81.2	***	-
Réveil nocturne crise d'essoufflement	0.0	14.2	44.0	20.0	NS	11.3	NS	-
Remboursement CI/an*								
Aucun	84.0	52.4	27.8	44.9	**	76.7	***	***
1 à 3 boîtes	9.8	19.8	23.4	10.3		11.6		
≥4 boîtes	6.2	27.8	31.6	44.9		11.8		
SABA/an*, m±s	0.12 ±0.6	0.62 ±1.4	1.67 ±7	0.69 ±1.6	NS	0.29 ±1.1		
Visite médicale pour asthme/an <sup>†</sup>	11.1	48.8	83.5	57.0	NS	21.4	***	***
AQLQ, m ±s	6.7 0.4	6.1 0.7	4.7 1.0	5.6 0.9	***	6.2 0.8	NS	***
Niveau d'études								
≥ Bac+3	43.8	40.5	31.9	31.1	NS	41.6	NS	NS
Bac à Bac+2	47.5	50.0	52.2	59.2		47.6		
< Bac	8.7	9.5	15.9	9.7		10.8		
FDep								
Tertile 1 (désavantage faible)	46.8	47.3	43.1	43.0	NS	51.5	NS	NS
Tertile 2	30.8	30.8	29.0	36.5		29.4		
Tertile 3	22.4	21.9	27.9	20.6		19.1		

Résultats présentés en n (%), sauf indication contraire. m ±s : moyenne, ±écart-type.

ACT= Asthma Control Test, IMC=Indice de masse corporelle, CI=corticoïdes inhalés, SABA=short acting beta agonist, AQLQ=Asthma Quality of Life Questionnaire (% de données manquantes pour l'AQLQ, par ordre d'apparition dans tableau : 48%, 15%, 16%, 41%, 60%), FDep=French Deprivation Index

\* nombre de boîtes remboursées dans les 12 derniers mois, † Au moins une visite médicale pour de l'asthme dans les 12 derniers mois

£ Comparaison (t-test ou chi2) avec asthme contrôlé ; significativité des tests statistiques : NS >0.05, \* ≤0.05, \*\* ≤0.01, \*\*\* <0.0001

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

Le tableau 23 présente les caractéristiques de la population d'étude dans l'ensemble et selon le niveau d'études.

Les femmes étaient âgées de 70 ans en moyenne, 51% avaient déjà fumé au cours de leur vie (dont 4% étaient fumeuses actuelles) et 42% étaient en surpoids, 11% des femmes avaient un niveau d'études inférieur au Bac, et 23% résidaient dans les quartiers les plus désavantagés selon l'indice FDep (T3). Près d'un quart des femmes avait un asthme non contrôlé ( $ACT \leq 19$ ), 11% des femmes avaient eu au moins 3 boîtes de SABA remboursées dans l'année. L'ACT et les remboursements de SABA étaient faiblement corrélés lorsque les deux variables étaient considérées en continu ( $n = 2117$ , coefficient de Pearson =  $-0.29$ ). Plus de la moitié des femmes avait consulté un médecin dans les 12 derniers mois pour leur asthme (un médecin généraliste pour 72% des cas) et rapportait en moyenne une bonne qualité de vie.

Les femmes avec un niveau d'études bas ( $< \text{Bac}$ ) étaient significativement plus âgées, moins fumeuses et plus en surpoids que les femmes avec un niveau d'études plus élevé. Elles résidaient majoritairement dans les quartiers les plus désavantagés. De même, les femmes avec un niveau d'études bas avaient un asthme moins bien contrôlé, consultaient plus le médecin pour leur asthme et avaient un score de qualité de vie significativement plus bas (0.4 point est proche d'une différence cliniquement importante) que les femmes avec un niveau d'études plus élevé. La tendance était linéaire pour ces différentes variables. Les femmes avec un niveau d'études bas étaient plus nombreuses à avoir eu au moins 3 remboursements de SABA dans les 12 derniers mois.

Tableau 23 Caractéristiques de la population, selon le niveau d'études

	Ensemble	≥ Bac+3	Bac à Bac+2	< Bac	p
n (%)	2258 (100)	867 (38.4)	1141 (50.5)	250 (11.1)	
Age, m ±s	69.7 ±6.0	69.0 ±5.8	70.1 ±6.1	70.9 ±6.5	<0.0001
Tabac vie	50.6	59.8	44.9	44.3	<0.0001
Surpoids (IMC ≥ 25kg/m <sup>2</sup> )	42.0	35.9	43.7	55.1	<0.0001
FDep,					
Tertile 1 (désavantage faible)	46.5	56.3	41.3	36.1	<0.0001
Tertile 2	30.3	26.6	33.2	29.5	
Tertile 3	23.2	17.1	25.5	34.4	
ACT ≤ 19	24.3	20.2	25.1	34.8	<0.0001
Remboursements SABA*					
0 boîte	64.0	67.0	61.0	68.0	0.001
1-2 boîtes	25.0	24.6	26.5	18.4	
≥ 3 boîtes	11.0	8.4	12.5	13.6	
Remboursements CI*					
0 boîte	46.5	49.2	43.4	51.6	0.02
1-3 boîtes	20.8	21.0	21.0	18.8	
≥ 4 boîtes	32.7	29.8	35.6	29.6	
AQLQ, m ±s	5.8 ±1.0	5.9 ±1.0	5.8 ±1.0	5.5 ±1.1	<0.0001
Visite médicale pour asthme <sup>†</sup>	57.0	51.7	58.3	69.5	<0.0001

Résultats présentés en n (%), sauf indication contraire ; m ±s : moyenne, ±écart-type,

ACT= Asthma Control Test, IMC=Indice de masse corporelle, FDep=French Deprivation Index, CI=corticoïdes inhalés, SABA=short acting beta agonist, AQLQ=Asthma Quality of Life Questionnaire

\* nombre de boites remboursées dans les 12 derniers mois, <sup>†</sup> Au moins une visite médicale pour de l'asthme dans les 12 derniers mois ; Données manquantes pour FDep n=21 ; Tabac n=14, IMC n=37, Visite médicale n=51;

L'étude des caractéristiques de la population d'étude selon le NSE combiné (Annexe, Tableau C3) montre que les femmes avec un niveau d'études élevé et résidant dans les quartiers les moins désavantagés (T1) étaient significativement plus jeunes que celles avec un niveau d'études bas et résidant dans des quartiers plus désavantagés (T2 et T3). Concernant le surpoids, les femmes résidant dans les quartiers les plus désavantagés (T3) étaient plus en surpoids que celles résidant dans des quartiers les moins désavantagés, pour les trois niveaux d'études (p de tendance haut, intermédiaire et bas : 0.02, 0.09 et 0.01, respectivement).

Le tableau 24 présente les caractéristiques de la population d'études en fonction du niveau de contrôle d'asthme évalué par l'ACT. Les femmes avec un asthme non contrôlé étaient plus âgées (p<0.0001) et plus en surpoids (p=0.07) que les femmes avec un asthme contrôlé. Elles avaient également un niveau d'études plus bas et étaient plus nombreuses à résider dans les quartiers les plus désavantagés. Comme attendu, les femmes avec un asthme non contrôlé avaient un score de qualité de vie plus bas, plus de remboursements de médicaments et plus de consultations chez le médecin pour leur asthme comparées aux femmes avec un asthme contrôlé. Les femmes n'ayant eu aucun remboursement de CI dans les 12 derniers mois avaient en majorité un asthme contrôlé. Le statut tabagique durant la vie n'apparaissait pas associé au contrôle de l'asthme.

Tableau 24 Caractéristiques de la population, selon le niveau de contrôle de l'asthme (ACT)

	Asthme contrôlé ACT $\geq 20$	Asthme non contrôlé ACT $\leq 19$	p
N (%)	1710 (75.7)	548 (24.3)	
Age, m $\pm$ s	69.2 $\pm$ 5.9	71.5 $\pm$ 6.3	<0.0001
Tabac vie	51.5	47.7	0.12
Surpoids (IMC $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> )	40.9	45.3	0.07
Niveau d'études			
$\geq$ Bac+3	40.5	31.9	<0.0001
Bac à Bac+2	50.0	52.2	
< Bac	9.5	15.9	
FDep			
Tertile 1 (désavantage faible)	47.4	43.7	0.02
Tertile 2	30.8	28.7	
Tertile 3	21.8	27.6	
Remboursements SABA*			
0 boîte	68.8	49.3	<0.0001
1-2 boîtes	24.3	26.8	
$\geq 3$ boîtes	6.9	23.9	
Remboursements CI*			
0 boîte	52.5	28.1	<0.0001
1-3 boîtes	19.9	23.5	
$\geq 4$ boîtes	27.7	48.4	
AQLQ, m $\pm$ s	6.1 $\pm$ 0.7	4.7 $\pm$ 1.0	<0.0001
Visite médicale pour asthme/an <sup>†</sup>	48.7	83.4	<0.0001

Résultats présentés en n (%), sauf indication contraire. m  $\pm$  s : moyenne,  $\pm$ écart-type

ACT= Asthma Control Test, IMC=Indice de Masse Corporelle, FDep=French Deprivation Index, SABA=Short Acting Beta Agonist, CI=Corticoïdes Inhalés, AQLQ=Asthma Quality of Life Questionnaire

\* nombre de boîtes remboursées dans les 12 derniers mois, <sup>†</sup> Au moins une visite médicale pour de l'asthme dans les 12 derniers mois ; Données manquantes pour FDep n=21 ; Tabac vie n=14, IMC n=37, Visite médicale n=51;

### Associations entre le niveau d'études et les remboursements de SABA (indicateur du contrôle de l'asthme)

On observe une association significative entre le niveau d'études et les remboursements de SABA : les femmes avec un niveau d'études intermédiaire et bas avaient significativement plus de remboursements de boîtes de SABA que celles avec un niveau d'études élevé (Tableau 25).

Tableau 25 Association entre niveau d'études et le contrôle de l'asthme (SABA), n=2258

	Boîtes de SABA remboursées dans les 12 derniers mois	
	1-2 boîte(s) (n=563) vs 0 (n=1446)	$\geq 3$ boîtes (n=249) vs 0 (n=1446)
$\geq$ Bac+3 (réf.)	1.00	1.00
Bac à Bac+2	1.19 (0.97 ; 1.46)	1.60 (1.18 ; 2.17)
< Bac	0.74 (0.52 ; 1.07)	1.56 (1.00 ; 2.43)
p de tendance	0.72	0.007

OR (IC95%), ajusté sur l'âge, référence= 0 boîte, SABA=Short Acting Beta-Agonist

### *Associations entre le niveau d'études et le contrôle de l'asthme (ACT)*

On observe une association significative entre le niveau d'études et le contrôle de l'asthme évalué par l'ACT (Tableau 26). Les femmes avec un niveau d'études intermédiaire et bas avaient significativement plus souvent un asthme non contrôlé (OR (IC95%) = 1.24 (1.00 ; 1.54) et 1.91 (1.40 ; 2.62), respectivement) comparées aux femmes avec un niveau d'études élevé, avec une tendance linéaire (p=0.001).

*Tableau 26 Association entre le niveau d'études et le contrôle de l'asthme (ACT)*

	n Asthme Contrôlé/ Non contrôlé	Brut	Ajusté sur l'âge
≥ Bac+3 (réf.)	692/175	1.00	1.00
Bac à Bac+2	855/286	1.32 (1.07 ; 1.64)	1.24 (1.00 ; 1.54)
< Bac	163/87	2.11 (1.55 ; 2.87)	1.91 (1.40 ; 2.62)
p de tendance		<0.0001	0.0001

Odd ratios (intervalle de confiance à 95%) ajustés sur l'âge, catégorie de référence=asthme contrôlé (ACT≥20)

### *Association entre le niveau d'études et le contrôle de l'asthme (ACT), stratifiée sur la prise de CI*

L'association entre le niveau d'études et le contrôle de l'asthme a été stratifiée sur le niveau de traitement aux CI (p d'interaction=0.008) (Tableau 27). L'association entre le niveau d'études et un asthme non contrôlé était significative pour les femmes qui n'ont eu aucun remboursement de CI, uniquement pour les femmes avec un niveau d'études bas comparé avec les femmes avec un niveau d'études haut (OR (IC95%)= 3.10 (1.89 ; 5.08)), p de tendance p<0.0001). La force de l'association entre le niveau d'études et un asthme non contrôlé diminue lorsque le nombre de boîtes de CI remboursées augmente particulièrement pour les femmes avec un niveau d'études bas. Parmi les femmes qui ont eu entre 1 et 3 boîte(s) de CI remboursée(s), on observe une tendance comparable à celles qui n'ont eu aucun remboursement de CI. Néanmoins, l'association était à la limite du seuil de signification pour le niveau d'études bas (1.97 (0.99 ; 3.96), p de tendance=0.05). Aucune association significative n'était observée pour les femmes prenant un traitement régulier (≥ 4 remboursements).

*Tableau 27 Association entre le niveau d'études et le contrôle de l'asthme (ACT), stratifiée sur le nombre de remboursements de CI*

	Boîtes de CI remboursées dans les 12 derniers mois		
	0	1-3	≥4
n asthme contrôlé/non contrôlé	897/154	340/129	473/265
≥ Bac+3 (réf.)	1	1	1
Bac à Bac+2	1.26 (0.84 ; 1.88)	1.35 (0.86 ; 2.11)	1.04 (0.74 ; 1.44)
< Bac	3.10 (1.89 ; 5.08)	1.97 (0.99 ; 3.96)	1.30 (0.75 ; 2.22)
p de tendance	<0.0001	0.05	0.43

Odd ratios (intervalle de confiance à 95%) ajustés sur l'âge, Référence=asthme contrôlé (ACT ≥ 20),  
CI=Corticoïdes Inhalés

### **Association entre le niveau d'études et le contrôle de l'asthme (ACT), stratifiée sur FDep**

Une association significative a été observée entre un niveau d'études intermédiaire ou bas et un asthme non contrôlé pour les femmes résidant dans les quartiers les moins désavantagés (T1) (OR (IC95%) 1.50 (1.09 ; 2.05) ; 1.91 (1.13 ; 3.21), respectivement) comparées aux femmes avec un niveau d'études haut vivant dans ces mêmes quartiers (Tableau 28). Pour les femmes résidant dans les quartiers avec un niveau de désavantage intermédiaire, l'association entre le niveau d'études et le contrôle de l'asthme était significative uniquement pour les femmes avec un niveau d'études bas. Aucune association significative n'a été mise en évidence dans les quartiers avec un niveau de désavantage intermédiaire ou élevé mais la tendance était néanmoins similaire pour les femmes avec un niveau d'études bas.

*Tableau 28 Association entre le niveau d'études et le contrôle de l'asthme (ACT), stratifiée sur FDep*

	FDep		
	Tertile 1 (score 0.87 ±0.40)	Tertile 2 (0.06 ±0.19)	Tertile 3 (-1.15 ±0.71)
n asthme contrôlé/non contrôlé	803/237	522/156	369/150
≥ Bac+3 (réf.)	1.00	1.00	1.00
Bac à Bac+2	1.50 (1.09 ; 2.05)	0.96 (0.64 ; 1.44)	1.05 (0.66 ; 1.66)
< Bac	1.91 (1.13 ; 3.21)	2.03 (1.13 ; 3.61)	1.59 (0.88 ; 2.87)
P de tendance	0.003	0.08	0.16

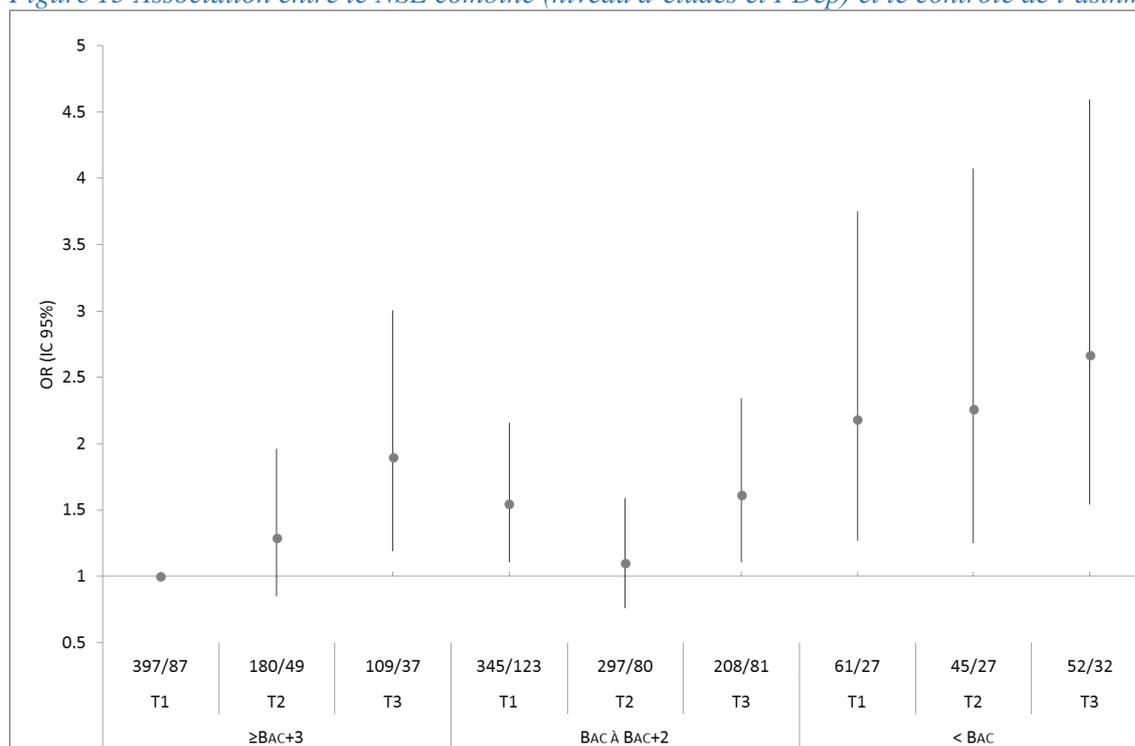
Odd ratios (intervalle de confiance à 95%) ajustés sur l'âge, Référence=asthme contrôlé (ACT≥20) ;  
FDep (*French Deprivation index*) : Tertile 1 (T1) = désavantage faible

### **Association entre le NSE combiné et le contrôle de l'asthme (ACT)**

Les femmes résidant dans les quartiers les plus désavantagés (T3) avaient plus fréquemment un asthme non contrôlé que les femmes avec le profil socioéconomique le plus favorable (niveau d'études haut et faible désavantage résidentiel), quel que soit le niveau d'études (Figure 15). Notamment, les femmes avec un niveau d'études élevé (≥\_Bac+3) ont plus fréquemment un asthme non contrôlé lorsqu'elles résident dans les quartiers les plus désavantagés

(T3 vs T1 ; OR (IC95%) 1.62 (1.04 ; 2.52)). Les femmes avec un niveau d'études bas (< Bac) avaient plus fréquemment un asthme non contrôlé que les femmes avec le profil socioéconomique le plus favorable, quel que soit le niveau de désavantage résidentiel. L'odd ratio le plus élevé était observé pour les femmes avec le profil socioéconomique le moins favorable (< Bac/FDep=T3 vs  $\geq$  Bac+3/FDep=T1; OR (IC95%) 2.53 (1.53 ; 4.19)).

Figure 15 Association entre le NSE combiné (niveau d'études et FDep) et le contrôle de l'asthme

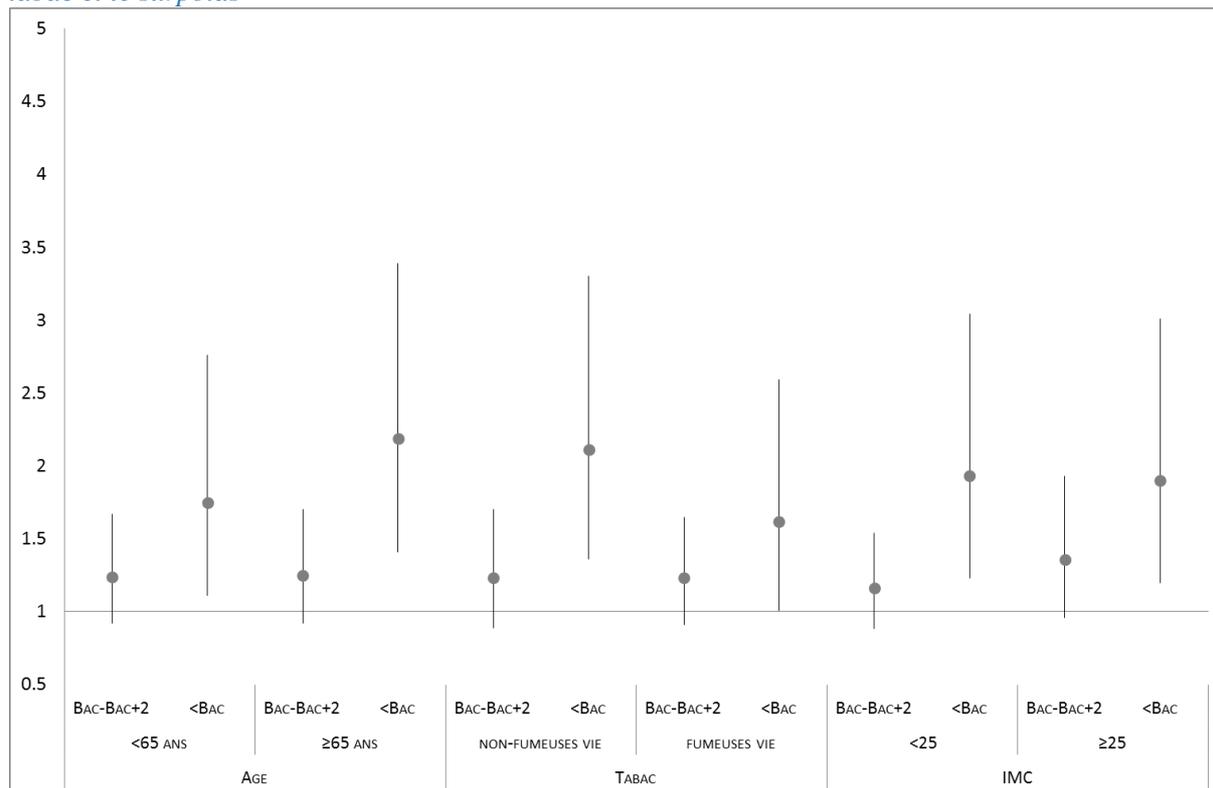


Odd ratios (intervalle de confiance à 95%) ajustés sur l'âge, catégorie de référence=asthme contrôlé ( $\geq 20$ ) ; FDep : Tertile T1 (faible désavantage) à T3 (fort désavantage), n asthme contrôlé/n asthme non contrôlé

### Analyses de sensibilité

Les analyses stratifiées sur l'âge, le tabac et le surpoids montraient des résultats similaires tant pour l'association entre le niveau d'études et le contrôle de l'asthme évalué via l'ACT (Figure 16) que pour le nombre de boîtes de SABA remboursées (non présenté). Les associations n'étaient cependant plus significatives pour le niveau d'études intermédiaire.

Figure 16 Association entre le niveau d'études et le contrôle de l'asthme (ACT), stratifiée sur l'âge, le tabac et le surpoids



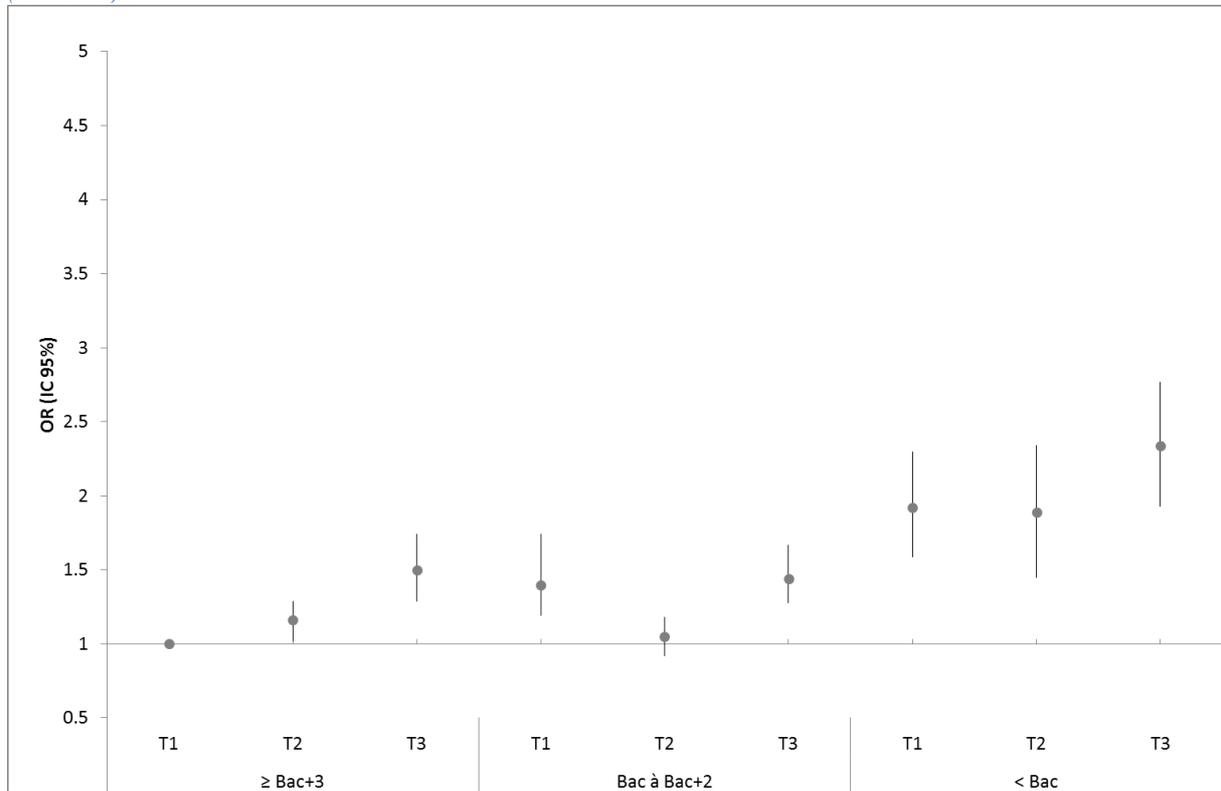
Odd ratios (intervalle de confiance à 95%) ajustés sur l'âge, catégorie de référence=asthme contrôlé (ACT $\geq$ 20)

Les analyses restreintes aux femmes qui n'ont jamais fumé au cours de leur vie montraient des résultats similaires à ceux observés avec la population entière, tant pour le niveau d'études (Annexe, Tableau C4) que pour le NSE combiné (Annexe, Figure C1).

Les résultats obtenus avec les données imputées de l'ACT (n=2907) sont très similaires à ceux obtenus avec la population « cas complets » (cf. Tableau 26, pour rappel). Les femmes avec un niveau d'études intermédiaire et bas avaient significativement plus souvent un asthme non contrôlé (OR (IC95%)=1.23 (1.09 ; 1.31) et 1.82 (1.55 ; 2.00) ajusté sur l'âge, respectivement) comparées aux femmes avec un niveau d'études élevé, avec une tendance linéaire (p=0.001). De même, avec le NSE combiné, les résultats obtenus avec les données imputées (Figure 17) étaient très comparables à ceux observés avec la population « cas complets » (cf. Figure 15, pour rappel). Dans les deux cas, les OR étaient légèrement moins élevés et les intervalles de confiance moins

larges. Les résultats observés entre le niveau d'études et le remboursement de SABA, sur la population sans données manquantes pour l'ACT (n=2907 ; Tableau C5 en annexe), sont très similaires à ceux obtenus précédemment (cf. Tableau 25, pour rappel).

*Figure 17 Association entre le NSE combiné et le contrôle de l'asthme (ACT), données imputées (n=2907)*



Odd ratios (intervalle de confiance à 95%), catégorie de référence=asthme contrôlé (ACT≥20)

## Discussion

Notre étude avait pour objectif d'évaluer l'association entre le NSE, défini à un niveau individuel et contextuel, et le contrôle de l'asthme, estimé par deux méthodes indépendantes, dans une population de femmes âgées. Nous avons montré qu'un niveau d'études intermédiaire ou bas était significativement associé à un moins bon contrôle de l'asthme, évalué par deux méthodes indépendantes, comparé à un niveau d'études élevé. Les résultats suggèrent également un gradient social : moins les femmes ont fait d'études plus leur probabilité d'avoir un asthme non contrôlé augmente. De plus, le fait de résider dans un quartier désavantagé semble aussi avoir un rôle délétère sur le contrôle de la maladie. Enfin, nos résultats sont robustes et les différentes analyses de sensibilité menées aboutissent aux mêmes conclusions.

L'effet du NSE contextuel, mesuré avec l'indice FDep, semble jouer un rôle à plusieurs niveaux. A niveau de désavantage résidentiel égal (analyses stratifiées sur FDep), nous avons pu observer que les femmes avec un niveau d'études bas qui résidaient dans les quartiers les plus favorisés avaient plus fréquemment un asthme non contrôlé comparées aux femmes avec un niveau d'études élevé. Il est intéressant de noter que cette même tendance a été observée dans plusieurs autres études portant notamment sur les pratiques alimentaires <sup>427,428</sup>, sur l'état de santé perçu <sup>429</sup> et la mortalité <sup>418,430,431</sup>. Par exemple, une étude sur l'état de santé perçue au Royaume-Uni a montré qu'au sein des quartiers les moins désavantagés, où la morbidité était en général moins élevée que dans les autres quartiers, l'écart entre les personnes avec un NSE individuel haut et un NSE bas était plus marqué en comparaison avec les autres quartiers <sup>429</sup>. Plusieurs études sur la mortalité, aux Etats-Unis et au Canada, ont fait le même constat. Notamment, une étude montrait que le taux de mortalité des personnes avec un NSE bas était significativement plus haut lorsqu'elles résidaient dans des quartiers favorisés comparés aux quartiers désavantagés <sup>418</sup>.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer un effet plus marqué du NSE sur le contrôle de l'asthme dans les quartiers les plus favorisés. Les différences socioéconomiques entre les femmes avec un niveau d'études élevé comparées à celles avec un niveau d'études bas seraient plus importantes dans les quartiers les plus favorisés et de ce fait l'association avec le contrôle de l'asthme apparaîtrait plus nettement dans ces quartiers. Cette association pourrait suggérer également que les ressources ou les avantages associés au fait de résider dans un quartier favorisé ne bénéficieraient pas aux personnes avec un NSE bas <sup>418</sup>. Cela irait également dans le sens de l'hypothèse d'un impact relatif du désavantage social en termes d'état de santé. Comme le rappellent Adjaye-Gbewonyo & Kawachi, le concept de désavantage peut être appréhendé à la fois en termes de désavantage absolu ou relatif <sup>432</sup>. Une personne peut avoir accès à un ensemble

de ressources nécessaires pour vivre mais peut éprouver, dans le même temps, un désavantage relatif en comparaison avec le standard de vie du reste de la société (ou du quartier) <sup>432</sup>. Ce désavantage relatif pourrait être source de stress et avoir un effet délétère sur le contrôle de l'asthme <sup>221</sup>. Dans le cadre d'une étude sur le comportement résidentiel des retraités, Caradec et coll. ont suggéré que les processus de *gentrification* dans les centres urbains (« embourgeoisement urbain »), caractérisés notamment par un changement progressif de la composition sociale du quartier, seraient susceptibles de conduire à un déficit d'appropriation symbolique par les personnes âgées de milieu populaire et pourraient être source de stress <sup>433</sup>. De manière complémentaire, l'utilisation du NSE combiné a permis de montrer d'une part, qu'un niveau de désavantage résidentiel élevé était associé à un asthme non contrôlé, et ce quel que soit le niveau d'études des femmes, comparées aux femmes avec le profil socioéconomique le plus favorable (i.e. femmes avec un niveau d'études haut et résidant dans les quartiers les moins désavantagés). D'autre part, les femmes avec un niveau d'études bas avaient plus fréquemment un asthme non contrôlé, quel que soit le niveau de désavantage de leur quartier de résidence. Ces résultats suggèrent que résider dans un quartier socialement désavantagé a un impact négatif sur le contrôle de l'asthme en plus du NSE individuel.

Près de la moitié des femmes avec un asthme actuel ne prenait pas de traitement par CI mais la majorité avait un asthme contrôlé, suggérant que ces femmes avaient plutôt un asthme léger d'après les critères GINA <sup>56</sup>. En cohérence avec d'autres études menées dans des populations d'asthmatiques adultes <sup>80</sup>, nous avons pu observer qu'un quart des femmes asthmatiques avait un asthme non contrôlé et la majorité prenait un traitement de fond « régulier » ( $\geq 4$  remboursements de CI dans les 12 derniers mois). Le niveau d'études était associé aux remboursements de CI mais l'association n'était pas linéaire. Les femmes avec un niveau d'études intermédiaire avaient plus de remboursements de CI que les autres femmes. Nous avons cependant observé une interaction significative entre le niveau d'études et la prise d'un traitement aux CI. Les analyses stratifiées sur le nombre de remboursements de CI ont montré que l'association entre le niveau d'études et un asthme non contrôlé était observée surtout chez les femmes qui n'avaient pas une prise régulière de traitement de fond ( $< 4$  boîtes remboursées sur 12 mois). Ce résultat suggère que l'association, entre le niveau d'études et le mauvais contrôle, pourrait en partie s'expliquer par une mauvaise prise en charge thérapeutique. De manière similaire, Kondla et coll. ont étudié les facteurs associés au contrôle de l'asthme dans une population d'asthmatiques adultes traités par CI et n'ont pas observé d'association entre trois indicateurs du NSE (niveau d'études, revenu annuel et statut d'emploi) et le contrôle de l'asthme <sup>261</sup>. Une autre étude incluant des asthmatiques qui avaient recours aux CI dans ECRHS, n'observait pas d'association entre le niveau d'études et l'adhérence au traitement <sup>298</sup>. Il

semblerait donc qu'une fois que les asthmatiques sont dans un parcours de soins « adapté », l'effet du NSE tendrait à diminuer. De même, ce résultat suggère que si le patient prend en charge son asthme correctement, notamment par une bonne observance au traitement, l'impact du NSE semble réduit.

Notre étude présente plusieurs forces. Une des forces de notre analyse de l'association entre le NSE et le contrôle de l'asthme est la robustesse et la cohérence des résultats dans cette large population de femmes âgées. En effet, des associations cohérentes sont observées en évaluant le contrôle de la maladie par deux méthodes indépendantes et celles-ci ne sont pas modifiées lors des différentes analyses de sensibilité : après stratification sur l'âge, le surpoids et le statut tabagique; lorsque les analyses portent sur des données imputées sur le contrôle de l'asthme (ACT) ; et les analyses réalisées seulement chez les femmes qui n'ont jamais fumé (pour exclure les femmes potentiellement à risque de BPCO) confirment ces résultats. De même, à notre connaissance, c'est la première étude portant sur le lien entre NSE individuel et contextuel et le contrôle de l'asthme dans une population de femmes asthmatiques âgées. D'une manière générale, les facteurs de risque d'un mauvais contrôle ont été peu étudiés et l'asthme de la personne âgée est souvent plus sévère et moins bien contrôlé que dans des populations plus jeunes <sup>413,434</sup> et les patients asthmatiques âgés auraient une moins bonne perception de leurs symptômes <sup>411</sup> et une moindre adhérence aux médicaments de l'asthme que les malades plus jeunes <sup>413</sup>.

Pour définir le contrôle de l'asthme, nous avons utilisé deux méthodes indépendantes avec le questionnaire de l'ACT d'une part et le nombre de boîtes de SABA remboursées dans les 12 derniers mois d'autre part, comme proposé par Schatz et coll. <sup>259</sup>. Nous avons pu observer qu'un moins bon contrôle de l'asthme était associé au NSE par ces deux méthodes. L'utilisation des données de remboursements des médicaments présentait plusieurs intérêts. Notamment, ces données sont exhaustives et objectives, ce qui permet de limiter les biais de déclaration<sup>435</sup> ou de mémoire, particulièrement dans le cas d'une population âgée car la perception des symptômes peut être affectée par l'âge <sup>411,436</sup>. Les associations obtenues entre le NSE et les SABA étaient cependant moins marquées. Cette différence peut être liée au fait que cette dernière méthode permet d'évaluer principalement les symptômes <sup>259</sup> qui ne constitue qu'un domaine du contrôle alors que l'ACT permet d'évaluer au moins 3 domaines (symptômes, exacerbations et limitation des activités) <sup>66</sup>. D'autre part, les données de remboursements nous informent seulement sur les médicaments achetés mais ne permettent pas de savoir si les femmes ont effectivement utilisé leur traitement et si elles l'ont utilisé de manière adéquate. Le recours au traitement et l'adhérence (régularité) peuvent dépendre de nombreux facteurs comme l'appréciation de son niveau de contrôle, la confiance dans le corps médical, l'accès aux soins <sup>437</sup> ou encore la technique de prise

du traitement en inhalation <sup>277</sup>. Une étude récente a notamment montré qu'une mauvaise utilisation d'un inhalateur (forme de traitement la plus courante) était plus fréquente parmi les personnes âgées et les personnes avec un niveau d'études bas <sup>277</sup>.

Notre étude présente également des limites et notamment un pourcentage non négligeable (22%) de données manquantes pour le questionnaire de l'ACT. Nous avons montré que les femmes qui n'avaient répondu à aucune question de l'ACT présentaient un profil d'asthme « intermédiaire » entre un asthme en rémission et un asthme contrôlé. L'analyse de sensibilité, avec les données imputées de l'ACT, montrait des résultats relativement similaires comparés à l'analyse avec les « cas complets ». La force de l'association légèrement diminuée et les intervalles de confiance moins larges. Cette association plus faible pourrait être due au fait que les femmes avec des données manquantes de l'ACT ont un profil d'asthme un peu particulier entre asthme « en rémission » et asthme « contrôlé », et les inclure dans l'analyse induirait un biais de classement si une majorité d'entre elles n'avait pas d'asthme actuel. D'autre part, nous n'avons pas d'information sur la sévérité de l'asthme même si la prise de CI (oui/non) peut être considérée comme un marqueur de sévérité <sup>81</sup>. Nous avons observé qu'une grande partie des femmes qui ne prenaient pas de traitement par CI avaient un asthme majoritairement contrôlé.

De plus, nous n'avons pas pu prendre en compte certains facteurs de confusion ou de médiation potentiels comme les comorbidités de l'asthme <sup>438</sup>, notamment les facteurs psychologiques comme la dépression, particulièrement prévalent chez les personnes âgées <sup>413</sup> et pouvant aussi altérer l'observance au traitement <sup>413,439</sup>. De même, pour les sujets âgés de plus de 45 ans, le diagnostic d'asthme peut être difficile en raison de la concomitance potentielle de l'asthme et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) <sup>423</sup>. Il a été montré également d'importantes disparités sociales pour les personnes atteintes de BPCO <sup>12-14</sup>. En l'absence de données de spirométrie, le diagnostic différentiel entre asthme et BPCO ne peut pas être confirmé dans la population Asthma-E3N <sup>440</sup>. Cependant, Sanchez et coll. ont montré dans une étude, portant sur l'ensemble de la population E3N, que les remboursements d'anticholinergiques (médicaments spécifiques pour la BPCO) étaient proches de 0 chaque année pour la période 2004-2009 <sup>52</sup>. De plus, une restriction des analyses aux femmes qui n'avaient jamais fumé au cours de leur vie montrait des résultats similaires à ceux observés sur l'ensemble de la population d'étude.

En conclusion, notre étude va dans le sens d'un effet négatif d'un NSE bas, tant au niveau individuel que contextuel, sur le contrôle de l'asthme qui pourrait être expliqué en partie par une moins bonne prise en charge thérapeutique ou une mauvaise observance au traitement. Des études

complémentaires sont nécessaires pour comprendre plus spécifiquement le rôle de la prise en charge, qui dépend non seulement du patient asthmatique mais également d'autres facteurs comme l'accès aux soins ou le rôle du corps médical <sup>75,441,442</sup>.

## 6. Discussion

L'objectif général de la thèse était d'étudier le rôle des déterminants sociaux dans le contrôle de l'asthme avec un intérêt particulier pour des aspects méthodologiques de caractérisation du contexte social de résidence. Le chapitre discussion reprend les principaux résultats des travaux de la thèse, leurs apports et leurs limites ainsi que leurs implications en matière de santé publique.

### Synthèse des principaux résultats

#### *Exposition différenciée à la pollution de l'air liée au trafic en Europe*

Dans la première partie de la thèse, nous avons étudié l'hypothèse d'une distribution socialement différenciée de l'exposition à la pollution de l'air liée au trafic en Europe. La pollution atmosphérique est un facteur de risque reconnu de l'asthme et une exposition différenciée à la pollution en fonction du NSE pourrait expliquer en partie les disparités sociales de l'asthme. Les études menées en Europe présentent des résultats contradictoires mais les méthodologies utilisées ne permettent pas de les comparer. Les études utilisent en majorité des données écologiques. Très peu d'études ont utilisé des données de pollution estimées à l'adresse de résidence des participants combinées avec des données socioéconomiques définies à l'échelle individuelle et contextuelle.

Notre étude avait pour objectif de répondre aux deux questions suivantes : y-a-t-il des disparités d'exposition à la pollution de l'air liée au trafic en Europe ? Les résultats contradictoires observés entre les différentes études sont-ils le reflet d'une réalité ou sont-ils dus aux différentes méthodes utilisées pour estimer l'exposition ou au choix des indicateurs socioéconomiques ?

Notre étude a permis de comparer pour la première fois, avec des données de pollution et des indicateurs sociaux comparables, 16 villes représentatives de l'Europe occidentale en termes de pollution et de NSE. Nous avons montré, en cohérence avec les études qui utilisent des estimations individuelles du NO<sub>2</sub>, que le NSE individuel, évalué avec le niveau d'études et les catégories professionnelles, apparaissait faiblement associé au niveau d'exposition au NO<sub>2</sub>. A l'inverse, nous avons observé que le NSE contextuel, évalué avec le taux de chômage du quartier

de résidence, était positivement et significativement associé à l'exposition au NO<sub>2</sub> dans la majorité des villes, après prise en compte du NSE individuel. Le rôle du NSE dans la distribution des expositions environnementales est un phénomène complexe en Europe et notre étude n'a pas pu mettre en évidence de tendance entre les villes étudiées pour ce qui est de la pollution liée au trafic routier. Cette étude souligne l'importance de prendre en compte le NSE individuel et contextuel dans l'étude des effets de la pollution sur la santé.

### *Indicateurs de désavantage résidentiel*

Nous avons abordé la problématique du choix des indicateurs pour caractériser le contexte social de résidence des individus. Il n'existe pas de 'gold standard' et le choix peut dépendre des objectifs visés et également des caractéristiques de la population étudiée. Dans l'étude comparative européenne, nous avons utilisé un indicateur unique qui était le taux de chômage du quartier de résidence. Dans le cadre de comparaisons européennes, le choix d'indicateurs comparables est complexe. Il peut dépendre des données disponibles dans les différents pays et également de leur comparabilité conceptuelle. Le taux de chômage, comme *proxy* du NSE résidentiel a été utilisé dans d'autres études internationales <sup>195,382,383,398</sup>.

Dans la seconde partie de la thèse nous avons comparé la capacité de différents indices de désavantage dans la population E3N. Pour étudier les effets du contexte (environnement social) sur la santé, des indices de désavantage sont régulièrement utilisés dans les études épidémiologiques. En France, des indices composites de désavantage ont récemment été développés à partir de méthodes de construction différentes et pour des objectifs de recherche différents. Dans les études épidémiologiques, la pertinence de ces indices est rarement évaluée, notamment dans des populations spécifiques comme les personnes âgées. Dans ce contexte, nous avons comparé la concordance de trois indices de désavantage (l'indice Townsend et deux indices français : EDI et FDep) et nous avons évalué leur capacité à capturer le contexte social de résidence d'une population française de femmes âgées en testant deux hypothèses connues dans la littérature en lien avec le tabac et le surpoids.

Nous avons pu observer une bonne concordance entre les indices français EDI et FDep et entre EDI et Townsend alors que la concordance entre FDep et Townsend était faible. Nous avons retrouvé les associations attendues, dans cette population de femmes âgées, avec le tabac (NSE associé positivement au statut tabagique) uniquement avec FDep. Pour le surpoids, l'association attendue (NSE associé négativement au surpoids) était retrouvée avec FDep et EDI. L'indice de Townsend était systématiquement dans le sens opposé à l'association attendue pour le tabac et le

surpoids. Ces résultats confirment, comme d'autres travaux antérieurs l'ont suggéré, que l'indice de Townsend est un indicateur qui doit être utilisé avec précaution en France notamment en raison de sa forte sensibilité aux différences rural/urbain.

Notre étude est originale dans la mesure où il existe très peu d'études qui ont comparé des indices de désavantage dans une population spécifique. Dans le contexte français notamment, il y a eu des comparaisons d'indicateurs entre eux avec des données écologiques mais il n'y a pas d'études utilisant des données individuelles. Nos résultats suggèrent que les indices de désavantage, tout comme les indicateurs du NSE individuel, ne sont pas interchangeables et leur utilisation devrait, de ce fait, être préalablement testée avant d'étudier le lien avec la santé dans des populations spécifiques. Notamment, notre étude suggère que FDep est l'indicateur le plus adapté pour caractériser le contexte social de résidence des femmes âgées de l'étude E3N, résidant principalement en milieu urbain et avec un niveau d'études relativement élevé comparé à la population générale dans les mêmes catégories d'âge.

#### *Complémentarité des niveaux socioéconomiques individuel et contextuel*

Les résultats présentés soulignent l'importance de prendre en compte des indicateurs sociaux à un niveau individuel et contextuel car les deux types d'indicateurs ne mesurent pas les mêmes phénomènes et peuvent être associés différemment à l'événement de santé étudié. Dans le cas de l'étude sur l'association entre le NSE et l'exposition à la pollution atmosphérique, nous avons montré que les deux types d'indicateurs du NSE, à l'échelle individuelle d'une part et contextuelle d'autre part, n'étaient pas associés de la même manière avec le niveau d'exposition au NO<sub>2</sub>. Dans le cas de l'étude de l'association entre le NSE et le contrôle de l'asthme dans la population Asthma-E3N, nos résultats suggèrent que le NSE individuel et le NSE contextuel mesuraient des aspects complémentaires. Par ailleurs, nous avons montré la nécessité de vérifier la pertinence des indices de désavantage comme indicateur du contexte social de résidence dans les études épidémiologiques, notamment dans des populations spécifiques.

#### *Niveau socioéconomique et contrôle de l'asthme*

Obtenir et maintenir un contrôle optimal est le but de la prise en charge de l'asthme. Plusieurs études rapportent qu'une part importante des personnes asthmatiques aurait un asthme non contrôlé. Cependant, les facteurs de risque du contrôle sont relativement peu connus, notamment les facteurs sociaux. Une meilleure compréhension du rôle du NSE dans le contrôle de l'asthme constitue une problématique importante, tant en termes de qualité de vie et d'état de santé sur le long terme des asthmatiques, que pour des enjeux économiques et sociaux. Dans

l'étude Asthma-E3N, nous avons analysé l'association entre le NSE, évalué au niveau individuel et contextuel, et le contrôle de l'asthme évalué de deux façons différentes par un questionnaire standardisé d'une part et par les remboursements de bronchodilatateurs d'autre part. Nous avons montré notamment qu'un quart des femmes de la population avait un asthme non contrôlé et qu'un niveau d'études intermédiaire ou bas était significativement associé à un moins bon contrôle, suggérant un gradient social : moins les femmes ont fait d'études et plus elles ont un asthme non contrôlé. Plusieurs études ont suggéré une association entre un niveau d'études bas et un moins bon contrôle de l'asthme mais peu d'études ont pu mettre en évidence l'existence d'un gradient social dans le contrôle de l'asthme. De même, nous avons observé, en cohérence avec la littérature existante, qu'une part importante des femmes avec un asthme actuel n'avait pas de traitement de fond pour leur asthme. Mais ces dernières avaient en majorité un asthme contrôlé ce qui suggère qu'elles avaient un asthme léger. Contrairement à une des hypothèses de départ qui postulait un recours différencié au traitement de fond de l'asthme selon le NSE, nous n'avons pas observé que les femmes avec un NSE bas avaient moins recours aux CI. Nous avons cependant observé une interaction significative entre le niveau d'études et la prise d'un traitement aux CI. Les analyses stratifiées sur le nombre de remboursements de CI ont montré que l'association entre le niveau d'études et le contrôle était observée surtout chez les femmes qui n'avaient pas une prise régulière de traitement de fond. Ce résultat suggère que l'association, entre le niveau d'études et le mauvais contrôle, pourrait être en partie expliquée par une mauvaise prise en charge thérapeutique.

Un aspect original de notre étude est la prise en compte du NSE contextuel. Premièrement, nous avons observé qu'à niveau de désavantage résidentiel équivalent, l'association entre un niveau d'études bas et le contrôle de l'asthme persistait uniquement pour les femmes qui résidaient dans les quartiers classés comme socialement plus avantageés. Ce résultat pourrait suggérer l'implication de mécanismes psychosociaux défavorables pour le contrôle de l'asthme. Lorsqu'on utilisait le NSE combiné (niveau d'études et FDep), nous avons observé que les femmes qui résidaient dans les quartiers désavantagés avaient plus fréquemment un asthme non contrôlé et ce, quel que soit leur niveau d'études, comparé aux femmes les plus avantageés (NSE individuel et contextuel élevé). De même, quel que soit le niveau de désavantage social de leur quartier de résidence, les femmes avec un niveau d'études bas avaient plus fréquemment un asthme non contrôlé. Ces résultats suggèrent que résider dans un quartier socialement désavantagé a un impact négatif sur le contrôle de l'asthme, en plus du NSE individuel.

## Limites et forces

Les travaux de la thèse sont basés sur plusieurs cohortes, présentant chacune des forces et des faiblesses quant aux populations et aux données disponibles.

Les études sur lesquelles portent les analyses n'ont pas été initialement développées pour étudier les déterminants sociaux de santé ni pour utiliser des analyses multiniveaux. L'étude à l'échelle du quartier de résidence était limitée du fait que, dans l'ensemble, il y avait peu d'individus qui résidaient dans le même quartier. Le problème des données « clairsemées » (*sparseness*) est une limite méthodologique régulièrement rencontrée dans les études épidémiologiques <sup>443</sup> et il n'y a pas de consensus clair de la limite seuil en dessous de laquelle les estimations des modèles multiniveaux pourraient être biaisées. Dans la première analyse (ESE), nous avons utilisé un modèle à effets mixtes pour prendre en compte la structure hiérarchique des données permettant de respecter les conditions statistiques d'indépendance des données. En raison de la confidentialité des données résidentielles dans les trois études EGEA, ECRHS et SAPALDIA, nous ne disposons pas des coordonnées géographiques des participants mais uniquement de leur appartenance à un « quartier ». De ce fait, nous n'avons pas pu mettre en œuvre une analyse spatiale. Le modèle multiniveaux est complexe à mettre en œuvre et à interpréter. Merlo et coll. recommandent d'utiliser avec parcimonie les modèles multiniveaux et ont recensé plusieurs méthodes alternatives permettant de prendre en compte l'effet de contexte <sup>444</sup>. Par exemple, une des méthodes proposées est d'étudier l'effet combiné du NSE individuel et contextuel (*cross-level interaction*). Cette méthode, utilisée dans plusieurs études <sup>418,420,429,430,445,446</sup>, offrait l'opportunité d'explorer si les effets du contexte sur la santé sont différents pour les personnes selon le NSE individuel. Nous avons utilisé cette stratégie dans le cadre de l'étude portant sur le NSE et le contrôle de l'asthme dans la population Asthma-E3N (un NSE combiné unique était attribué à chaque femme).

Nous avons utilisé des données transversales pour les trois analyses présentées dans cette thèse. De ce fait nous n'avons pas pu répondre à certaines questions. Par exemple, il y a un risque de causalité inverse qu'on pourrait nommer « biais du résident sain » <sup>447</sup>. La durée « d'exposition » à un quartier peut être plus ou moins longue et les effets sur la santé peuvent être différents entre des personnes qui auraient vécu plusieurs années dans un même quartier comparées à celles qui auraient emménagé plus récemment. La prise en compte des informations sur la mobilité résidentielle peut limiter ce biais <sup>430</sup>. Dans l'étude comparative des trois indicateurs de défaveur dans la population E3N, ce biais potentiel a été pris en compte en restreignant l'analyse aux femmes qui n'avaient jamais déménagé (2/3 des femmes) et les résultats étaient similaires à ceux observés avec la population entière. De même, une migration sélective des

personnes en bonne santé en dehors des quartiers désavantagés peut induire une concentration de personnes en mauvaise santé dans certains quartiers. Dans le cas du contrôle de l'asthme, les femmes avec un asthme symptomatique pourraient choisir de déménager vers des quartiers plus favorables à leur santé. Dans l'étude Asthma-E3N, nous disposons d'informations complémentaires qui montraient qu'en moyenne, les femmes résidaient depuis 23 ans dans le logement qu'elles occupaient à la date de réponse au questionnaire. D'autre part, les données de déplacement n'étaient pas disponibles lors de l'étude de l'association entre NSE et pollution atmosphérique, ce qui pourrait induire une sous-estimation de l'exposition réelle des individus.

Les femmes de la cohorte E3N ont un profil socioéconomique particulier avec un niveau d'études relativement élevé en comparaison à la population générale dans cette catégorie d'âge. Elles ont été recrutées au sein de la population des femmes adhérentes à la MGEN, ce qui explique pourquoi la grande majorité a exercé des métiers liés à l'enseignement. De ce fait, nos résultats ne sont pas généralisables à l'ensemble de la population. Cependant, il existait une relative hétérogénéité dans les professions représentées avec notamment 18% des femmes qui avaient exercé des métiers peu ou pas qualifiés et 12% des femmes qui avaient un niveau d'études inférieur au Bac. Dans l'étude de comparaison des trois indices de désavantage résidentiel, nous avons observé des disparités sociales en termes de comportement (tabac), d'état nutritionnel (surpoids) comme constaté dans la population générale de cet âge. On retrouve également le gradient social largement décrit dans la littérature. Des disparités sociales sont également constatées dans le contrôle de l'asthme et sont cohérentes avec la littérature. L'étude Whitehall I, composée d'hommes fonctionnaires de l'administration britannique <sup>448</sup> a permis de mettre en évidence de manière similaire des disparités sociales de santé en fonction du niveau de métier exercé <sup>449</sup> malgré un NSE dans l'ensemble généralement plus élevé que la population générale britannique <sup>448</sup>. La relative homogénéité de la population E3N en termes de NSE individuel constituait dans le même temps un atout pour étudier les effets du contexte. En étudiant une population relativement homogène d'un point de vue du NSE individuel, cela permettait d'étudier plus finement l'importance du contexte social de résidence de ces femmes. Dans le cas particulier du contrôle de l'asthme, les caractéristiques de la population Asthma-E3N présentaient plusieurs intérêts. Le fait d'avoir une population homogène de femmes âgées permettait de réduire l'impact de certains biais de confusion potentiels (âge, sexe, expositions professionnelles) <sup>450</sup>. Les disparités sociales de santé des personnes âgées ( $\geq 65$  ans) ont été relativement peu étudiées en comparaison avec les autres catégories d'âge <sup>29,420</sup> et l'étude Asthma-E3N offrait l'opportunité d'aborder cette question. D'autant plus que les disparités sociales du contrôle de l'asthme pourraient affecter de manière disproportionnée les sujets âgés car l'asthme de la personne âgée est une maladie souvent sous-diagnostiquée et sous-traitée <sup>414,415</sup> et les asthmatiques âgés auraient

une moins bonne perception de leurs symptômes<sup>411,414</sup> et une moindre adhérence aux médicaments de l'asthme que les malades plus jeunes<sup>413</sup>. De plus, le contexte résidentiel pourrait avoir un effet plus marqué pour ces femmes âgées car les déplacements peuvent diminuer avec l'âge<sup>451</sup>.

## Santé publique

La réduction des disparités sociales de santé constitue un défi majeur en santé publique. Il est donc important d'identifier dans quels sous-groupes de la population les interventions ou les stratégies préventives peuvent limiter l'impact des disparités sociales de l'asthme.

Nos résultats suggèrent une plus forte exposition à la *pollution atmosphérique liée au trafic routier* pour les personnes résidant dans un quartier désavantagé. Les actions dans le domaine de l'aménagement urbain, permettant de réduire l'exposition aux risques et aux nuisances environnementales, devraient de ce fait cibler en priorité les quartiers désavantagés notamment ceux avec un taux de chômage élevé. D'autre part, il pourrait être important pour le praticien de prendre en compte l'ensemble de ces facteurs lors d'une consultation notamment pour les patients asthmatiques de niveau socioéconomique bas.

Comprendre les déterminants sociaux du *contrôle de l'asthme* est un enjeu de santé publique mais les mesures de prévention à mettre en place pour réduire ces disparités sont complexes et restent à identifier. Lors de réflexions sur la mise en place de stratégies de prévention, nos résultats suggèrent qu'il est important de prendre en compte simultanément le niveau socioéconomique individuel et contextuel pour définir les zones géographiques et les populations à cibler. Nos résultats n'ont pas montré de disparités sociales dans le contrôle de l'asthme chez les femmes qui prenaient un traitement de fond régulier. Une mesure de prévention potentielle pourrait être de mettre en place des actions pour favoriser les visites régulières chez le médecin avec une attention particulière portée à la prise du traitement pour les patients asthmatiques de niveau socioéconomique bas ou vivant dans des quartiers désavantagés.

## 7. Perspectives

Dans la continuité de ces travaux de recherche découlent des perspectives spécifiques. Nos résultats ont suggéré un effet du NSE tant individuel que contextuel sur le contrôle de l'asthme. Plusieurs questions se posent pour comprendre les mécanismes en jeu.

Comme évoqué précédemment, une approche intégrant un ensemble de déterminants relatifs aux individus, aux lieux de résidence, à l'organisation du système de santé ou au contexte sociopolitique, a été proposée pour étudier les disparités sociales de l'asthme<sup>21</sup> et de la gestion de l'asthme<sup>31</sup> en s'appuyant sur le modèle « éco-social » proposé par Krieger<sup>452</sup>. La littérature récente décrit une forte association entre les différentes dimensions contextuelles qu'elles soient matérielles, environnementales ou psychosociales. Ce cumul « dangereux »<sup>21</sup> peut constituer un mécanisme théorique solide pour expliquer certains processus biologiques à l'origine d'un mauvais état de santé<sup>452,453</sup>. Cependant la prise en compte de l'ensemble de ces dimensions est particulièrement complexe à mettre en œuvre.

Par exemple, pour appréhender la manière dont les lieux de vie peuvent influencer sur l'état de santé, il est nécessaire de différencier deux concepts importants : l'espace et le territoire. Avec le concept d'espace, mesuré en termes de distance ou de proximité, on s'intéresse notamment à la distribution spatialisée des risques (ex. pollution de l'air) et des ressources (ex. espaces verts) pouvant varier en fonction de la localisation des individus. La prise en compte du contexte pose la question de l'échelle d'analyse. Nous avons utilisé dans nos analyses des unités de recensement comme l'IRIS correspondant au quartier de résidence ; cependant ces unités spatiales sont artificielles. L'échelle d'analyse peut également dépendre de l'objet d'étude. Dans l'étude de l'association entre NSE et pollution atmosphérique, nous avons étudié le lien entre le quartier de résidence et l'exposition au NO<sub>2</sub>. Des données de déplacement n'étaient pas disponibles ce qui pourrait induire une sous-estimation de l'exposition réelle des individus, il s'agit d'une limite notamment pour étudier le lien avec la santé. Il serait intéressant d'utiliser d'autres unités spatiales centrées autour de l'individu comme é proposé dans la littérature<sup>202,266</sup>. Le territoire recouvre un concept plus complexe que la notion seule d'espace<sup>454</sup>. Il est défini généralement comme un espace politiquement administré, objet de gestion et d'aménagement (implantations de logements, d'équipements, d'activités économiques, etc.) mais aussi de luttes, de conflits et de concurrences (différents échelons administratifs, stratégies de promotion territoriale, mécanismes d'évitement

ou de discrimination, etc.)<sup>455</sup>. D'autre part, il faut adjoindre à cette notion celle concernant la manière dont une population investit son espace de vie, se l'approprie, le pratique voire l'idéalise.

Dans le cas du contrôle de l'asthme, l'association entre un NSE bas et un moins bon contrôle était observée surtout chez les femmes qui n'avaient pas une prise régulière de traitement de fond. Ce résultat suggérait que l'association entre le NSE et le contrôle de l'asthme pourrait être en partie due à une mauvaise prise en charge thérapeutique. Pour approfondir cette question, une caractérisation plus fine des remboursements de médicaments pour asthme issus de la base de données de la MGEN, permettant de classer les femmes E3N selon les paliers thérapeutiques décrits par GINA qui est en cours de définition (thèse de pharmaco-épidémiologie) et sera utilisée, pour vérifier si les associations entre le NSE et le contrôle de l'asthme sont retrouvées selon les différents paliers de traitement. Dans le cadre de cette thèse, nous n'avons pas d'informations disponibles de mesure de l'accès aux soins que ce soit en termes de distances physiques, géographiques ou de l'offre de soins. Pour étudier le rôle potentiel de l'accès aux soins dans la mauvaise prise en charge thérapeutique des participants avec un NSE bas, il est prévu d'utiliser des variables d'accès aux soins comme l'APL (Accessibilité Potentielle Localisée) développés spécifiquement pour mesurer l'accessibilité aux médecins généralistes <sup>456-458</sup>.

Le NSE est considéré comme une cause fondamentale ou la cause des causes car il peut intervenir via de multiples facteurs intermédiaires, les médiateurs, qui constituent eux-mêmes des chaînes de causalités distinctes <sup>160</sup>. Des méthodes statistiques, comme l'analyse de médiation et l'approche contrefactuelle, utilisées de manière relativement récente en épidémiologie, seraient intéressantes à mettre en œuvre pour étudier les différentes contributions des facteurs socialement distribués et associés à l'asthme <sup>459</sup>. Les analyses de médiation ont pour objet de « démêler » ces différentes chaînes de causalité (mécanismes pouvant expliquer l'effet d'une exposition sur la maladie) en distinguant la part de l'effet direct (non médié) et de l'effet indirect (médié) dans l'effet total. L'approche traditionnelle de l'analyse de médiation <sup>460</sup> consiste à comparer des modèles de régression avec et sans ajustement sur les médiateurs potentiels <sup>461</sup>. L'effet direct de l'exposition sur la maladie est estimé en prenant en compte l'ensemble des médiateurs potentiels. Le test statistique de Sobel est utilisé dans l'approche traditionnelle. Cependant, cette méthode peut être source de biais dans l'estimation des effets directs et indirects notamment du fait de la non-prise en compte de biais de confusion entre le médiateur et la maladie <sup>462</sup>. Une méthode d'analyse de médiation, basée sur l'approche contrefactuelle a été proposée récemment <sup>461,463</sup> et de plus en plus utilisée pour expliquer les mécanismes des disparités sociales de santé <sup>164,464</sup>. L'analyse de médiation suppose aussi l'utilisation de données longitudinales pour s'assurer que l'exposition précède le médiateur et que le médiateur précède l'événement de santé et limiter l'effet de causalité inverse. Dans le cas du contrôle de l'asthme, nous ne disposons que de

données transversales. Un premier suivi d'Asthma-E3N est prévu pour les années à venir et il sera intéressant de pouvoir faire des analyses longitudinales avec des mesures du contrôle répétées dans le temps pour évaluer l'effet du suivi médical sur le contrôle et sur les disparités sociales dans l'évolution du contrôle de l'asthme. Nous pourrions notamment tester l'hypothèse d'une amélioration du contrôle de la maladie chez les femmes d'un NSE élevé. De même, nous avons observé une association entre le fait de résider dans un quartier désavantagé et un moins bon contrôle de l'asthme. Dans l'étude SESAP, nos résultats suggèrent une association entre le fait de résider dans un quartier désavantagé (taux de chômage élevé) et une plus forte exposition au NO<sub>2</sub>. Or des études ont suggéré un lien entre l'exposition à la pollution atmosphérique et un moins bon contrôle <sup>145,146</sup>. Des données de pollution de NO<sub>2</sub> notamment sont aujourd'hui disponibles dans l'étude Asthma-E3N et seront prises en compte dans les analyses longitudinales.

## Références bibliographiques

1. Vos, T. *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* **388**, 1545–1602 (2016).
2. Gold, D. R. & Wright, R. Population disparities in asthma. *Annual review of public health* **26**, 89–113 (2005).
3. Reddel, H. K. *et al.* A summary of the new GINA strategy: A roadmap to asthma control. *European Respiratory Journal* **46**, 622–639 (2015).
4. To, T. *et al.* Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC public health* **12**, 204 (2012).
5. Afrite, A., Allonier, C., Com-Ruelle, L. & Le Guen, N. L'asthme en France en 2006 : prévalence et contrôle des symptômes. *QES IRDES* **138**, 1–8 (2008).
6. Salem, G., Rican, S., Kürzinger, M.-L. & Roudier-Daval, C. *Atlas de la santé en France, volume 2: comportements et maladies.* (2006).
7. Delmas, M.-C. & Fuhrman, C. L'asthme en France : synthèse des données épidémiologiques descriptives. *Revue des Maladies Respiratoires* **27**, 151–159 (2010).
8. Delmas, M.-C. *et al.* Prévalence et contrôle de l'asthme chez le jeune enfant en France. *Revue des Maladies Respiratoires* **29**, 688–696 (2012).
9. Bousquet, J. *et al.* GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy* **62**, 102–112 (2007).
10. Braido, F. *et al.* Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: International cross-sectional and longitudinal assessment on asthma control (LIAISON) study. *Respiratory Research* **17**, 51 (2016).
11. Accordini, S. *et al.* The socio-economic burden of asthma is substantial in Europe. *Allergy* **63**, 116–24 (2008).
12. Prescott, E., Lange, P. & Vestbo, J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: Results from the Copenhagen City Heart Study. *European Respiratory Journal* **13**, 1109–1114 (1999).
13. Prescott, E., Godtfredsen, N., Vestbo, J. & Osler, M. Social position and mortality from respiratory diseases in males and females. *European Respiratory Journal* **21**, 821–826 (2003).
14. Kanervisto, M. *et al.* Low socioeconomic status is associated with chronic obstructive airway diseases. *Respiratory Medicine* **105**, 1140–1146 (2011).
15. Uphoff, E. *et al.* A systematic review of socioeconomic position in relation to asthma and allergic diseases. *European Respiratory Journal* (2014).
16. Aschan-Leygonie, C., Baudet-Michel, S., Mathian, H. & Sanders, L. Gaining a better understanding of respiratory health inequalities among cities: an ecological case study on elderly males in the larger French cities. *International journal of health geographics* **12**, 19 (2013).
17. Laurent, O. *et al.* Asthma attacks and deprivation: gradients in use of mobile emergency medical services. *Journal of Epidemiology & Community Health* **62**, 1014–1016 (2008).
18. Antó, J. M. Recent advances in the epidemiologic investigation of risk factors for asthma: a review of the 2011 literature. *Current allergy and asthma reports* **12**, 192–200 (2012).
19. Le Moual, N. *et al.* Environment and asthma in adults. *Presse Medicale* **42**, e317–e333 (2013).
20. Basagaña, X. *et al.* Socioeconomic status and asthma prevalence in young adults: the European Community Respiratory Health Survey. *American journal of epidemiology* **160**, 178–88 (2004).
21. Wright, R. J. & Subramanian, S. V. Advancing a Multilevel Framework for Epidemiologic Research on Asthma Disparities. *Chest* **132**, 757S–769S (2007).
22. Trupin, L. *et al.* Mediators of the socioeconomic gradient in outcomes of adult asthma and rhinitis. *American Journal of Public Health* **103**, 31–38 (2013).
23. Naess, O., Piro, F. N., Nafstad, P., Smith, G. D. & Leyland, A. H. Air pollution, social deprivation, and mortality: a multilevel cohort study. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* **18**, 686–694 (2007).
24. WHO Regional Office for Europe. Environmental Health Inequalities in Europe. (2012). at

- <[http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0010/157969/e96194.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/157969/e96194.pdf)>
25. Miao, Q., Chen, D., Buzzelli, M. & Aronson, K. J. Environmental Equity Research: Review With Focus on Outdoor Air Pollution Research Methods and Analytic Tools. *Archives of Environmental and Occupational Health* **70**, 47–55 (2015).
  26. Hajat, A., Hsia, C., O'Neill, M. S. & O'Neill, M. S. Socioeconomic Disparities and Air Pollution Exposure: a Global Review. *Current Environmental Health Reports* **2**, 440–450 (2015).
  27. Deguen, S. & Zmirou-Navier, D. Social inequalities resulting from health risks related to ambient air quality--A European review. *The European Journal of Public Health* **20**, 27–35 (2010).
  28. Ribet, C. *et al.* Caractérisation et mesure de la situation sociale dans les études épidémiologiques. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* **55**, 285–295 (2007).
  29. Artazcoz, L. & Rueda, S. Social inequalities in health among the elderly: a challenge for public health research. *Journal of epidemiology and community health* **61**, 466–467 (2007).
  30. Soriano, J. B., Rabe, K. F. & Vermeire, P. A. Predictors of Poor Asthma Control in European Adults. *Journal of Asthma* **40**, 803–813 (2003).
  31. Evans-Agnew, R. Asthma management: an ecosocial framework for disparity research. *Journal of Health Disparities Research and Practice* **5**, 1–19 (2012).
  32. Bousquet, J. *et al.* Prioritised research agenda for prevention and control of chronic respiratory diseases. *European Respiratory Journal* **36**, 995–1001 (2010).
  33. Demoly, P. *et al.* Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *European Respiratory Review* **18**, 105–112 (2009).
  34. Lynd, L. D. *et al.* Reconcilable differences: A cross-sectional study of the relationship between socioeconomic status and the magnitude of short-acting (beta)-agonist use in asthma. *Chest* **126**, 1161–1168 (2004).
  35. Scheen, A. J. & Giet, D. Non compliance to medical therapy; causes, consequences, solutions. *Revue médicale de Liege* **65**, 239–245 (2010).
  36. Sears, M. R. Descriptive epidemiology of asthma. *The Lancet* **350 Suppl**, SIII-4 (1997).
  37. Beasley, R., Semprini, A. & Mitchell, E. A. Risk factors for asthma: Is prevention possible? *The Lancet* **386**, 1075–1085 (2015).
  38. Gauthier, M., Ray, A. & Wenzel, S. E. Evolving concepts of asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **192**, 660–668 (2015).
  39. Wenzel, S. E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature medicine* **18**, 716–25 (2012).
  40. Siroux, V. & Garcia-Aymerich, J. The investigation of asthma phenotypes. *Current opinion in allergy and clinical immunology* **11**, 393–399 (2011).
  41. Burte, E. *et al.* Characterization of rhinitis according to the asthma status in adults using an unsupervised approach in the EGEA study. *PLoS ONE* **10**, 1–18 (2015).
  42. Dumas, O. & Le Moual, N. Do chronic workplace irritant exposures cause asthma? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* **16**, 75–85 (2016).
  43. Bradding, P. & Green, R. H. Subclinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **10**, 54–59 (2010).
  44. Montani, D. *et al.* Relation entre inflammation et symptômes dans l'asthme. *Revue des Maladies Respiratoires* **25**, 933–951 (2008).
  45. Wenzel, S. E. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *The Lancet* **368**, 804–813 (2006).
  46. Nadif, R. *et al.* Blood granulocyte patterns as predictors of asthma phenotypes in adults from the EGEA study. *European Respiratory Journal* **48**, 1040–1051 (2016).
  47. Ray, A., Oriss, T. B. & Wenzel, S. E. Emerging molecular phenotypes of asthma. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology* **308**, L130–L140 (2015).
  48. Varraso, R. & Camargo Jr, C. A. Diet and asthma: need to account for asthma type and level of prevention. *Expert Review of Respiratory Medicine* **10**, 1–4 (2016).
  49. Delgado, J., Barranco, P. & Quirce, S. Obesity and Asthma. **18**, 420–425 (2008).
  50. Siroux, V. *et al.* Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *European Respiratory Journal* **38**, 310–317 (2011).

51. Frey, U., Maksym, G. & Suki, B. Temporal complexity in clinical manifestations of lung disease. *Journal of Applied Physiology* **110**, 1723–1731 (2011).
52. Sanchez, M. *et al.* Temporal Asthma Patterns Using Repeated Questionnaires over 13 Years in a Large French Cohort of Women. *PloS one* **8**, e65090 (2013).
53. Gershon, A., Guan, J., Victor, J. C., Wang, C. & To, T. The course of asthma activity: A population study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **129**, 679–686 (2012).
54. Yilmaz, O. & Yuksel, H. Where does current and future pediatric asthma treatment stand? Remodeling and inflammation: Bird’s eye view. *Pediatric Pulmonology* **1429**, 1422–1429 (2016).
55. Dima, A. L., de Bruin, M. & van Ganse, E. Mapping the Asthma Care Process: Implications for Research and Practice. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* (2016). doi:10.1016/j.jaip.2016.04.020
56. Global Initiative for Asthma. Guide de poche pour le traitement et la prévention de l’asthme. 32 (2016). at <<http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/09/WMS-French-Pocket-Guide-GINA-2016.pdf>>
57. Aalbers, R., Vogelmeier, C. & Kuna, P. Achieving asthma control with ICS/LABA: A review of strategies for asthma management and prevention. *Respiratory Medicine* **111**, 1–7 (2016).
58. Chanoine, S. *et al.* Long-term benefits of inhaled corticosteroids in asthma: the propensity score method. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* **24**, 246–255 (2015).
59. Taylor, D. R. *et al.* A new perspective on concepts of asthma severity and control. *European Respiratory Journal* **32**, 545–554 (2008).
60. Bousquet, J. *et al.* Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **126**, 926–938 (2010).
61. Custovic, A. *et al.* EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* **68**, 1520–1531 (2013).
62. Pedersen, S. From asthma severity to control: A shift in clinical practice. *Primary Care Respiratory Journal* **19**, 3–9 (2010).
63. Siroux, V. *et al.* Asthma control assessed in the EGEA epidemiological survey and health-related quality of life. *Respiratory Medicine* **106**, 820–828 (2012).
64. Bousquet, J., Bourdin, A. & Demoly, P. Do we need new asthma control tests? *The European respiratory journal* **44**, 1116–1118 (2014).
65. Skinner, E. a *et al.* The Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ) for children and adolescents. *Disease management : DM* **7**, 305–13 (2004).
66. Nathan, R. A. *et al.* Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **113**, 59–65 (2004).
67. Thomas, M. *et al.* The Asthma Control Test™ (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Primary Care Respiratory Journal* **18**, 41–49 (2009).
68. Schatz, M. *et al.* Asthma Control Test: Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **117**, 549–556 (2006).
69. Schatz, M. Predictors of asthma control: what can we modify? *Current opinion in allergy and clinical immunology* **12**, 263–8 (2012).
70. *The Global Asthma Report 2014*. (Auckland New Zealand: Global Asthma Network, 2014).
71. Murray, C. J. L. *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. *The Lancet* **380**, 2197–2223 (2012).
72. Delmas, M.-C. *et al.* Augmentation de la prévalence de l’asthme chez le jeune enfant en France. *Revue des Maladies Respiratoires* (2016). doi:10.1016/j.rmr.2016.09.002
73. Delmas, M.-C. *et al.* Évolution de la prévalence de l’asthme chez l’enfant en France : enquêtes nationales de santé en milieu scolaire 2003–2008. *Bull Edpiemiol Hebd* **20**, 360–365 (2014).
74. Von Hertzen, L. & Haahtela, T. Signs of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* **60**, 283–292 (2005).
75. Horne, R. *et al.* Can asthma control be improved by understanding the patient’s perspective?

- BMC pulmonary medicine* **7**, 8 (2007).
76. Wener, R. R. L. & Bel, E. H. Severe refractory asthma: an update. *European Respiratory Review* **22**, 227–235 (2013).
  77. Bateman, E. D. *et al.* Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **170**, 836–844 (2004).
  78. Bateman, E. D., Bousquet, J. & Braunstein, G. L. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. *European Respiratory Journal* **17**, 589–595 (2001).
  79. Rabe, K. F. *et al.* Worldwide severity and control of asthma in children and adults: The global asthma insights and reality surveys. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **114**, 40–47 (2004).
  80. Cazzoletti, L. *et al.* Asthma control in Europe: A real-world evaluation based on an international population-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **120**, 1360–1367 (2007).
  81. Siroux, V. *et al.* Phenotypic determinants of uncontrolled asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **124**, 681–687.e3 (2009).
  82. Demoly, P., Gueron, B., Annunziata, K., Adamek, L. & Walters, R. D. Update on asthma control in five European countries: Results of a 2008 survey. *European Respiratory Review* **19**, 150–157 (2010).
  83. Demoly, P., Annunziata, K., Gubba, E. & Adamek, L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *European Respiratory Review* **21**, 66–74 (2012).
  84. Price, D., Fletcher, M. & van der Molen, T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *Primary care respiratory medicine* **24**, 1–10 (2014).
  85. Delmas, M.-C., Marguet, C., Raheison, C., Nicolau, J. & Fuhrman, C. Les réadmissions pour asthme en France, 2002-2005. *Revue des Maladies Respiratoires* **26**, 751–758 (2009).
  86. 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). *European Respiratory Journal* **9**, 687–695 (1996).
  87. Braido, F. *et al.* International cross-sectional and longitudinal assessment on asthma control in European adult patients - the LIAISON study protocol. *BMC Pulmonary Medicine* **13**, 18 (2013).
  88. Vermeire, P. a. A., Rabe, K. F. F., Soriano, J. B. B. & Maier, W. C. C. Asthma control and differences in management practices across seven European countries. *Respiratory Medicine* **96**, 142–149 (2002).
  89. Gadenne, S., Pribil, C., Chouaid, C., Vergnenegre, A. & Detournay, B. Le coût de l'asthme en France et les implications économiques du niveau de contrôle. *Revue des Maladies Respiratoires* **28**, 419–426 (2011).
  90. Accordini, S. *et al.* The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. *International archives of allergy and immunology* **160**, 93–101 (2013).
  91. Doz, M. *et al.* The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC pulmonary medicine* **13**, 15 (2013).
  92. Bahadori, K. *et al.* Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC pulmonary medicine* **9**, 24 (2009).
  93. *Global Atlas of Asthma. Eaaci* (EAACI, 2013).
  94. Kauffmann, F. & Demenais, F. Gene-environment interactions in asthma and allergic diseases: Challenges and perspectives. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **130**, 1229–1240 (2012).
  95. Toskala, E. & Kennedy, D. W. Asthma risk factors. *International forum of allergy & rhinology* **5 Suppl 1**, S11-6 (2015).
  96. Bouzigon, E. *et al.* Facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme et de l'allergie : synthèse des résultats de l'étude EGEA. *Revue des Maladies Respiratoires* **32**, 822–840 (2015).
  97. Sears, M. R. Epidemiology of asthma exacerbations. *Journal of Allergy and Clinical*

- Immunology* **122**, 662–668 (2008).
98. Leynaert, B. *et al.* Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. *Thorax* **67**, 625–631 (2012).
  99. Becklake, M. R. & Kauffmann, F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax* **54**, 1119–1138 (1999).
  100. Chen, W., Mempel, M., Schober, W., Behrendt, H. & Ring, J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* **63**, 1418–1427 (2008).
  101. Clougherty, J. E. A growing role for gender analysis in air pollution epidemiology. *Environmental Health Perspectives* **118**, 167–176 (2010).
  102. Eng, A. *et al.* Gender differences in occupational exposure patterns. *Occupational and environmental medicine* **68**, 888–94 (2011).
  103. Siracusa, A. *et al.* Asthma and exposure to cleaning products - A European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force consensus statement. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* **68**, 1532–1545 (2013).
  104. Garcia-Larsen, V. *et al.* Asthma and dietary intake: An overview of systematic reviews. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* **71**, 433–442 (2016).
  105. Varraso, R. Nutrition and asthma. *Current Allergy and Asthma Reports* **12**, 201–210 (2012).
  106. Varraso, R. *et al.* Dietary patterns and asthma in the E3N study. *The European respiratory journal* **33**, 33–41 (2009).
  107. Romieu, I. *et al.* Fruit and vegetable intakes and asthma in the E3N study. *Thorax* **61**, 209–15 (2006).
  108. Rasmussen, F. & Hancox, R. J. Mechanisms of obesity in asthma. *Current opinion in allergy and clinical immunology* **14**, 35–43 (2014).
  109. O'Neill, M. S. *et al.* Health, Wealth, and Air Pollution: Advancing Theory and Methods. *Environmental Health Perspectives* **111**, 1861–1870 (2003).
  110. Martineau, A. R. *et al.* in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. Martineau, A. R.) (John Wiley & Sons, Ltd, 2016). doi:10.1002/14651858.CD011511.pub2
  111. Vig, R. S., Forsythe, P. & Vliagoftis, H. The role of stress in asthma: Insight from studies on the effect of acute and chronic stressors in models of airway inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1088**, 65–77 (2006).
  112. Lavoie, K. L. *et al.* Are psychiatric disorders associated with worse asthma control and quality of life in asthma patients? *Respiratory Medicine* **99**, 1249–1257 (2005).
  113. Kankaanranta, H., Kauppi, P., Tuomisto, L. E. & Ilmarinen, P. Emerging Comorbidities in Adult Asthma: Risks, Clinical Associations, and Mechanisms. *Mediators of Inflammation* **2016**, (2016).
  114. Laforest, L. *et al.* Influence of patients' characteristics and disease management on asthma control. *J Allergy Clin Immunol* **117**, 1404–1410 (2006).
  115. Vervloet, D. *et al.* Factors associated with poorly controlled asthma among adults in France. *Revue Francaise d'Allergologie* **54**, 428–437 (2014).
  116. Sims, E. J., Price, D., Haughney, J., Ryan, D. & Thomas, M. Current Control and Future Risk in Asthma Management. *Allergy, Asthma & Immunology Research* **3**, 217 (2011).
  117. Roche, N. *et al.* Differential Effects of Inhaled Corticosteroids in Smokers/Ex-Smokers and Nonsmokers with Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **191**, 960–964 (2015).
  118. Barros, R. *et al.* Adherence to the Mediterranean diet and fresh fruit intake are associated with improved asthma control. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* **63**, 917–923 (2008).
  119. Pradeepan, S., Garrison, G. & Dixon, A. E. Obesity in asthma: Approaches to treatment. *Current Allergy and Asthma Reports* **13**, 434–442 (2013).
  120. Columbo, M., Panettieri, R. A. & Rohr, A. S. Asthma in the elderly: a study of the role of vitamin D. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* **10**, 48 (2014).
  121. Lavoie, K. L. *et al.* What Is Worse for Asthma Control and Quality of Life. *Chest* **130**, 1039–1047 (2006).
  122. Favreau, H., Bacon, S. L., Labrecque, M. & Lavoie, K. L. Prospective impact of panic disorder

- and panic-anxiety on asthma control, health service use, and quality of life in adult patients with asthma over a 4-year follow-up. *Psychosomatic medicine* **76**, 147–55 (2014).
123. González Barcala, F. J. *et al.* Factors associated with asthma control in primary care patients: The CHAS study. *Archivos de Bronconeumologia* **46**, 358–363 (2010).
  124. Fuchs, O. & von Mutius, E. Prenatal and childhood infections: Implications for the development and treatment of childhood asthma. *The Lancet Respiratory Medicine* **1**, 743–752 (2013).
  125. Blanc, P. D. in *Respiratory Diseases in Women* (eds. Buist, S. & Mapp, C. E.) **25**, 118–130 (European Respiratory Society, 2003).
  126. Dumas, O., Kauffmann, F. & Le Moual, N. Asthme et expositions aux produits de nettoyage. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* **74**, 117–129 (2013).
  127. Le Moual, N. & Dumas, O. Asthme et produits ménagers. *La lettre du pneumologue* **XIX**, (in press) (2016).
  128. Matulonga, B. *et al.* Women using bleach for home cleaning are at increased risk of non-allergic asthma. *Respiratory Medicine* **117**, 264–271 (2016).
  129. Le Moual, N. *et al.* Domestic use of cleaning sprays and asthma activity in females. *European Respiratory Journal* **40**, 1381–1389 (2012).
  130. Bennett, D. H. *et al.* Passive sampling methods to determine household and personal care product use. *Journal of exposure science & environmental epidemiology* **22**, 148–60 (2012).
  131. Temam, S. *et al.* Development of a barcode-based smartphone application to assess household exposure to cleaning products (Poster). in (ed. E-Health Research International Congress) (2016).
  132. Tarlo, S. M. & Lemiere, C. Occupational Asthma. *N Eng J Med* **370**, 640–649 (2014).
  133. Kogevinas, M. *et al.* Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *The Lancet* **370**, 336–341 (2007).
  134. Dumas, O. *et al.* Occupational exposure to cleaning products and asthma in hospital workers. *Occupational and Environmental Medicine* **69**, 883–889 (2012).
  135. Henneberger, P. K. *et al.* An official American thoracic society statement: Work-exacerbated asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **184**, 368–378 (2011).
  136. Zock, J.-P., Vizcaya, D. & Le Moual, N. Update on asthma and cleaners. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* **10**, 114–120 (2010).
  137. Rage, E., Siroux, V., Künzli, N., Pin, I. & Kauffmann, F. Air pollution and asthma severity in adults. *Occupational and Environmental Medicine* **66**, 182–188 (2009).
  138. Schwela, D. Air Pollution and Health in Urban Areas. *REVIEWS ON ENVIRONMENTAL HEALTH* **15**, 1–2 (2000).
  139. Faustini, A. *et al.* Air pollution and multiple acute respiratory outcomes. *European Respiratory Journal* **42**, 304–313 (2013).
  140. Jacquemin *et al.* Association between modelled traffic-related air pollution and asthma score in the ECRHS. *The European respiratory journal* **34**, 834–42 (2009).
  141. Fischer, P. H. *et al.* Air Pollution and Mortality in Seven Million Adults: The Dutch Environmental Longitudinal Study (DUELS). *Environmental health perspectives* **123**, 697–704 (2015).
  142. Jacquemin *et al.* The role of air pollution in adult-onset asthma: a review of the current evidence. *Seminars in respiratory and critical care medicine* **33**, 606–19 (2012).
  143. Jacquemin, B. *et al.* Ambient Air Pollution and Adult Asthma Incidence in Six European Cohorts (ESCAPE). *Environmental Health Perspectives* **123**, 613–621 (2015).
  144. Le Moual, N. *et al.* Occupational exposures and uncontrolled adult-onset asthma in the European Community Respiratory Health Survey II. *European Respiratory Journal* **43**, 374–386 (2014).
  145. Jacquemin, B. *et al.* Air pollution and asthma control in the Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *Journal of Epidemiology and Community Health* **66**, 796–802 (2012).
  146. Laurent, O. *et al.* Influence of socioeconomic deprivation on the relation between air pollution and  $\beta$ -agonist sales for asthma. *Chest* **135**, 717–723 (2009).

147. Zeghnoun, A. *et al.* Air pollution and respiratory drug sales in the City of Le Havre, France, 1993-1996. *Environ Res* **81**, 224–230 (1999).
148. Arcaya, M. C., Arcaya, A. L. & Subramanian, S. V. Inequalities in health: definitions, concepts, and theories. *Global Health Action* **8**, 1–12 (2015).
149. Kawachi, I. A glossary for health inequalities. *Journal of Epidemiology & Community Health* **56**, 647–652 (2002).
150. Whitehead, M. & Dahlgren, G. *Concepts and principles for tackling social inequities in health: Levelling up Part 1. Studies on social and economic determinants of population health* (2006).
151. Greenwood, H. L. *et al.* A review of equity issues in quantitative studies on health inequalities: the case of asthma in adults. *BMC Medical Research Methodology* **11**, 104 (2011).
152. Goldberg, M. Cet obscur objet de l'épidémiologie. *Sciences sociales et santé* **1**, 55–110 (1982).
153. Macintyre, S. The black report and beyond what are the issues? *Social Science & Medicine* **44**, 723–745 (1997).
154. Marmot, M. Social determinants of health inequalities. *The Lancet* **365**, 1099–1104 (2005).
155. Marmot, M. The health gap: The challenge of an unequal world. *The Lancet* **386**, 2442–2444 (2015).
156. Jakab, Z. & Marmot, M. Social determinants of health in Europe. *The Lancet* **379**, 103–105 (2012).
157. Gallo, V. *et al.* Social Inequalities and Mortality in Europe – Results from a Large Multi-National Cohort. *PLoS ONE* **7**, e39013 (2012).
158. Roskam, A. R. J. *et al.* Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. *The New England Journal of Medicine* **358**, 2468–2481 (2008).
159. Review of social determinants and the health divide in the WHO European Region: final report. *World Health Organization* 234 (2013). at [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/251878/Review-of-social-determinants-and-the-health-divide-in-the-WHO-European-Region-FINAL-REPORT.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/251878/Review-of-social-determinants-and-the-health-divide-in-the-WHO-European-Region-FINAL-REPORT.pdf?ua=1)
160. Chauvin, P. & Lebas, J. Inégalités et disparités sociales en France. (2003). at [http://i.ville.gouv.fr/frontendiv.php/download\\_file/2787/3977/inegalites-et-disparites-sociales-de-sante-en-france](http://i.ville.gouv.fr/frontendiv.php/download_file/2787/3977/inegalites-et-disparites-sociales-de-sante-en-france)
161. Menvielle, G., Leclerc, A., Chastang, J.-F. & Luce, D. Inégalités sociales de mortalité par cancer en France : état des lieux et évolution temporelle. *Bull Edpiemiol Hebd* 289–92 (2008).
162. Leclerc, A., Chastang, J.-F., Menvielle, G. & Luce, D. Socioeconomic inequalities in premature mortality in France: have they widened in recent decades? *Social science & medicine* (1982) **62**, 2035–45 (2006).
163. Menvielle, G., Rey, G., Jouglu, E. & Luce, D. Diverging trends in educational inequalities in cancer mortality between men and women in the 2000s in France. *BMC public health* **13**, 823 (2013).
164. Menvielle, G. *et al.* Quantifying the mediating effects of smoking and occupational exposures in the relation between education and lung cancer: the ICARE study. *European Journal of Epidemiology* 1–9 (2016). doi:10.1007/s10654-016-0182-2
165. Pornet, C., Dejardin, O., Morlais, F., Bouvier, V. & Launoy, G. Socioeconomic determinants for compliance to colorectal cancer screening. A multilevel analysis. *Journal of epidemiology and community health* **64**, 318–24 (2010).
166. Gentil, J. *et al.* For patients with breast cancer, geographic and social disparities are independent determinants of access to specialized surgeons. A eleven-year population-based multilevel analysis. *BMC cancer* **12**, 351 (2012).
167. Marmot, M., Ryff, C. D., Bumpass, L. L., Shipley, M. & Marks, N. F. Social inequalities in health: next questions and converging evidence. *Social science & medicine* (1982) **44**, 901–10 (1997).
168. Audureau, E., Rican, S. & Coste, J. Worsening trends and increasing disparities in health-related quality of life: Evidence from two French population-based cross-sectional surveys, 1995-2003. *Quality of Life Research* **22**, 13–26 (2013).
169. de Gelder, R. *et al.* Long-term trends of inequalities in mortality in 6 European countries. *International Journal of Public Health* (2016). doi:10.1007/s00038-016-0922-9
170. Marmot, M., Friel, S., Bell, R., Houweling, T. A. & Taylor, S. Closing the gap in a generation:

- health equity through action on the social determinants of health. *The Lancet* **372**, 1661–1669 (2008).
171. Lang, T. Déterminants sociaux, santé et politiques publiques : mobiliser toutes les connaissances. *Santé Publique* **27**, 619–621 (2015).
  172. *Réduire les inégalités sociales en santé*. Potvin L., Moquet M.-J., Jones C. (sous la dir.) (2010).
  173. Dahlgren, G. & Whitehead, M. *Policies and strategies to promote social equity in health Background document to WHO – Strategy paper*. Institute for futures studies (Institute for futures studies, 1991). doi:978-91-85619-18-4
  174. Commission on Social Determinants of Health. *Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Final Report of the Commission on Social Determinants of Health*. (2008). doi:10.1080/17441692.2010.514617
  175. Brunner, E. Stress and the biology of inequality. *BMJ (Clinical research ed)* **314**, 1472–6 (1997).
  176. Lombraïl, P. [Health care and secondary access to care inequalities]. *Revue d'épidémiologie et de santé publique* **55**, 23–30 (2007).
  177. Nordahl, H. Social inequality in chronic disease outcomes. *Danish medical journal* **61**, B4943 (2014).
  178. Platts-Mills, T. A. E. & Carter, M. C. Asthma and Indoor Exposure to Allergens. *New England Journal of Medicine* **336**, 1382–1384 (1997).
  179. Cruz, A. A., Bateman, E. D. & Bousquet, J. The social determinants of asthma. *European Respiratory Journal* **35**, 239–242 (2010).
  180. Rona, R. J. Asthma and poverty. *Thorax* **55**, 239–244 (2000).
  181. Hancox, R. J. *et al.* Relationship between socioeconomic status and asthma: a longitudinal cohort study. *Thorax* **59**, 376–380 (2004).
  182. Von Hertzen, L. C. & Haahtela, T. Asthma and atopy - The price of affluence? *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* **59**, 124–137 (2004).
  183. Brooks, C., Pearce, N. & Douwes, J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* **13**, 1 (2012).
  184. Galobardes, B. *et al.* Childhood Wheezing, Asthma, Allergy, Atopy, and Lung Function: Different Socioeconomic Patterns for Different Phenotypes. *American Journal of Epidemiology* **182**, 763–774 (2015).
  185. Ekerljung, L., Sundblad, B.-M., Rönmark, E., Larsson, K. & Lundbäck, B. Incidence and prevalence of adult asthma is associated with low socio-economic status. *The clinical respiratory journal* **4**, 147–156 (2010).
  186. Propper, C. & Rigg, J. a. Understanding socio-economic inequalities in childhood respiratory health. (2006).
  187. Harper, S., Lynch, J. & Smith, G. D. Social determinants and the decline of cardiovascular diseases: Understanding the links. *Annual review of public health* **32**, 39–69 (2011).
  188. Willson, A. E. 'Fundamental Causes' of Health Disparities: A Comparative Analysis of Canada and the United States. *International Sociology* **24**, 93–113 (2009).
  189. Volmer, T. The Socio-economics of Asthma. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* **14**, 55–60 (2001).
  190. Forno, E. & Celedón, J. C. Health Disparities in Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **185**, 1033–1035 (2012).
  191. Forno, E. & Celedon, J. C. Asthma and ethnic minorities: socioeconomic status and beyond. *Current opinion in allergy and clinical immunology* **9**, 154–60 (2009).
  192. Frieden, T. R. & Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Forward: CDC Health Disparities and Inequalities Report - United States, 2011. *MMWR supplements* **60**, 1–2 (2011).
  193. Litonjua, A. a, Carey, V. J., Weiss, S. T. & Gold, D. R. Race, socioeconomic factors, and area of residence are associated with asthma prevalence. *Pediatric pulmonology* **28**, 394–401 (1999).
  194. Eachus, J. *et al.* Deprivation and cause specific morbidity: evidence from the Somerset and Avon survey of health. *BMJ (Clinical research ed)* **312**, 287–92 (1996).
  195. Payne, J. N., Coy, J., Milner, P. C. & Patterson, S. Are deprivation indicators a proxy for morbidity? A comparison of the prevalence of arthritis, depression, dyspepsia, obesity and

- respiratory symptoms with unemployment rates and Jarman scores. *Journal of public health medicine* **15**, 161–70 (1993).
196. Ellison-Loschmann, L. *et al.* Socioeconomic status, asthma and chronic bronchitis in a large community-based study. *The European respiratory journal* **29**, 897–905 (2007).
  197. Smith, G. D., Hart, C., Watt, G., Hole, D. & Hawthorne, V. Individual social class, area-based deprivation, cardiovascular disease risk factors, and mortality: the Renfrew and Paisley Study. *Journal of epidemiology and community health* **52**, 399–405 (1998).
  198. Roberts, S. E. *et al.* Influence of social deprivation and air pollutants on serious asthma. *European Respiratory Journal* **40**, 785–788 (2012).
  199. Hawker, J. I. *et al.* Social deprivation and hospital admission for respiratory infection: an ecological study. *Respiratory Medicine* **97**, 1219–1224 (2003).
  200. Watson, J. P., Cowen, P. & Lewis, R. A. The relationship between asthma admission rates, routes of admission, and socioeconomic deprivation. *European Respiratory Journal* **9**, 2087–2093 (1996).
  201. Walters, S., Phupinyokul, M. & Ayres, J. Hospital admission rates for asthma and respiratory disease in the West Midlands: their relationship to air pollution levels. *Thorax* **50**, 948–54 (1995).
  202. Sabel, C. E., Kihal, W., Bard, D. & Weber, C. Creation of synthetic homogeneous neighbourhoods using zone design algorithms to explore relationships between asthma and deprivation in Strasbourg, France. *Social Science and Medicine* **91**, 110–121 (2013).
  203. Montnémy, P. *et al.* Prevalence of obstructive lung diseases and respiratory symptoms in relation to living environment and socio-economic group. *Respiratory Medicine* **95**, 744–752 (2001).
  204. Huovinen, E., Kaprio, J. & Koskenvuo, M. Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma. *Respiratory Medicine* **97**, 273–280 (2003).
  205. Erzen, D. *et al.* Income level and asthma prevalence and care patterns. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **155**, 1060–1065 (1997).
  206. Mielck, A., Reitmeir, P. & Wjst, M. Severity of Childhood Asthma by Socioeconomic Status. *International Journal of Epidemiology* **25**, 388–393 (1996).
  207. Strachan, D. P., Anderson, H. R., Limb, E. S., O'Neill, A. & Wells, N. A national survey of asthma prevalence, severity, and treatment in Great Britain. *Arch Dis Child* **70**, 174–8. (1994).
  208. Patel, S., Henderson, J., Jeffreys, M., Davey Smith, G. & Galobardes, B. Associations between socioeconomic position and asthma: findings from a historical cohort. *European journal of epidemiology* **27**, 623–31 (2012).
  209. Hedlund, U., Eriksson, K. & Rönmark, E. Socio-economic status is related to incidence of asthma and respiratory symptoms in adults. *European Respiratory Journal* **28**, 303–310 (2006).
  210. Braback, L., Hjern, A. & Rasmussen, F. Social class in asthma and allergic rhinitis: a national cohort study over three decades. *European Respiratory Journal* **26**, 1064–1068 (2005).
  211. Wheeler, B. W. & Ben-Shlomo, Y. Environmental equity, air quality, socioeconomic status, and respiratory health: a linkage analysis of routine data from the Health Survey for England. *Journal of epidemiology and community health* **59**, 948–54 (2005).
  212. Eagan, T. M. L., Gulsvik, A., Eide, G. E. & Bakke, P. S. The effect of educational level on the incidence of asthma and respiratory symptoms. *Respiratory Medicine* **98**, 730–736 (2004).
  213. Pallasaho, P. *et al.* Low socio-economic status is a risk factor for respiratory symptoms: A comparison between Finland, Sweden and Estonia. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* **8**, 1292–1300 (2004).
  214. Jordan, R., Verlander, N., Olowokure, B. & Hawker, J. I. Age, sex, material deprivation and respiratory mortality. *Respiratory Medicine* **100**, 1282–1285 (2006).
  215. *Inégalités sociales de santé en lien avec l'alimentation et l'activité physique.* (Inserm - Pôle Expertise collective ITMO Santé publique - Aviesan, 2014).
  216. Matta, J. *et al.* Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte Constances. *Bull Epidémiol Hebd* 640–646 (2016).
  217. Loring, B. & Robertson, A. *Obesity and inequities: Guidance for addressing inequities in overweight and obesity.* (World Health Organization Regional Office for Europe, 2014).

218. Devaux, M. & Sassi, F. Social inequalities in obesity and overweight in 11 OECD countries. *European Journal of Public Health* **23**, 464–469 (2013).
219. Archea, C. *et al.* Negative life events and quality of life in adults with asthma. *Thorax* **62**, 139–46 (2007).
220. Chen, E. *et al.* Socioeconomic status and inflammatory processes in childhood asthma: The role of psychological stress. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **117**, 1014–1020 (2006).
221. Wright, R. J., Rodriguez, M. & Cohen, S. Review of psychosocial stress and asthma: an integrated biopsychosocial approach. *Thorax* **53**, 1066–1074 (1998).
222. Jerrett, M. & Finkelstein, M. Geographies of risk in studies linking chronic air pollution exposure to health outcomes. *Journal of toxicology and environmental health Part A* **68**, 1207–42 (2005).
223. Schwartz, J., Bellinger, D. & Glass, T. Expanding the scope of environmental risk assessment to better include differential vulnerability and susceptibility. *American journal of public health* **101 Suppl**, S88-93 (2011).
224. Bell, M. L. *et al.* Challenges and recommendations for the study of socioeconomic factors and air pollution health effects. *Environmental Science and Policy* **8**, 525–533 (2005).
225. Musterd, S. Social and Ethnic Segregation in Europe: Levels, Causes, and Effects. *Journal of Urban Affairs* **27**, 331–348 (2005).
226. Iceland, J. *Residential Segregation: A Transatlantic Analysis*. (Migration Policy Institute, 2014).
227. Glaeser, E. L., Kahn, M. E. & Rappaport, J. Why do the poor live in cities? The role of public transportation. *Journal of Urban Economics* **63**, 1–24 (2008).
228. Brainard, J. S., Jones, A. P., Bateman, I. J., Lovett, A. A. & Fallon, P. J. Modelling environmental equity: Access to air quality in Birmingham, England. *Environment and Planning A* **34**, 695–716 (2002).
229. Mitchell, G. & Dorling, D. An environmental justice analysis of British air quality. *Environment and Planning A* **35**, 909–929 (2003).
230. Mitchell, G. Forecasting environmental equity: Air quality responses to road user charging in Leeds, UK. *Journal of Environmental Management* **77**, 212–226 (2005).
231. Jerrett, M. Global geographies of injustice in traffic-related air pollution exposure. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* **20**, 231–3 (2009).
232. Padilla, C. M. *et al.* Air quality and social deprivation in four French metropolitan areas—A localized spatio-temporal environmental inequality analysis. *Environmental Research* **134**, 315–324 (2014).
233. Caudeville, J. & Rican, S. Étude de l'inégalité socio-environnementale en France : associations spatiales entre désavantage social des populations et proximité à un site potentiellement dangereux. *Environnement, Risques & Santé* **15**, (2016).
234. Hoek, G. *et al.* A review of land-use regression models to assess spatial variation of outdoor air pollution. *Atmospheric Environment* **42**, 7561–7578 (2008).
235. Jerrett, M. *et al.* A review and evaluation of intraurban air pollution exposure models. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* **15**, 185–204 (2005).
236. Cesaroni, G. *et al.* Socioeconomic position and health status of people who live near busy roads: the Rome Longitudinal Study (RoLS). *Environmental Health* **9**, 41 (2010).
237. Schikowski, T. *et al.* Contribution of smoking and air pollution exposure in urban areas to social differences in respiratory health. *BMC Public Health* **8**, 179 (2008).
238. Padilla, C. M., Kihal-Talantikit, W., Perez, S. & Deguen, S. Use of geographic indicators of healthcare, environment and socioeconomic factors to characterize environmental health disparities. *Environmental health : a global access science source* **15**, 79 (2016).
239. Kohlhuber, M., Mielck, A., Weiland, S. K. & Bolte, G. Social inequality in perceived environmental exposures in relation to housing conditions in Germany. *Environmental Research* **101**, 246–255 (2006).
240. Briggs, D., Abellan, J. J. & Fecht, D. Environmental inequity in England: Small area associations between socio-economic status and environmental pollution. *Social Science and Medicine* **67**, 1612–1629 (2008).

241. Stroh, E. *et al.* Are associations between socio-economic characteristics and exposure to air pollution a question of study area size? An example from Scania, Sweden. *International journal of health geographics* **4**, 30 (2005).
242. Rotcko, T. *et al.* Sociodemographic descriptors of personal exposure to fine particles (PM<sub>2.5</sub>) in EXPOLIS Helsinki. *Journal of exposure analysis and environmental epidemiology* **10**, 385–393 (2000).
243. Kousa, A. *et al.* Personal exposures to NO<sub>2</sub> in the EXPOLIS-study: Relation to residential indoor, outdoor and workplace concentrations in Basel, Helsinki and Prague. *Atmospheric Environment* **35**, 3405–3412 (2001).
244. Chaix, B. *et al.* Children's exposure to nitrogen dioxide in Sweden: investigating environmental injustice in an egalitarian country. *Journal of epidemiology and community health* **60**, 234–41 (2006).
245. Goodman, A., Wilkinson, P., Stafford, M. & Tonne, C. Characterising socio-economic inequalities in exposure to air pollution: a comparison of socio-economic markers and scales of measurement. *Health & place* **17**, 767–74 (2011).
246. Bulten, A. Air pollution & environmental justice in the Netherlands. (2016).
247. Fecht, D. *et al.* Associations between air pollution and socioeconomic characteristics, ethnicity and age profile of neighbourhoods in England and the Netherlands. *Environmental Pollution* **198**, 201–210 (2015).
248. Fernández-Somoano, A., Hoek, G. & Tardon, A. Relationship between area-level socioeconomic characteristics and outdoor NO<sub>2</sub> concentrations in rural and urban areas of northern Spain. *BMC Public Health* **13**, 71 (2013).
249. Richardson, E. a, Pearce, J., Tunstall, H., Mitchell, R. & Shortt, N. K. Particulate air pollution and health inequalities: a Europe-wide ecological analysis. *International journal of health geographics* **12**, 34 (2013).
250. Pearce, J. R., Richardson, E. A., Mitchell, R. J. & Shortt, N. K. Environmental justice and health: the implications of the socio-spatial distribution of multiple environmental deprivation for health inequalities in the United Kingdom. *Transactions of the Institute of British Geographers* **35**, 522–539 (2010).
251. Havard, S., Deguen, S., Zmirou-Navier, D., Schillinger, C. & Bard, D. Traffic-Related Air Pollution and Socioeconomic Status. *Epidemiology* **20**, 223–230 (2009).
252. Namdeo, A. & Stringer, C. Investigating the relationship between air pollution, health and social deprivation in Leeds, UK. *Environment International* **34**, 585–591 (2008).
253. Declercq, C. & Prouvoust, H. *Inégalités sociales d'exposition au NO<sub>2</sub> ambiant sur le territoire de Lille Métropole Communauté Urbaine.* (2007).
254. Forastiere, F. *et al.* Socioeconomic status, particulate air pollution, and daily mortality: Differential exposure or differential susceptibility. *American Journal of Industrial Medicine* **50**, 208–216 (2007).
255. Kruize, H., Driessen, P. P. J., Glasbergen, P. & Van Egmond, K. Environmental equity and the role of public policy: Experiences in the Rijnmond region. *Environmental Management* **40**, 578–595 (2007).
256. Fernandez-Somoano, A. & Tardon, A. Socioeconomic status and exposure to outdoor NO<sub>2</sub> and benzene in the Asturias INMA birth cohort, Spain. *Journal of Epidemiology & Community Health* **68**, 29–36 (2014).
257. Vrijheid, M. *et al.* Socioeconomic status and exposure to multiple environmental pollutants during pregnancy: evidence for environmental inequity? *Journal of Epidemiology & Community Health* **66**, 106–113 (2012).
258. Rotko, T., Kousa, A., Alm, S. & Jantunen, M. Exposures to nitrogen dioxide in EXPOLIS-Helsinki: microenvironment, behavioral and sociodemographic factors. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* **11**, 216–223 (2001).
259. Schatz, M. *et al.* Validation of a  $\beta$ -agonist long-term asthma control scale derived from computerized pharmacy data. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **117**, 995–1000 (2006).
260. Le Moual, N., Siroux, V., Pin, I., Kauffmann, F. & Kennedy, S. M. Asthma severity and exposure to occupational asthrogens. *American Journal of Respiratory and Critical Care*

- Medicine* **172**, 440–445 (2005).
261. Kondla, A., Glaab, T., Pedersini, R. & Lommatzsch, M. Asthma control in patients treated with inhaled corticosteroids and long-acting beta agonists: A population-based analysis in Germany. *Respiratory Medicine* **118**, 58–64 (2016).
  262. Grignon, M., Couffinhal, A., Dourgnon, P., Jusot, F. & Naudin, F. *Mesurer l'impact des déterminants non médicaux des inégalités sociales de santé*. (IRDES, 2004).
  263. Polosa, R. & Thomson, N. C. Smoking and asthma: Dangerous liaisons. *European Respiratory Journal* **41**, 716–725 (2013).
  264. Garcia-Aymerich, J., Varraso, R., Antó, J. M. & Camargo, C. A. Prospective Study of Physical Activity and Risk of Asthma Exacerbations in Older Women. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **179**, 999–1003 (2009).
  265. Chaix, B. & Chauvin, P. Tobacco and alcohol consumption, sedentary lifestyle and overweightness in France: A multilevel analysis of individual and area-level determinants. *European Journal of Epidemiology* **18**, 531–538 (2002).
  266. Chaix, B. & Chauvin, P. Influence du contexte de résidence sur les comportements de recours aux soins: L'apport des méthodes d'analyse multiniveaux et spatiales. *Bulletin d'information en économie de la santé* **104**, 1–6 (2005).
  267. Hiscock, R., Dobbie, F. & Bauld, L. Smoking cessation and socioeconomic status: An update of existing evidence from a national evaluation of english stop smoking services. *BioMed Research International* **2015**, (2015).
  268. Bellamy, D. & Harris, T. Poor perceptions and expectations of asthma control: Results of the International Control of Asthma Symptoms (ICAS) survey of patients and general practitioners. *Primary Care Respiratory Journal* **14**, 252–258 (2005).
  269. Rhee, H., Belyea, M. J. & Elward, K. S. Patterns of Asthma Control Perception in Adolescents: Associations with Psychosocial Functioning. *Journal of Asthma* **45**, 600–606 (2008).
  270. de Saint Pol, T. Les inégalités sociales face à la santé en France. *Regards croisés sur l'économie* **5**, 65 (2009).
  271. Walsh, L. J. *et al.* Morbidity from asthma in relation to regular treatment: a community based study. *Thorax* **54**, 296–300 (1999).
  272. Staa, T. P. *et al.* The use of inhaled corticosteroids in the United Kingdom and the Netherlands. *Respiratory medicine* **97**, 578–85 (2003).
  273. Davidsen, J. R. *et al.* Increased use of inhaled corticosteroids among young Danish adult asthmatics: An observational study. *Respiratory Medicine* **104**, 1817–1824 (2010).
  274. Davidsen, J. R. *et al.* Impact of socioeconomic status on the use of inhaled corticosteroids in young adult asthmatics. *Respiratory Medicine* **105**, 683–690 (2011).
  275. Janson, S. L., Earnest, G., Wong, K. P. & Blanc, P. D. Predictors of asthma medication nonadherence. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care* **37**, 211–218 (2008).
  276. Heibert Arnlind, M. *et al.* Socioeconomic status and the quality of prescribing asthma drugs in Sweden. *Journal of Asthma* **50**, 842–849 (2013).
  277. Westerik, J. A. M. *et al.* Characteristics of patients making serious inhaler errors with a dry powder inhaler and association with asthma-related events in a primary care setting. *Journal of Asthma* **0**, 1–9 (2015).
  278. Kämpe, M. *et al.* Determinants of uncontrolled asthma in a Swedish asthma population: cross-sectional observational study. *European clinical respiratory journal* **1**, 1–9 (2014).
  279. De Vries, M. P. *et al.* Factors associated with asthma control. *Journal of Asthma* **42**, 659–665 (2005).
  280. Bocquier, A. *et al.* Intérêt des données de remboursement de l'assurance-maladie pour l'étude des disparités territoriales de la prévalence de l'asthme : une étude en Provence-Alpes-Côte d'Azur. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* **63**, 155–162 (2015).
  281. McMichael, A. J. Prisoners of the proximate: loosening the constraints on epidemiology in an age of change. *American journal of epidemiology* **149**, 887–97 (1999).
  282. Williams, D. R., Sternthal, M. & Wright, R. J. Social determinants: taking the social context of asthma seriously. *Pediatrics* **123 Suppl**, S174-84 (2009).
  283. Sembajwe, G. *et al.* National income, self-reported wheezing and asthma diagnosis from the World Health Survey. *European Respiratory Journal* **35**, 279–286 (2010).

284. Charpin, D. *et al.* Prévalence des maladies allergiques de l'enfant : l'enquête Isaac-France, Phase I. *Bull Epidemiol Hebd* **13**, 49–52 (1999).
285. Rican, S., Salem, G. & Jouglu, E. Villes et santé respiratoire en France. *Géocarrefour* **78**, 203–210 (2003).
286. Baudet-Michel, S. & Aschan-Leygonie, C. Les différenciations interurbaines de santé: une mesure par les hospitalisations. *Données Urbaines* 1–24 (2007).
287. Com-Ruelle, L., Crestin, B. & Dumesnil, S. *L'asthme en France selon les stades de sévérité*. (Credes, 2000).
288. France, E. & Cuerq, A. Remboursement de médicaments antiasthmatiques : une approche de la prévalence et du contrôle de l'asthme. 1–12 (2008).
289. Pascal, L. *et al.* Évolution des hospitalisations pour asthme en France métropolitaine , 1998–2002. 1998–2002 (2016).
290. Tual, S., Godard, P., Bousquet, J. & Annesi-Maesano, I. The decrease in asthma-related mortality in France. *Revue des Maladies Respiratoires* **27**, e1–e5 (2010).
291. Pickett, K. E. & Pearl, M. Multilevel analyses of neighbourhood socioeconomic context and health outcomes: a critical review. *Journal of epidemiology and community health* **55**, 111–122 (2001).
292. Diez Roux, A. V. A glossary for multilevel analysis. *Journal of Epidemiology & Community Health* **56**, 588–594 (2002).
293. Cummins, S., Curtis, S., Diez-Roux, A. V. & Macintyre, S. Understanding and representing 'place' in health research: a relational approach. *Social science & medicine (1982)* **65**, 1825–38 (2007).
294. Leal, C. & Chaix, B. The influence of geographic life environments on cardiometabolic risk factors: A systematic review, a methodological assessment and a research agenda. *Obesity Reviews* **12**, 217–230 (2011).
295. Kleinschmidt, I., Hills, M. & Elliott, P. Smoking behaviour can be predicted by neighbourhood deprivation measures. *Journal of epidemiology and community health* **49**, S72–S77 (1995).
296. Lombrail, P. & Pascal, J. Inégalités sociales de santé et accès aux soins. *Les Tribunes de la santé* **8**, 31 (2005).
297. Chaix, B., Boëlle, P. Y., Guilbert, P. & Chauvin, P. Area-level determinants of specialty care utilization in France: A multilevel analysis. *Public Health* **119**, 97–104 (2005).
298. Corsico, A. G. *et al.* Factors affecting adherence to asthma treatment in an international cohort of young and middle-aged adults. *Respiratory Medicine* **101**, 1363–1367 (2007).
299. Roche, N. *et al.* Limited treatment adaptation despite poor asthma control in asthma patients treated with inhaled corticosteroids. *Journal of Asthma* **53**, 76–85 (2016).
300. Galobardes, B. *et al.* Indicators of socioeconomic position (part 1). *Journal of epidemiology and community health* **60**, 7–12 (2006).
301. Geyer, S., Hemström, O., Peter, R. & Vågerö, D. Education, income, and occupational class cannot be used interchangeably in social epidemiology. Empirical evidence against a common practice. *Journal of epidemiology and community health* **60**, 804–810 (2006).
302. Labbe, E. *et al.* A new reliable index to measure individual deprivation: the EPICES score. *The European Journal of Public Health* **25**, 604–609 (2015).
303. Opatowski, M., Blondel, B., Khoshnood, B. & Saurel-Cubizolles, M.-J. New index of social deprivation during pregnancy: results from a national study in France. *BMJ open* **6**, e009511 (2016).
304. Galobardes, B., Shaw, M., Lawlor, D. A., Lynch, J. W. & Smith, G. D. Indicators of socioeconomic position (part 2). *Journal of Epidemiology & Community Health* **60**, 95–101 (2006).
305. Townsend, P. Deprivation. *Journal of Social Policy* **16**, 125 (1987).
306. Hogan, J. W. & Tchernis, R. Bayesian Factor Analysis for Spatially Correlated Data, with Application to Summarizing Area-Level Material Deprivation from Census Data. *Journal of the American Statistical Association* **99**, 314–324 (2004).
307. Carstairs, V. & Morris, R. Deprivation: explaining differences in mortality between Scotland and England and Wales. *BMJ (Clinical research ed)* **299**, 886–9 (1989).
308. Niggebrugge, A., Haynes, R., Jones, A., Lovett, A. & Harvey, I. The index of multiple

- deprivation 2000 access domain: a useful indicator for public health? *Social Science & Medicine* **60**, 2743–2753 (2005).
309. Noble, M. *et al.* *The English Indices of Deprivation 2007*. (Social Disadvantage Research Centre, University of Oxford, 2008).
  310. Hutchinson, A., Foy, C. & Sandhu, B. Comparison of two scores for allocating resources to doctors in deprived areas. *BMJ* **299**, 1142–1144 (1989).
  311. Singh, G. K. Area deprivation and widening inequalities in US mortality, 1969–1998. *American journal of public health* **93**, 1137–43 (2003).
  312. Eibner, C. & Sturm, R. US-based indices of area-level deprivation: Results from HealthCare for Communities. *Social Science & Medicine* **62**, 348–359 (2006).
  313. Messer, L. C. *et al.* The development of a standardized neighborhood deprivation index. *Journal of Urban Health* **83**, 1041–1062 (2006).
  314. Maroko, A. R. *et al.* Integrating Social Determinants of Health With Treatment and Prevention: A New Tool to Assess Local Area Deprivation. *Preventing Chronic Disease* **13**, 160221 (2016).
  315. Pampalon, R., Hamel, D., Gamache, P., Simpson, A. & Philibert, M. D. Validation of a deprivation index for public health: a complex exercise illustrated by the Quebec index. *Chronic diseases and injuries in Canada* **34**, 12–22 (2014).
  316. Salmond, C., Crampton, P. & Sutton, F. NZDep91: A New Zealand index of deprivation. *Australian and New Zealand Journal of Public Health* **22**, 835–837 (1998).
  317. Michelozzi, P. *et al.* Inequality in health: socioeconomic differentials in mortality in Rome, 1990–95. *Journal of Epidemiology & Community Health* **53**, 687–693 (1999).
  318. Testi, A., Ivaldi, E. & Busi, A. an Index of Material Deprivation. *Area* (2004).
  319. Kölegård Stjärne, M., Diderichsen, F., Reuterwall, C. & Hallqvist, J. Socioeconomic context in area of living and risk of myocardial infarction: results from Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). *Journal of epidemiology and community health* **56**, 29–35 (2002).
  320. Dominguez-Berjon, F. The usefulness of area-based socioeconomic measures to monitor social inequalities in health in Southern Europe. *The European Journal of Public Health* **16**, 54–61 (2005).
  321. Mari-Dell’Olmo, M. *et al.* Bayesian factor analysis to calculate a deprivation index and its uncertainty. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* **22**, 356–64 (2011).
  322. Sánchez-Cantalejo, C., Ocana-Riola, R. & Fernández-Ajuria, A. Deprivation index for small areas in Spain. *Social Indicators Research* **89**, 259–273 (2008).
  323. Bauer, J., Brueggmann, D., Ohlendorf, D. & Groneberg, D. A. General practitioners in German metropolitan areas – distribution patterns and their relationship with area level measures of the socioeconomic status. *BMC Health Services Research* **16**, 672 (2016).
  324. Le Fur, S. *et al.* Comparison of a French pediatric type 1 diabetes cohort’s responders and non-responders to an environmental questionnaire. *BMC Public Health* **14**, 1241 (2014).
  325. Rey, G., Jougl, E., Fouillet, A. & Hémon, D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC public health* **9**, 33 (2009).
  326. Bertin, M. *et al.* Can a deprivation index be used legitimately over both urban and rural areas? *International Journal of Health Geographics* **13**, 22 (2014).
  327. Brown, A. E., Raynor, P., Benton, D. & Lee, M. D. Indices of Multiple Deprivation predict breastfeeding duration in England and Wales. *The European Journal of Public Health* **20**, 231–235 (2010).
  328. Challier, B. & Viel, J. F. [Relevance and validity of a new French composite index to measure poverty on a geographical level]. *Revue D’épidémiologie Et De Santé Publique* **49**, 41–50 (2001).
  329. Krieger, N. *et al.* Choosing area based socioeconomic measures to monitor social inequalities in low birth weight and childhood lead poisoning: The Public Health Disparities Geocoding Project (US). *Journal of epidemiology and community health* **57**, 186–199 (2003).
  330. Krieger, N., Waterman, P. D., Gryparis, A. & Coull, B. a. Black carbon exposure more strongly associated with census tract poverty compared to household income among US black, white, and Latino working class adults in Boston, MA (2003–2010). *Environmental Pollution*

- 190**, 36–42 (2014).
331. Chi, G. C. *et al.* Individual and Neighborhood Socioeconomic Status and the Association between Air Pollution and Cardiovascular Disease. *Environmental Health Perspectives* **124**, (2016).
  332. INSEE. Urban unit. at <<http://www.insee.fr/en/methodes/default.asp?page=definitions/unite-urbaine.htm>>
  333. Pornet, C. *et al.* Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *Journal of Epidemiology & Community Health* **66**, 982–989 (2012).
  334. Bonet, M., Smith, L. K., Pilkington, H., Draper, E. S. & Zeitlin, J. Neighbourhood deprivation and very preterm birth in an English and French cohort. *BMC pregnancy and childbirth* **13**, 97 (2013).
  335. Lalloué, B. *et al.* A statistical procedure to create a neighborhood socioeconomic index for health inequalities analysis. *International journal for equity in health* **12**, 21 (2013).
  336. Agence Régionale de Santé Provence alpes côte d'Azur. *L'indice de désavantages social (IDS) : application aux territoires de Provence Alpes Côte d'Azur. InfoStat la santé observée* **15**, (2012).
  337. Rey, G., Rican, S. & Jouglu, E. Mesure des inégalités de mortalité par cause de décès . Approche écologique à l' aide d' un indice de désavantage social. *Bull Epidémiol Hebd* 87–90 (2011).
  338. Havard, S. *et al.* A small-area index of socioeconomic deprivation to capture health inequalities in France. *Social Science & Medicine* **67**, 2007–2016 (2008).
  339. Lasbeur, L. *et al.* Analyser les inégalités socio-économiques de santé à partir des données du recensement. *Population* **61**, 567 (2006).
  340. Diez-Roux, A. V *et al.* Area characteristics and individual-level socioeconomic position indicators in three population-based epidemiologic studies. *Annals of epidemiology* **11**, 395–405 (2001).
  341. Krieger, N. Overcoming the absence of socioeconomic data in medical records: validation and application of a census-based methodology. *American Journal of Public Health* **82**, 703–710 (1992).
  342. Gomes, F. S., Vasconcellos, M. T. & Anjos, L. a. The use of income information of census enumeration area as a proxy for the household income in a household survey. *Population health metrics* **7**, 14 (2009).
  343. Geronimus, A. T. & Bound, J. Use of census-based aggregate variables to proxy for socioeconomic group: evidence from national samples. *American journal of epidemiology* **148**, 475–486 (1998).
  344. Hanley, G. E. & Morgan, S. On the validity of area-based income measures to proxy household income. *BMC Health Services Research* **8**, 79 (2008).
  345. Southern, D. A., McLaren, L., Hawe, P., Knudtson, M. L. M. M. L. & Ghali, W. A. W. Individual-level and neighborhood-level income measures: agreement and association with outcomes in a cardiac disease cohort. *Medical Care* **43**, 1116–1122 (2005).
  346. Marra, C. A., Lynd, L. D., Harvard, S. S. & Grubisic, M. Agreement between aggregate and individual-level measures of income and education: a comparison across three patient groups. *BMC health services research* **11**, 69 (2011).
  347. Soobader, M.-J., Leclere, F. B., Hadden, W. & Maury, B. Using Aggregate Geographic Data to Proxy Individual Socioeconomic Status: Does Size Matter? *J Public Health* **9191**, 632–636 (2001).
  348. Pardo-Crespo, M. R. *et al.* Comparison of individual-level versus area-level socioeconomic measures in assessing health outcomes of children in Olmsted County, Minnesota. *Journal of Epidemiology & Community Health* **67**, 305–310 (2013).
  349. Galobardes, B. & Morabia, A. Measuring the habitat as an indicator of socioeconomic position: methodology and its association with hypertension. *Journal of epidemiology and community health* **57**, 248–53 (2003).
  350. Courgeau D & Baccaïni B. Analyse multi-niveaux en sciences sociales. *Population* **52**, 831–863 (1997).
  351. Riva, M., Gauvin, L. & Barnett, T. A. Toward the next generation of research into small area

- effects on health: a synthesis of multilevel investigations published since July 1998. *Journal of epidemiology and community health* **61**, 853–61 (2007).
352. Bryere, J. *et al.* Assessment of the ecological bias of seven aggregate social deprivation indices. *BMC Public Health* **17**, 86 (2017).
  353. Chan, E. *et al.* Development of a Canadian socioeconomic status index for the study of health outcomes related to environmental pollution. *BMC Public Health* **15**, 714 (2015).
  354. Galobardes, B., Lynch, J. & Smith, G. D. Measuring socioeconomic position in health research. *British Medical Bulletin* **81–82**, 21–37 (2007).
  355. Gilthorpe, M. S. & Wilson, R. C. Rural/urban differences in the association between deprivation and healthcare utilisation. *Social Science & Medicine* **57**, 2055–2063 (2003).
  356. O'Reilly, D. Standard indicators of deprivation: Do they disadvantage older people? *Age and Ageing* **31**, 197–202 (2002).
  357. Krieger, N., Chen, J. T. & Selby, J. V. Comparing individual-based and household-based measures of social class to assess class inequalities in women's health: a methodological study of 684 US women. *Journal of epidemiology and community health* **53**, 612–623 (1999).
  358. Smit, L. A. M. *et al.* Human leukocyte antigen class II variants and adult-onset asthma: does occupational allergen exposure play a role? *The European respiratory journal* **44**, 1234–1242 (2014).
  359. Rava, M. *et al.* Genes interacting with occupational exposures to low molecular weight agents and irritants on adult-onset asthma in three European studies. *Environmental Health Perspectives (in press)*, (2016).
  360. Kauffmann, F. & Dizier, M. H. EGEA (Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy)--design issues. EGEA Co-operative Group. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* **25 Suppl 2**, 19–22 (1995).
  361. Martin, B. W. *et al.* SAPALDIA: Methods and participation in the cross-sectional part of the Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Sozial- und Präventivmedizin SPM* **42**, 67–84 (1997).
  362. Ackermann-Liebrich, U. *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. *Sozial- und Präventivmedizin* **50**, 245–263 (2005).
  363. Burney, P. G. J., Luczynska, C., Chinn, S. & Jarvis, D. The European Community Respiratory Health Survey. *European Respiratory Journal* **7**, 954–960 (1994).
  364. Jarvis, D. & ECRHS. The European Community Respiratory Health Survey II. *European Respiratory Journal* **20**, 1071–1079 (2002).
  365. Clavel-Chapelon, F. *et al.* E3N, a French cohort study on cancer risk factors. *European journal of cancer prevention* **6**, 473–8 (1997).
  366. Clavel-Chapelon, F. Cohort Profile: The French E3N Cohort Study. *International Journal of Epidemiology* **44**, 801–809 (2015).
  367. Ferris, B. G. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *The American review of respiratory disease* **118**, 1–120 (1978).
  368. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013*. (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2012).
  369. Sanchez, M. Évolution de l'asthme au long cours : aspects méthodologiques et lien avec la pollution atmosphérique. (Université Paris Sud - Paris XI, 2015).
  370. Bédard, A. *et al.* Time-dependent associations between body composition, physical activity and current asthma in women using marginal structural models. *American Journal of Epidemiology* (2016).
  371. Temam, S. *et al.* Socioeconomic position and outdoor nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) exposure in Western Europe: A multi-city analysis. *Environment International* **101**, 117–124 (2017).
  372. Lipfert, F. W. A critical review of the ESCAPE project for estimating long-term health effects of air pollution. *Environment International* **99**, 87–96 (2016).
  373. Eeftens, M. *et al.* Development of Land Use Regression Models for PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub> and PM coarse in 20 European Study Areas; Results of the ESCAPE Project. *Environmental Science & Technology* **46**, 11195–11205 (2012).

374. Beelen, R. *et al.* Development of NO<sub>2</sub> and NO<sub>x</sub> land use regression models for estimating air pollution exposure in 36 study areas in Europe – The ESCAPE project. *Atmospheric Environment* **72**, 10–23 (2013).
375. Cyrus, J. *et al.* Variation of NO<sub>2</sub> and NO<sub>x</sub> concentrations between and within 36 European study areas: Results from the ESCAPE study. *Atmospheric Environment* **62**, 374–390 (2012).
376. Organisation International du Travail. *International Standard Classification of Occupations, Revised edition ISCO-88*. (Organisation International du Travail, 1991).
377. Fairburn, J., Maier, W. & Braubach, M. Incorporating environmental justice into second generation indices of multiple deprivation: Lessons from the UK and progress internationally. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **13**, (2016).
378. Jamagne, P., Lebrun, L. & Sajotte, C. *Secteurs statistiques. Vade-mecum*. (Office national de statistiques Belge, 2012).
379. *Le découpage du canton de Genève en sous-secteurs statistiques*. (Office cantonal de la statistique (OCSTAT) Genève, 2006).
380. Caranci, N. *et al.* [The Italian deprivation index at census block level: definition, description and association with general mortality]. *Epidemiologia e prevenzione* **34**, 167–76 (2010).
381. Alguacil Gómez, J., Camacho Gutiérrez, J. & Hernández Aja, A. La vulnerabilidad urbana en España. Identificación y evolución de los barrios vulnerables. *Empiria revista de metodología de ciencias sociales* 73–94 (2013).
382. Samoli, E. *et al.* Acute effects of ambient particulate matter on mortality in Europe and North America: Results from the APHENA study. *Environmental Health Perspectives* **116**, 1480–1486 (2008).
383. van Lenthe, F. J. *et al.* Neighbourhood unemployment and all cause mortality: a comparison of six countries. *Journal of epidemiology and community health* **59**, 231–7 (2005).
384. Carstairs, V. Deprivation indices: their interpretation and use in relation to health. *Journal of epidemiology and community health* **49 Suppl 2**, S3–S8 (1995).
385. Higgins, J. P. T., Thompson, S. G., Deeks, J. J. & Altman, D. G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* **327**, 557–560 (2003).
386. Merlo, J., Chaix, B., Yang, M., Lynch, J. & Råstam, L. A brief conceptual tutorial of multilevel analysis in social epidemiology: linking the statistical concept of clustering to the idea of contextual phenomenon. *Journal of epidemiology and community health* **59**, 443–9 (2005).
387. Galobardes, B., Morabia, A. & Bernstein, M. S. Diet and socioeconomic position: does the use of different indicators matter? *International Journal of Epidemiology* **30**, 334–340 (2001).
388. Stronks, K., van de Mheen, H., Van den Bos, J. & Mackenbach, J. P. The interrelationship between income, health and employment status. *International Journal of Epidemiology* **26**, 592–600 (1997).
389. Crouse, D. L., Ross, N. A. & Goldberg, M. S. Double burden of deprivation and high concentrations of ambient air pollution at the neighbourhood scale in Montreal, Canada. *Social Science & Medicine* **69**, 971–981 (2009).
390. Diez-Roux, A. V. Neighborhood and health : where are we and where do we go from here ? *Revue d'épidémiologie et de santé publique* **55**, 13–21 (2007).
391. Jerrett, M. *et al.* Spatial analysis of the air pollution-mortality relationship in the context of ecologic confounders. *Journal of toxicology and environmental health Part A* **66**, 1735–77 (2011).
392. Stafford, M. Neighbourhood deprivation and health: does it affect us all equally? *International Journal of Epidemiology* **32**, 357–366 (2003).
393. Hajat, A. *et al.* Air Pollution and Individual and Neighborhood Socioeconomic Status: Evidence from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Environmental Health Perspectives* **121**, 1325–1333 (2013).
394. Chaix, B., Leal, C. & Evans, D. Neighborhood-level Confounding in Epidemiologic Studies. *Epidemiology* **21**, 124–127 (2010).
395. Cesaroni, G. *et al.* Long-Term Exposure to Urban Air Pollution and Mortality in a Cohort of More than a Million Adults in Rome. **324**, 324–331 (2013).
396. Jacquemin, B. *et al.* Impact of Geocoding Methods on Associations between Long-term Exposure to Urban Air Pollution and Lung Function. *Environmental Health Perspectives* **121**,

- 1054–1060 (2013).
397. Ryan, P. H. & LeMasters, G. K. A Review of Land-use Regression Models for Characterizing Intraurban Air Pollution Exposure. *Inhalation Toxicology* **19**, 127–133 (2007).
  398. Bosma, H., Van De Mheen, H. D., Borsboom, G. J. J. M. & Mackenbach, J. P. Neighborhood socioeconomic status and all-cause mortality. *American Journal of Epidemiology* **153**, 363–371 (2001).
  399. Zeitlin, J. *et al.* Monitoring Social Inequalities in Perinatal Health at the National Level Based on the Social Characteristics of the Mother’s Municipality of Residence. *Bull Epidemiol Hebd* **6**, 110–115 (2015).
  400. Schweizer, C. *et al.* Indoor time–microenvironment–activity patterns in seven regions of Europe. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* **17**, 170–181 (2007).
  401. Vernay, M., Chan-chee, C., Szego, E. & Castetbon, K. Underweight, obesity and disability in elderly community dwellers in France. *Bull Epidemiol Hebd* 425–432 (2013).
  402. Roskam, A. J. R. *et al.* Comparative appraisal of educational inequalities in overweight and obesity among adults in 19 European countries. *International Journal of Epidemiology* **39**, 392–404 (2010).
  403. Chauvin, P. & Parizot, I. *Les inégalités sociales et territoriales de santé dans l’agglomération parisienne. Une analyse de la cohorte Sirs (2005). Les cahiers de l’ONZUS* **1**, (DIV, 2009).
  404. Sim, J. & Wright, C. C. The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. *Physical therapy* **85**, 257–68 (2005).
  405. Krieger, N., Waterman, P., Lemieux, K., Zierler, S. & Hogan, J. On the Wrong Side of the Tracts ? Evaluating the Accuracy of Geocoding in Public Health Research. *American journal of public health* **91**, 1114–1116 (2001).
  406. Clarke, P. When can group level clustering be ignored? Multilevel models versus single-level models with sparse data. *Journal of Epidemiology & Community Health* **62**, 752–758 (2008).
  407. McCall, S. J., Bhattacharya, S., Okpo, E. & Macfarlane, G. J. Evaluating the social determinants of teenage pregnancy: a temporal analysis using a UK obstetric database from 1950 to 2010. *Journal of Epidemiology and Community Health* **69**, 49–54 (2015).
  408. Barnett, S., Roderick, P., Martin, D., Diamond, I. & Wrigley, H. Interrelations between three proxies of health care need at the small area level: an urban/rural comparison. *Journal of epidemiology and community health* **56**, 754–61 (2002).
  409. Cesaroni, G., Farchi, S., Davoli, M., Forastiere, F. & Perucci, C. A. A. Individual and area-based indicators of socioeconomic status and childhood asthma. *European Respiratory Journal* **22**, 619–624 (2003).
  410. Windenberger, F., Rican, S., Jouglu, E. & Rey, G. Spatiotemporal association between deprivation and mortality: trends in France during the nineties. *European journal of public health* **22**, 347–53 (2012).
  411. Yáñez, A. *et al.* Asthma in the elderly: what we know and what we have yet to know. *World Allergy Organization Journal* **7**, 8 (2014).
  412. de Marco, R. *et al.* Prognostic factors of asthma severity: A 9-year international prospective cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **117**, 1249–1256 (2006).
  413. Ban, G.-Y., Trinh, T. H. K., Ye, Y.-M. & Park, H.-S. Predictors of asthma control in elderly patients. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 237–243 (2016).
  414. Jones, S. C. *et al.* Asthma and ageing: an end user’s perspective - the perception and problems with the management of asthma in the elderly. *Clinical & Experimental Allergy* **41**, 471–481 (2011).
  415. Gibson, P. G., McDonald, V. M. & Marks, G. B. Asthma in older adults. *The Lancet* **376**, 803–813 (2010).
  416. Bédard, A. *et al.* Cleaning sprays, household help and asthma among elderly women. *Respiratory Medicine* **108**, 171–180 (2014).
  417. Suissa, S., Ernst, P. & Kezouh, A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. *Thorax* **57**, 880–884 (2002).
  418. Winkleby, M., Cubbin, C. & Ahn, D. Effect of cross-level interaction between individual and neighborhood socioeconomic status on adult mortality rates. *American Journal of Public Health* **96**, 2145–2153 (2006).

419. Diez Roux, A. V. Commentary: Estimating and understanding area health effects. *International Journal of Epidemiology* **34**, 284–285 (2005).
420. Breeze, E. *et al.* Area deprivation, social class, and quality of life among people aged 75 years and over in Britain. *International journal of epidemiology* **34**, 276–283 (2005).
421. Juniper, E. F., Buist, A. S., Cox, F. M., Ferrie, P. J. & King, D. R. Validation of a Standardized Version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* **115**, 1265–1270 (1999).
422. Godard, P., Boucot, I., Pribil, C. & Huas, D. Phénotype des patients asthmatiques selon le score dérivé de l’Asthma Control Test. *Revue des Maladies Respiratoires* **27**, 1039–1048 (2010).
423. Soriano, J. B. *et al.* The Proportional Venn Diagram of Obstructive Lung Disease\*. *Chest* **124**, 474–481 (2003).
424. Chevret, S., Seaman, S. & Resche-Rigon, M. Multiple imputation: a mature approach to dealing with missing data. *Intensive Care Medicine* **41**, 348–350 (2015).
425. SAS Institute. The MIANALYZE Procedure. *SAS/STAT® 92 User’s Guide* (2008).
426. Rubin, D. B. Inference and missing data. *Biometrika* **63**, 581–592 (1976).
427. Shaw, H. Food access, diet and health in the UK: an empirical study of Birmingham. *British Food Journal* **114**, 598–616 (2012).
428. Jack, D. *et al.* Socio-economic status, neighbourhood food environments and consumption of fruits and vegetables in New York City. *Public Health Nutrition* **16**, 1197–1205 (2013).
429. Shouls, S., Congdon, P. & Curtis, S. Modelling inequality in reported long term illness in the UK: combining individual and area characteristics. *Journal of epidemiology and community health* **50**, 366–376 (1996).
430. Roos, L. L., Magoon, J., Gupta, S., Chateau, D. & Veugelers, P. J. Socioeconomic determinants of mortality in two Canadian provinces: Multilevel modelling and neighborhood context. *Social Science and Medicine* **59**, 1435–1447 (2004).
431. Veugelers, P., Yip, A. & Kephart, G. Proximate and contextual socioeconomic determinants of mortality: multilevel approaches in a setting with universal health care coverage. *American Journal of Epidemiology* **154**, 725–732 (2001).
432. Adjaye-Gbewonyo, K. & Kawachi, I. Use of the Yitzhaki Index as a test of relative deprivation for health outcomes: A review of recent literature. *Social Science and Medicine* **75**, 129–137 (2012).
433. Caradec, V. Les comportements résidentiels des retraités. Quelques enseignements du programme de recherche « Vieillesse de la population et habitat ». *Espace populations sociétés* **1**, 1–14 (2010).
434. Song, W.-J. & Cho, S.-H. Challenges in the Management of Asthma in the Elderly. *Allergy, Asthma & Immunology Research* **7**, 431 (2015).
435. Patel, M. *et al.* Accuracy of patient self-report as a measure of inhaled asthma medication use. *Respirology* **18**, 546–552 (2013).
436. Hanania, N. A. *et al.* Asthma in the elderly: Current understanding and future research needs - A report of a National Institute on Aging (NIA) workshop. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **128**, S4–S24 (2011).
437. Fleetcroft, R. *et al.* Emergency hospital admissions for asthma and access to primary care: cross-sectional analysis. *British Journal of General Practice* **66**, e640–e646 (2016).
438. Boulet, L. P. Influence of comorbid conditions on asthma. *European Respiratory Journal* **33**, 897–906 (2009).
439. Thomson, N. C. Reliever Inhaler Overuse, Asthma Symptoms, and Depression. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* **3**, 963–964 (2015).
440. Vestbo, J. *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD executive summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **187**, 347–365 (2013).
441. Schatz, M. *et al.* Asthma Quality-of-Care Markers Using Administrative Data. *Chest* **128**, 1968–1973 (2005).
442. Laforest, L. *et al.* Prescribed therapy for asthma: therapeutic ratios and outcomes. *BMC family practice* **16**, 49 (2015).
443. Clarke, P. & Wheaton, B. Addressing Data Sparseness in Contextual Population Research:

- Using Cluster Analysis to Create Synthetic Neighborhoods. *Sociological Methods & Research* **35**, 311–351 (2007).
444. Merlo, J. *et al.* A brief conceptual tutorial of multilevel analysis in social epidemiology: using measures of clustering in multilevel logistic regression to investigate contextual phenomena. *Journal of epidemiology and community health* **60**, 290–7 (2006).
445. Borrell, L. N., Diez Roux, A. V., Rose, K., Catellier, D. & Clark, B. L. Neighbourhood characteristics and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *International Journal of Epidemiology* **33**, 398–407 (2004).
446. Yen, I. H. & Kaplan, G. Neighborhood social environment and risk of death: Multilevel evidence from the Alameda County study. *American Journal of Epidemiology* **149**, 898–907 (1999).
447. Diez Roux, A. V, Mair, C. & Diez-roux, A. V. *Neighborhoods and health*. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1186**, (Oxford University Press, 2003).
448. Marmot, M. & Brunner, E. Cohort profile: The Whitehall II study. *International Journal of Epidemiology* **34**, 251–256 (2005).
449. Marmot, M. G., Shipley, M. J. & Rose, G. Inequalities in death--specific explanations of a general pattern? *The Lancet* **1**, 1003–6 (1984).
450. Richiardi, L., Pizzi, C. & Pearce, N. Commentary: Representativeness is usually not necessary and often should be avoided. *International Journal of Epidemiology* **42**, 1018–1022 (2013).
451. Rosso, A. L., Grubestic, T. H., Auchincloss, A. H., Tabb, L. P. & Michael, Y. L. Neighborhood amenities and mobility in older adults. *American Journal of Epidemiology* **178**, 761–769 (2013).
452. Krieger, N. Theories for social epidemiology in the 21st century: an ecosocial perspective. *International Journal of Epidemiology* **30**, 668–677 (2001).
453. Diez Roux, A. V. Integrating social and biologic factors in health research: a systems view. *Annals of epidemiology* **17**, 569–74 (2007).
454. Moine, A. Le territoire comme un système complexe. *L'Espace géographique* **2**, 115–132 (2006).
455. Fleuret, S. Recomposition du paysage sanitaire : quand les exigences territoriales rejoignent les enjeux de santé. *Géocarrefour* **78**, (2003).
456. Drees, M. B. *et al.* L'Accessibilité potentielle localisée (APL): une nouvelle mesure de l'accessibilité aux médecins généralistes libéraux. *co-édition Irdes-Drees, ...* (2012).
457. Xu, H., Logan, J. R. & Short, S. E. Integrating Space With Place in Health Research: A Multilevel Spatial Investigation Using Child Mortality in 1880 Newark, New Jersey. *Demography* **51**, 811–834 (2014).
458. Chaix, B. Geographic life environments and coronary heart disease: A literature review, theoretical contributions, methodological updates, and a research agenda. *Annual Review of Public Health* **30**, 81–105 (2009).
459. Dumas, O., Siroux, V., Le Moual, N. & Varraso, R. Approches d'analyse causale en épidémiologie. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* **62**, 53–63 (2014).
460. Baron, R. M. & Kenny, D. a. The Moderator-Mediator Variable Distinction in Social The Moderator-Mediator Variable Distinction in Social Psychological Research: Conceptual, Strategic, and Statistical Considerations. *Journal of Personality and Social Psychology* **51**, 1173–1182 (1986).
461. Richiardi, L., Bellocco, R. & Zugna, D. Mediation analysis in epidemiology: Methods, interpretation and bias. *International Journal of Epidemiology* **42**, 1511–1519 (2013).
462. Blakely, T., McKenzie, S. & Carter, K. Misclassification of the mediator matters when estimating indirect effects. *Journal of epidemiology and community health* **67**, 458–66 (2013).
463. Lange, T., Vansteelandt, S. & Bekaert, M. A simple unified approach for estimating natural direct and indirect effects. *American Journal of Epidemiology* **176**, 190–195 (2012).
464. Li, Z. *et al.* Cured meat intake is associated with worsening asthma symptoms. *Thorax* **72**, 206–212 (2017).

## Table des illustrations

### Liste des figures

Figure 1 Cycle de traitement de l'asthme et paliers de traitement de l'asthme <sup>56</sup> .....	16
Figure 2 Représentation schématique, proposée par Wright & Subramanian, des mécanismes potentiels à différentes échelles (contextuelles et individuelles) pour expliquer les disparités sociales et spatiales dans l'asthme.....	44
Figure 3 Etude E3N et données sur l'asthme .....	55
Figure 4 Sélection de la population d'étude .....	59
Figure 5 Centres inclus dans l'analyse (entre parenthèses, participants inclus pour l'analyse) .....	60
Figure 6 Distribution du niveau de NO <sub>2</sub> (µg/m <sup>3</sup> ) par centre (minimum, 25%, médiane, 75% et maximum) .....	69
Figure 7 Distribution géographique des trois indices de désavantage à l'échelle de l'IRIS (en quintiles pondérés par la population) <sup>1</sup> .....	82
Figure 8 Sélection de la population .....	86
Figure 9 Distribution de la population d'étude en fonction des quintiles de désavantage (pondérés par la population).....	88
Figure 10 Association entre les indices de désavantage (quintiles) et le statut tabagique .....	91
Figure 11 Association entre les indices de désavantage (quintiles) et le surpoids .....	91
Figure 12 Association entre les différentes composantes des indices FDep et Townsend et le statut tabagique (ensemble (E), zone rurale (R) et zone urbaine (U)).....	93
Figure 13 Association entre les différentes composantes des indices FDep et Townsend et le surpoids (ensemble (E), zone rurale (R) et zone urbaine (U)) .....	93
Figure 14 Sélection de la population d'étude .....	102
Figure 15 Association entre le NSE combiné (niveau d'études et FDep) et le contrôle de l'asthme..	111
Figure 16 Association entre le niveau d'études et le contrôle de l'asthme (ACT), stratifiée sur l'âge, le tabac et le surpoids .....	112
Figure 17 Association entre le NSE combiné et le contrôle de l'asthme (ACT), données imputées (n=2907).....	113

### Liste des tableaux

Tableau 1 Définitions du contrôle de l'asthme selon GINA 2006 et 2016 et le questionnaire de l'ACT .....	18
Tableau 2 Facteurs de risque d'asthme et du manque de contrôle à l'âge l'adulte .....	24
Tableau 3 Niveau socioéconomique, asthme et phénotypes associés dans des populations d'adultes en Europe – Revue de la littérature .....	30
Tableau 4 Etudes européennes sur l'association entre NSE et exposition à la pollution de l'air (à partir de Deguen & Zmirou-Navier <sup>27</sup> ).....	36
Tableau 5 Niveau socioéconomique, contrôle de l'asthme et recours au traitement (population d'asthmatiques adultes) .....	40
Tableau 6 Description des indices de désavantage social français utilisés dans des études épidémiologiques en lien avec la santé .....	48
Tableau 7 Principales caractéristiques des enquêtes ECRHS, EGEA et SAPALDIA .....	52
Tableau 8 Définition du quartier de résidence et distribution de la population d'étude par quartier ....	62
Tableau 9 Variables contextuelles, à l'échelle du quartier de résidence, recueillies dans le cadre du projet ESCAPE.....	64
Tableau 10 Description des différents modèles d'analyse .....	66
Tableau 11 Caractéristiques des participants .....	68
Tableau 12 Association entre le NSE individuel et contextuel et le NO <sub>2</sub> (données poolées).....	71
Tableau 13 Association NSE individuel (niveau d'études et CSP) et NO <sub>2</sub> avec prise en compte simultanée du NSE résidentiel .....	72

Tableau 14 Variables utilisées dans les trois indices de désavantage et leur distribution France entière (n=44709 IRIS) .....	81
Tableau 15 Méthodes de calcul du Kappa avec et sans pondération.....	84
Tableau 16 Nombre d'IRIS et distribution des participants par IRIS .....	85
Tableau 17 Description de la population d'étude dans l'ensemble et stratifiée sur l'âge .....	87
Tableau 18 Caractéristiques individuelles et désavantage résidentiel en fonction du niveau d'urbanisation de la commune .....	88
Tableau 19 Concordance entre les indices de désavantage .....	89
Tableau 20 Association entre le niveau d'études et le statut tabagique (stratifiée sur l'âge) et le surpoids .....	90
Tableau 21 Descriptif de la variable du NSE combiné (niveau d'études et FDep) en 9 catégories ....	101
Tableau 22 Comparaison des caractéristiques des femmes selon le nombre de réponse à l'ACT .....	105
Tableau 23 Caractéristiques de la population, selon le niveau d'études .....	107
Tableau 24 Caractéristiques de la population, selon le niveau de contrôle de l'asthme (ACT).....	108
Tableau 25 Association entre niveau d'études et remboursements de SABA (en classes) .....	108
Tableau 26 Association entre le niveau d'études et le contrôle de l'asthme (ACT) .....	109
Tableau 27 Association entre le niveau d'études et le contrôle de l'asthme (ACT), stratifiée sur le nombre de remboursements de CI.....	110
Tableau 28 Association entre le niveau d'études et le contrôle de l'asthme (ACT), stratifiée sur FDep .....	110

## Annexes

### A. Niveau socioéconomique et pollution de l'air liée au trafic routier en Europe : une comparaison multicentrique

Tableau A 1 Description aires géographiques de l'étude

Centre	Pays	Description des aires géographiques	Densité de population de la ville centre (habitants/km <sup>2</sup> )
Norwich	Angleterre	Norwich et communes périurbaines	4 129
Ipswich	Angleterre	Ipswich et communes périurbaines	3 247
Anvers	Belgique	Anvers et communes périurbaines	2 479
Paris	France	Paris et communes périurbaines	21 154
Lyon	France	Lyon et communes périurbaines	10 460
Grenoble	France	Grenoble et communes périurbaines	8 837
Marseille	France	Commune de Marseille	3 555
Genève	Suisse	Genève et communes périurbaines	12 628
Vérone	Italie	Vérone et communes périurbaines	1 277
Pavie	Italie	Pavie et communes périurbaines	1 147
Turin	Italie	Commune de Turin	6 902
Oviedo	Espagne	Commune d'Oviedo	1 186
Galdakao	Espagne	Galdakao et communes périurbaines	923
Barcelone	Espagne	Commune de Barcelone	15 982
Albacete	Espagne	Commune d'Albacete	152
Huelva	Espagne	Commune de Huelva	987

Adapté de Cyrus et coll. in *Atmospheric Environment*, 2012

Tableau A 2 Moyenne d'âge de fin d'études par catégories socioprofessionnelles

	n	Catégories socioprofessionnelles				
		I	II	III	IV	Inactifs
Norwich	242	20.0	18.0	16.6	16.0	16.0
Ipswich	338	18.7	18.6	16.2	15.9	16.1
Anvers	539	21.8	20.9	19.6	17.5	16.5
Paris	785	23.0	20.9	19.1	18.2	20.8
Lyon	210	22.3	20.2	18.9	16.3	20.0
Grenoble	690	23.2	20.5	19.0	17.5	20.1
Marseille	119	22.5	19.6	18.8	16.7	19.7
Genève	612	23.0	21.0	18.9	17.4	19.1
Vérone	179	22.5	21.4	18.6	16.3	16.4
Pavie	190	21.8	20.6	18.4	15.2	17.4
Turin	176	23.4	21.9	18.6	17.1	14.8
Oviedo	315	21.5	21.5	19.8	16.5	16.2
Galdakao	408	22.0	20.0	18.6	16.6	15.1
Barcelone	284	21.8	19.7	17.9	16.1	16.2
Albacete	419	20.9	19.8	18.7	15.7	14.5
Huelva	233	22.0	19.0	18.6	16.1	15.4
Total	5692	22.2	20.4	18.6	16.5	17.8

Catégories socioprofessionnelles I : Cadres et professions intellectuelles ; II : Professions intermédiaires ; III Employés et personnels de service ; IV : Professions manuelles, employés et ouvriers non qualifiés. La catégorie des « inactifs » a été exclue pour calculer le p de tendance. Test de signification <0.0001 pour l'ensemble des villes.

Tableau A 3 Taux de chômage résidentiel selon le niveau d'études et la catégorie socioprofessionnelle des participants

	Niveau d'études				Catégories socioprofessionnelles						
	n	Haut	Intermédiaire	Bas	p de tendance	Cadres et professions intellectuelles	Professions intermédiaires	Professions intermédiaires	Professions manuelles, employés et ouvriers non qualifiés	Inactifs*	p de tendance
Norwich	242	10.0	10.6	13.9	0.004	8.9	9.2	13.4	12.6	10.6	0.0002
Ipswich	338	8.1	10.8	12.1	<0.0001	9.1	8.9	10.7	11.1	13.9	0.02
Anvers	500	8.4	7.2	9.0	0.41	8.0	6.9	8.3	9.7	7.3	0.03
Paris	785	10.3	10.3	11.1	0.05	10.6	10.5	10.9	11.1	9.0	0.36
Lyon	210	9.4	9.1	8.9	0.47	9.5	9.2	9.5	7.7	9.8	0.06
Grenoble	690	9.6	9.6	10.1	0.21	9.4	9.6	9.8	11.6	10.0	0.0003
Marseille	119	12.8	11.3	12.3	0.74	12.2	10.9	12.8	13.2	11.6	0.66
Genève	612	4.1	4.3	4.6	<0.0001	4.1	4.3	4.4	4.8	4.5	0.0001
Vérone	179	4.4	4.9	4.5	0.89	4.8	4.8	4.9	3.5	4.5	0.15
Pavie	188	3.3	3.6	3.3	0.99	3.2	3.8	3.0	3.7	3.5	0.69
Turin	170	6.1	8.0	8.4	0.001	6.8	6.6	7.5	8.1	8.2	0.12
Oviedo	315	13.5	14.2	14.6	0.01	13.2	13.6	13.8	15.0	14.8	0.0002
Galdakao	408	10.5	10.6	10.9	0.27	10.1	10.7	10.6	11.2	10.0	0.04
Barcelone	284	10.3	10.8	11.9	0.001	10.2	10.3	10.4	11.6	11.3	0.004
Albacete	419	13.3	14.5	15.4	0.001	13.4	13.7	13.8	16.0	14.7	0.0005
Huelva	233	18.9	22.1	24.1	<0.0001	18.5	20.1	20.9	24.8	22.5	<0.0001
Total	5692	9.4	10.1	10.7	<0.0001	9.2	9.1	10.1	11.8	10.1	<0.0001

La catégorie des « inactifs » a été exclue pour calculer le p de tendance.

Tableau A 4 Association entre le niveau de désavantage des quartiers de résidence et le NO<sub>2</sub> µg\*m-3

Villes	n	Ajusté sur cohorte, âge et sexe	Ajusté sur cohorte, âge et sexe + Niveau d'études	Ajusté sur cohorte, âge et sexe + CSP
Norwich	242	6.8 (3.3; 10.4)	7.2 (3.6; 10.9)	7.1 (3.5; 10.9)
Ipswich	338	1.2 (-0.4; 2.7)	1.1 (-0.5; 2.6)	1.2 (-0.4; 2.8)
Paris	782	19.4 (15.7; 23.1)	19.4 (15.7 ; 23.1)	19.4 (15.7 ; 23.1)
Lyon	206	26.4 (12.4; 42.1)	26.1 (12.3 ; 41.7)	26.9 (12.9 ; 42.7)
Grenoble	690	15.0 (9.4; 20.9)	14.9 (9.3 ; 20.8)	14.8 (9.2 ; 20.7)
Marseille	119	18.3 (9.7; 27.5)	18.4 (9.9 ; 27.6)	18.1 (9.7 ; 27.2)
Vérone	176	3.2 (-7.5; 15.1)	3.2 (-7.5 ; 15.2)	2.1 (-8.6 ; 14.0)
Pavie	188	-0.5 (-3.6; 2.8)	-0.5 (-3.6 ; 2.8)	-0.4 (-3.6 ; 2.8)
Oviedo	315	-12.2 (-17.8; -6.1)	-11.8 (-17.5; -5.8)	-11.9 (-17.7;-5.8)
Galdakao	408	1.3 (-3.4; 6.2)	2.4 (-3.7; 8.9)	1.2 (-3.5; 6.0)
Barcelone	284	2.7 (-0.2; 5.7)	2.7 (-0.2; 5.8)	2.5 (-0.4; 5.6)
Albacete	419	-13.7 (-24.7; -1.2)	-12.7 (-23.7; -0.2)	-13.4 (-24.4 ; -0.9)
Huelva	233	-1.1 (-6.6; 4.6)	-0.9 (-6.4 ; 4.8)	-1.8 (-7.1 ; 3.8)

Les résultats sont exprimés en pourcentage du changement du niveau de NO<sub>2</sub> moyen annuel en utilisant la formule  $[\exp(\beta)-1]*100$ . Une valeur négative (exprimée en pourcentage) indique une baisse de l'exposition au NO<sub>2</sub> (µg\*m-3) pour l'augmentation d'un écart-type. Un intervalle de confiance qui ne comprend pas 0 indique une différence significative. Les modèles sont ajustés sur la cohorte, l'âge et le sexe.

Les indices de désavantage utilisés sont l'indice de Carstairs<sup>307</sup> pour Norwich et Ipswich, le *French European Deprivation Index*<sup>333</sup> pour Paris, Lyon, Grenoble et Marseille), l'*Italian Deprivation Index*<sup>380</sup> pour Vérone et Pavie et l'*Index of vulnerability*<sup>381</sup> pour les Oviedo, Galdakao, Barcelone, Albacete et Huelva. Les indices de désavantage n'étaient pas disponibles pour Anvers, Turin et Genève.

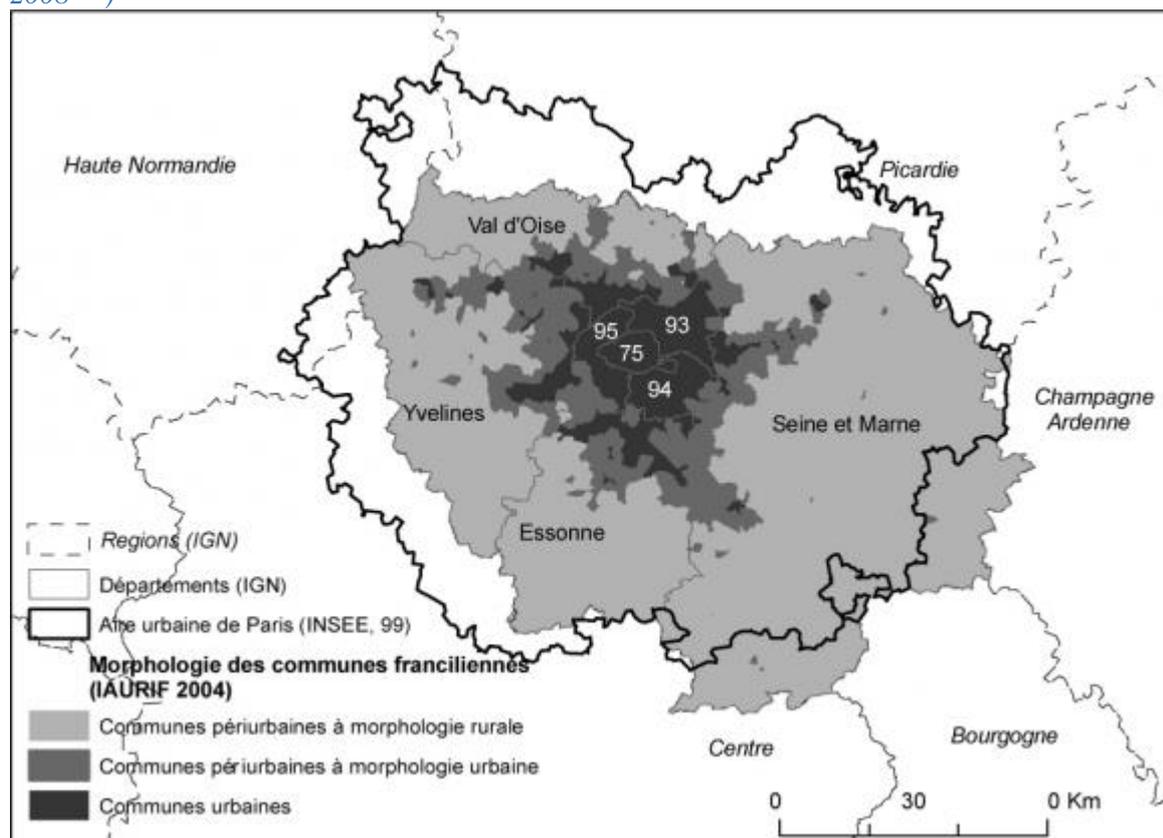
Tableau A 5 Odd ratios (IC95%) pour l'association entre le taux de chômage et l'exposition au NO<sub>2</sub> en 2 classes (forte exposition)

City	n	Ajusté sur le niveau d'études	Ajusté sur la CSP
Norwich	242	1.59 (1.11; 2.62)	1.71 (1.17; 2.51)
Ipswich	338	1.21 (0.78; 1.86)	1.23 (0.81; 1.86)
Antwerp	500	3.68 (2.49; 5.44)	3.96 (2.65; 5.90)
Paris	785	1.33 (1.04; 1.69)	1.33 (1.04; 1.69)
Lyon	210	1.95 (1.07; 3.56)	1.94 (1.05; 3.59)
Grenoble	690	1.63 (1.17; 2.26)	1.60 (1.15; 2.23)
Marseille	119	2.19 (1.23; 3.88)	2.40 (1.34; 4.31)
Geneva	612	1.60 (1.04; 2.45)	1.62 (1.06; 2.48)
Verona	179	1.38 (0.96; 2.00)	1.28 (0.87; 1.87)
Pavia	188	1.37 (0.89; 2.09)	1.36 (0.88; 2.10)
Turin	170	1.03 (0.68; 1.56)	1.02 (0.70; 1.49)
Oviedo	315	0.52 (0.27; 1.01)	0.49 (0.25; 0.96)
Galdakao	408	2.80 (1.53; 5.11)	2.71 (1.49; 4.91)
Barcelona	284	0.53 (0.29; 0.95)	0.52 (0.29; 0.93)
Albacete	419	0.39 (0.22; 0.72)	0.38 (0.21; 0.69)
Huelva	233	2.06 (1.16; 3.65)	1.08 (1.04; 3.26)

## Etude de Cas: Ile de France

La région Ile-de-France est composée de 8 départements. La petite couronne est la zone constituée des trois départements limitrophes de la ville de Paris (75) : les Hauts-de-Seine (92), la Seine-Saint-Denis (93) et le Val-de-Marne (94). La grande couronne est constituée des 4 départements en périphérie de l'Ile de France : Seine-et-Marne (77), Yvelines (78), Essonne (91) and Val d'Oise (95).

Figure A 1 Limites administratives de l'Île-de-France et de l'aire urbaine de Paris (Source : Darly, 2008<sup>421</sup>)



Les plus fortes densités de population se situent dans les communes de Paris et de la Petite Couronne. On retrouve également dans ces communes les taux de chômage les plus élevés. La Grande Couronne est caractérisée par une densité de population relativement basse et une superficie d'espaces verts élevée comparée à Paris et la Petite Couronne. Le taux de chômage et la pauvreté y sont également moins élevés (Tableau A6).

Tableau A 6 Caractéristiques socioéconomiques des zones urbaines franciliennes

	Densité de population	Taux de chômage, %	Taux de pauvreté, %	Indice de Gini
Paris-Centre	21347	8.0	16.0	0.45
Petite Couronne	10146	7.3	16.3	0.37
Grande Couronne	2371	5.3	11.6	0.34
Région Ile de France	14401	7.2	15.0	0.41

Source : INSEE (2008)

Les participants de la Grande Couronne ont un niveau d'études moins élevés et exercent en moyenne des métiers moins qualifiés que les participants résidant à Paris et dans la Petite Couronne. Les participants résidant en Grande Couronne en moyenne deux fois également moins exposés au NO<sub>2</sub> en comparé à Paris (23.7 vs 42.7) (Tableau A7).

*Tableau A 7 Caractéristiques socioéconomiques des participants*

	n	Participants avec niveau d'études Haut, %	Participants avec CSP-I, %	Taux de chômage du quartier de résidence, %	Exposition annuelle au NO <sub>2</sub> m ± s
Paris-Centre	389	58.9	50.1	11.9	42.7 ± 8.9
Petite Couronne	143	44.8	47.6	10.8	37.2 ± 15.8
Grande Couronne	174	33.3	36.8	8.1	23.7 ± 9.0
Région Ile de France	706	42.1	46.3	10.7	36.4 ± 13.4

Les variables socioéconomiques individuelles étaient corrélées entre elles (r=0.46, p<0.0001) mais faiblement ou pas corrélées aux autres variables socioéconomiques à l'échelle du quartier de résidence et des zones urbaines (Tableau A8).

*Tableau A 8 Corrélation entre les caractéristiques individuelles, du quartier de résidence et des zones urbaines*

		NO <sub>2</sub>	Niveau d'études	CSP
Niveau individuel	NO <sub>2</sub>	0		
	Niveau d'études	0.03	0	
	CSP	0.05	0.46*	0
Niveau du quartier	Taux de chômage	0.39*	-0.08*	-0.03
	Densité de population	0.66*	0.08*	0.12*
Niveau des zones urbaines	Taux de chômage	0.62*	0.07	0.06
	Taux de pauvreté	0.45*	0.04	0.02

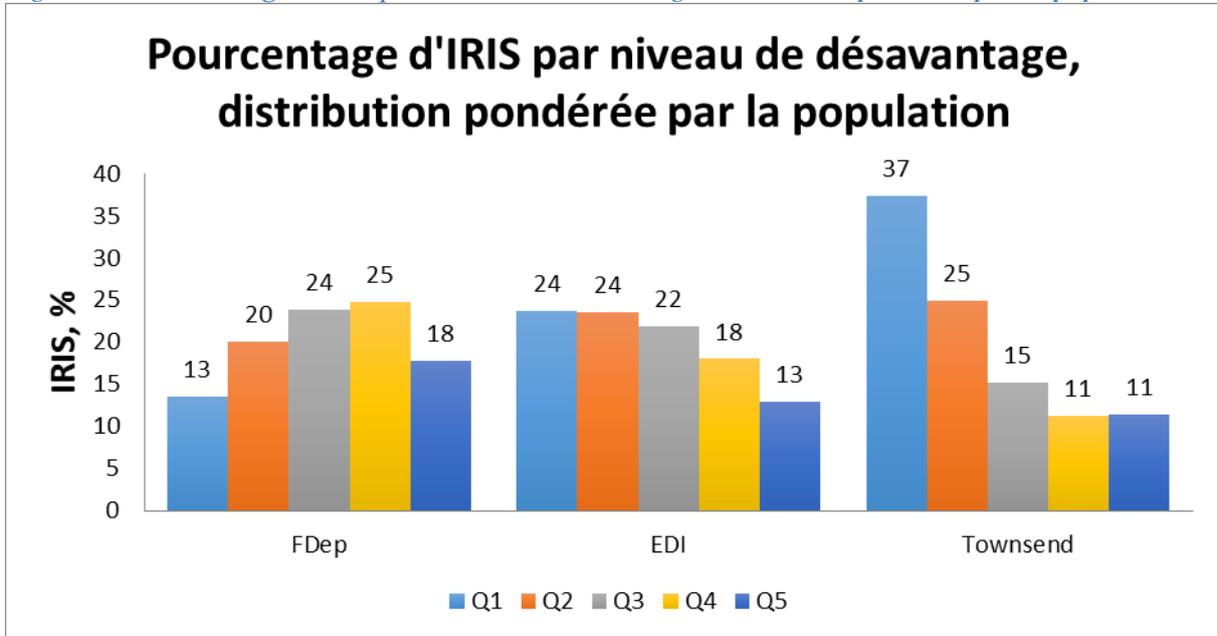
\* valeur du p < 0.05

*Tableau A 9 Association entre le niveau d'études et le niveau de NO<sub>2</sub>, avec prise en compte simultanée du NSE résidentiel (participants du centre « Paris », n=706)*

	n	Niveau d'études (réf=Haut)			Taux de chômage du quartier de résidence <sup>∞</sup>
		Intermédiaire	Bas	p de tendance	
Paris-Centre	389	1.5 (-2.0; 5.2)	1.0 (-2.5; 4.6)	0.53	4.8 (1.5; 8.2)
Petite Couronne	143	0.3 (-1.7; 2.4)	0.3 (-1.7; 2.4)	0.67	7.3 (1.1; 13.9)
Grande Couronne	174	-1.2 (-5.9; 3.8)	-2.0 (-7.5; 3.8)	0.48	5.4 (-1.7; 13.0)
Région Ile de France	706	0.1 (-2.6; 2.9)	-0.3 (-3.1; 2.6)	0.84	13.7 (9.7; 17.8)

B. Comparaison d'indices de désavantage pour mesurer le contexte social de résidence dans la population E3N

Figure B 1 Pourcentage d'IRIS par niveau de désavantage, distribution pondérée par la population



Le quintile 1 contient 20% de la population résidant dans des IRIS avec les valeurs de l'ID les moins élevées (faible désavantage). Pour l'indice Townsend, dans les quartiers avantagés (Q1) il faut « beaucoup » d'IRIS (n=16542/44709 soit 37%) pour atteindre 20% de la population (plutôt en zone rurale). Pour FDep, les IRIS les plus avantagés sont situés plutôt en zones urbaines, il faut « peu » d'IRIS pour atteindre 20% de la population (n=6029/44709 soit 13% des IRIS).

Figure B 2 Distribution de la population E3N par niveau d'études et indicateurs de désavantage

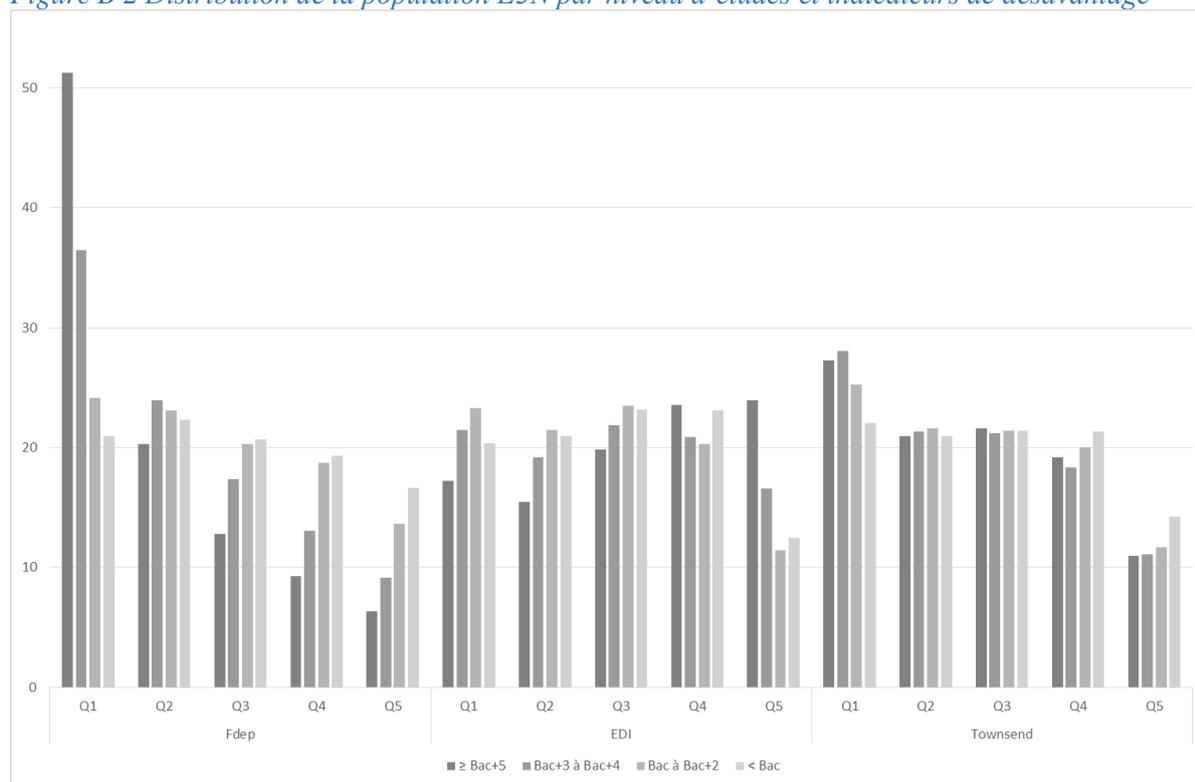
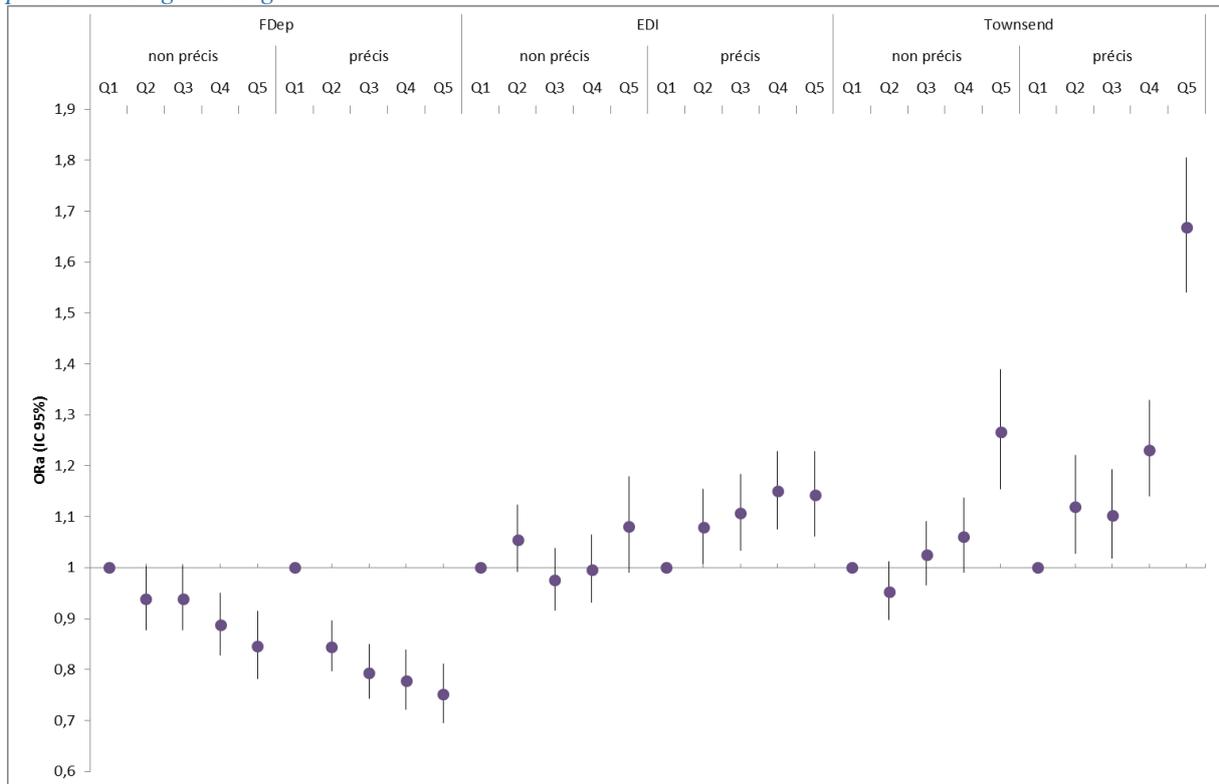


Tableau B 1 Coefficient de Kappa pour l'ensemble des IRIS (France entière et stratifié zone urbaine vs zone rurale).

	National (n=44 709 IRIS)	Zone urbaine (n=20 464 IRIS)	Zone rurale (n=24 245 IRIS)
FDep * EDI	0.549 (0.544 ; 0.555)	0.667 (0.659 ; 0.676)	0.451 (0.443 ; 0.458)
EDI * Townsend	0.654 (0.649 ; 0.658)	0.799 (0.793 ; 0.804)	0.349 (0.341 ; 0.358)
FDep * Townsend	0.180 (0.176 ; 0.184)	0.364 (0.352 ; 0.376)	0.157 (0.153 ; 0.161)

Coefficient de Kappa (Intervalle de confiance à 95%), pondération quadratique

Figure B 3 Association entre les indices de désavantage et le statut tabagique, stratifiée sur la précision du géocodage<sup>1</sup>



OR (IC95%) ajusté sur l'âge (Intervalle de confiance à 95%)

<sup>1</sup> Géocodage réalisé par interpolation linéaire (précis ≤15 mètres)

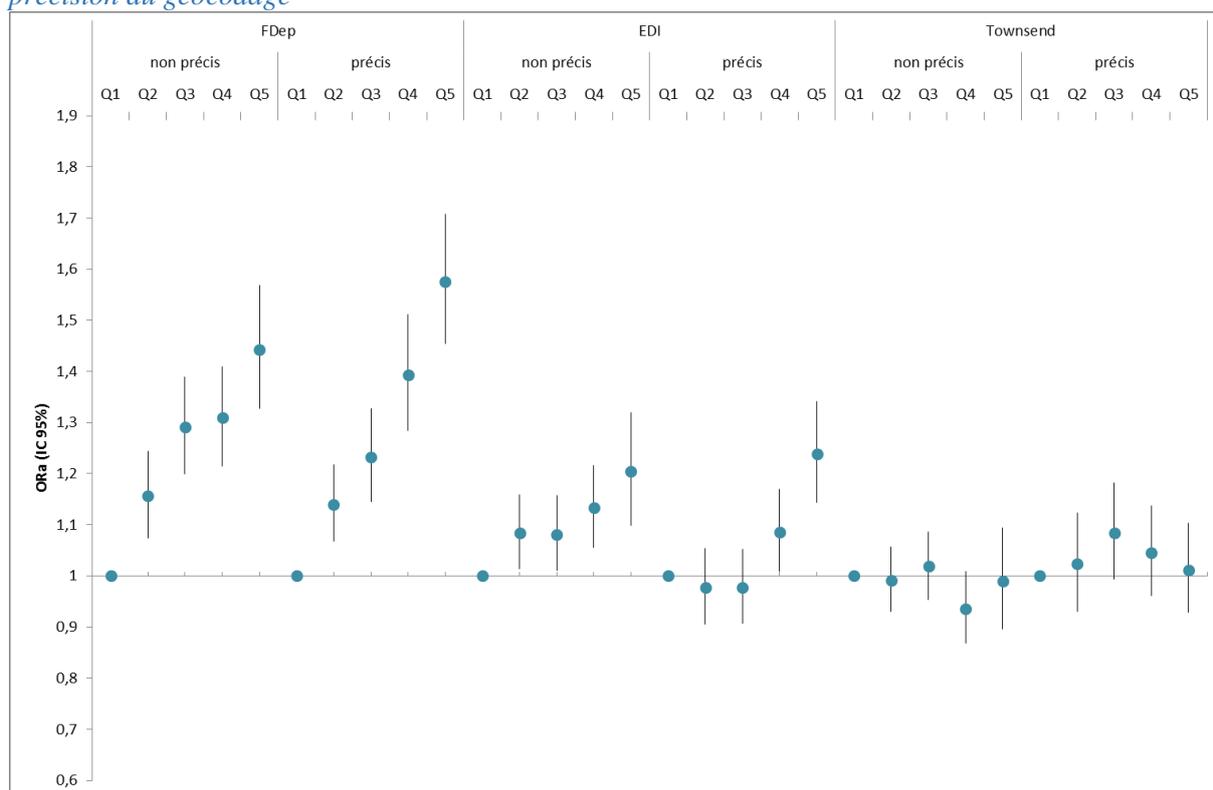
Statut tabagique défini comme non-fumeur vie (réf.) vs fumeur vie

FDep=French Deprivation index, EDI=French European Deprivation Index;

Q1=faible désavantage (référence); Q5=désavantage élevé,

P de tendance géocodage précis/non précis : FDep p <0.0001/<0.0001 ; EDI 0.68/<0.0001 ; Townsend <0.0001/<0.0001

Figure B 4 Association entre les indices de désavantage (quintile) et le surpoids, stratifiée sur la précision du géocodage<sup>1</sup>



OR (IC95%) ajusté sur l'âge (Intervalle de confiance à 95%)

<sup>1</sup> Géocodage réalisé par interpolation linéaire (précis  $\leq 15$  mètres) ;

Surpoids est défini comme un indice de masse corporelle  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ,

FDep=French Deprivation index, EDI=French European Deprivation Index;

Q1= désavantage faible (référence); Q5=désavantage élevé

P de tendance géocodage précis/non précis : FDep  $p < 0.0001 / < 0.0001$  ; EDI  $< 0.0001 / < 0.0001$  ; Townsend  $< 0.36 / 0.90$

Tableau B 2 Association entre les indices de désavantage et le statut tabagique / surpoids, ajustée sur le niveau d'urbanisation (n=63888)

	Tabac vie	Surpoids
FDep		
Q1 (réf.)	1.00	1.00
Q2	0.97 (0.89 ; 0.97)	1.16 (1.10 ; 1.22)
Q3	0.90 (0.86 ; 0.95)	1.28 (1.21 ; 1.35)
Q4	0.86 (0.82 ; 0.91)	1.35 (1.28 ; 1.43)
Q5	0.81 (0.77 ; 0.86)	1.55 (1.46 ; 1.64)
p de tendance	<0.001	<0.001
EDI		
Q1 (réf.)	1.00	1.00
Q2	1.05 (1.00 ; 1.10)	1.05 (1.00 ; 1.10)
Q3	1.00 (0.95 ; 1.05)	1.06 (1.01 ; 1.12)
Q4	1.02 (0.97 ; 1.07)	1.17 (1.11 ; 1.23)
Q5	1.03 (0.97 ; 1.09)	1.33 (1.25 ; 1.41)
p de tendance	0.43	<.0001
Townsend		
Q1 (réf.)	1.00	1.00
Q2	0.99 (0.95 ; 1.04)	1.02 (0.97 ; 1.08)
Q3	1.02 (0.97 ; 1.07)	1.10 (1.04 ; 1.16)
Q4	1.08 (1.03 ; 1.14)	1.07 (1.01 ; 1.14)
Q5	1.32 (1.24 ; 1.41)	1.10 (1.02 ; 1.18)
p de tendance	<0.001	0.001

OR ((Intervalle de confiance à 95%) ajusté sur l'âge et le niveau d'urbanisation (défini en 4 classes en fonction de la taille de la population : Paris et banlieue, urbain (100000 à 1999999 habitants), quasi-urbain (99999 à 100000) et quasi-rural/rural (<10000))

Statut tabagique (non-fumeur vie (réf) vs fumeur vie) ; Surpoids (indice de masse corporelle  $\geq 25\text{kg/m}^2$ )

FDep=*French Deprivation index*, EDI=*French European Deprivation Index*;

Q1=faible désavantage (référence); Q5=désavantage élevé.

Tableau B 3 Association entre les indices de désavantage et le statut tabagique /surpoids (population restreinte à une femme par IRIS, n=22372)

	Tabac vie	Surpoids
<b>FDep</b>		
Q1 (réf.)	1.00	1.00
Q2	0.83 (0.77 ; 0.90)	1.18 (1.08 ; 1.28)
Q3	0.81 (0.75 ; 0.88)	1.29 (1.18 ; 1.41)
Q4	0.79 (0.73 ; 0.86)	1.37 (1.25 ; 1.50)
Q5	0.78 (0.71 ; 0.85)	1.52 (1.38 ; 1.67)
p de tendance	<0.001	<0.001
<b>EDI</b>		
Q1 (réf.)	1.00	1.00
Q2	1.08 (0.99 ; 1.17)	1.07 (0.99 ; 1.17)
Q3	1.06 (0.98 ; 1.15)	1.00 (0.92 ; 1.09)
Q4	1.06 (0.98 ; 1.15)	1.11 (1.02 ; 1.21)
Q5	1.21 (1.10 ; 1.32)	1.17 (1.07 ; 1.29)
p de tendance	0.001	0.001
<b>Townsend</b>		
Q1 (réf.)	1.00	1.00
Q2	0.99 (0.92 ; 1.07)	1.01 (0.93 ; 1.09)
Q3	1.01 (0.93 ; 1.09)	0.99 (0.91 ; 1.08)
Q4	1.11 (1.02 ; 1.20)	0.90 (0.82 ; 0.98)
Q5	1.49 (1.37 ; 1.63)	0.92 (0.84 ; 1.01)
p de tendance	<0.001	0.01

Odd ratio (intervalle de confiance à 95%) ajusté sur l'âge  
Statut tabagique (non-fumeur vie (réf.) vs fumeur vie) ;  
Surpoids (indice de masse corporelle  $\geq 25\text{kg/m}^2$ ) ;  
FDep=French Deprivation index, EDI=French European Deprivation Index;  
Q1=faible désavantage (référence); Q5=forte désavantage.

Figure B 5 Association entre les indices de désavantage et le statut tabagique : comparaison des résultats obtenus avec les quintiles pondéré et non pondérés

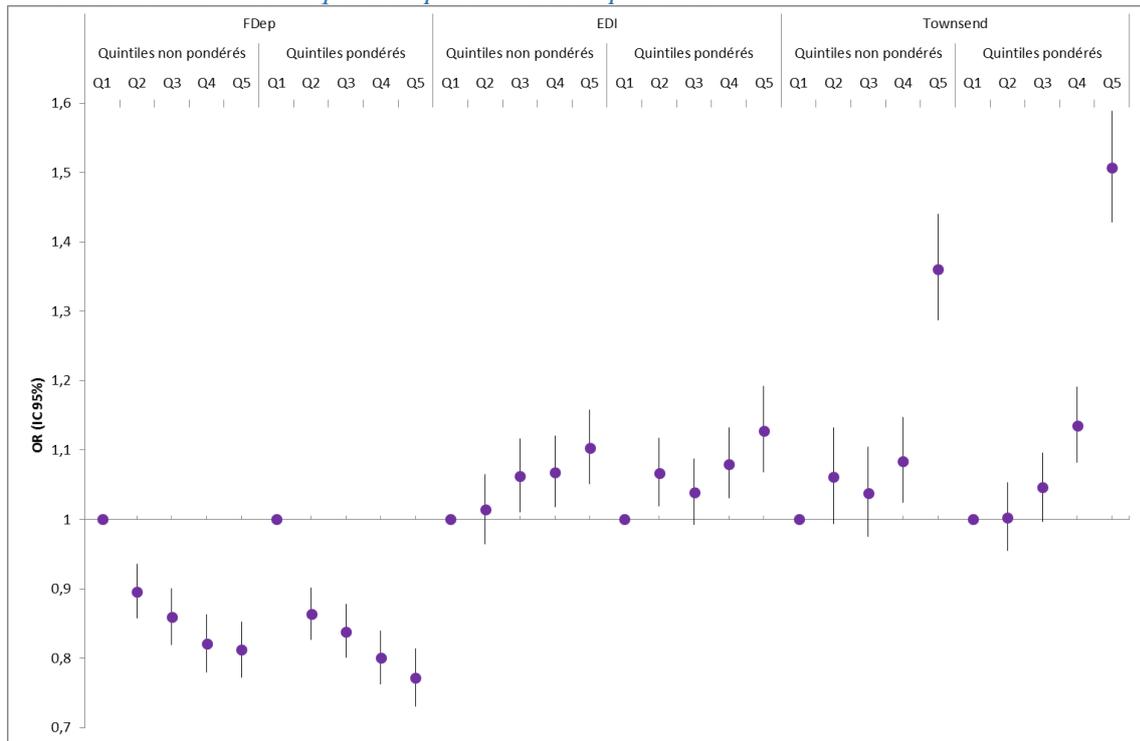
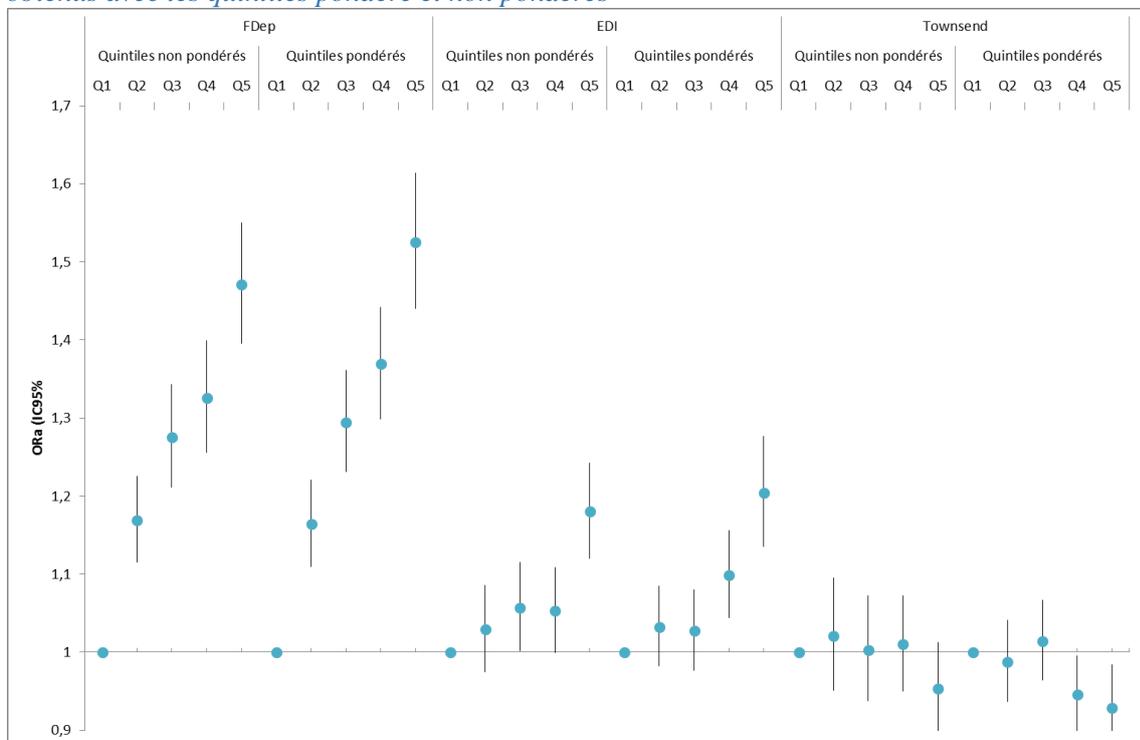


Figure B 6 Association entre les indices de désavantage et le surpoids : comparaison des résultats obtenus avec les quintiles pondéré et non pondérés



## C. Niveau socioéconomique et contrôle de l'asthme

*Tableau C 1 Comparaison des caractéristiques de la population Asthma-E3N en fonction de la réponse à l'asthme vie*

	Réponse Incohérente à l'asthme vie (n=1419)	Asthme vie + pas d'asthme actuel (n=758)	Asthme vie + asthme actuel (n=3023)	p global	p Incohérente vs. Pas d'asthme actuel
Age, m ±s	70.1 ±6.2	68.3 ±5.6	69.9 ±6.1	<0.0001	<.0001
IMC ≥25, %	38.3	27.4	40.7	<0.0001	<.0001
Tabac vie, %	49.6	48.3	50.3	0.62	0.55
<b>Crise d'asthme Q7 ou Q8 oui</b>	<b>26.1</b>	<b>88.1</b>	<b>84.1</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Crise d'asthme Q7 ou Q8 manquant</b>	<b>44.0</b>	<b>23.0</b>	<b>24.0</b>		
CI/an, 0 rbst, %	80.5	84.0	52.0	<0.0001	0.02
SABA/an, 0 rbst, %	92.7	91.8	68.7	<0.0001	0.001
Visite médicale asthme/an, %	10.2	11.1	50.6	<0.0001	0.55
Niveau d'études, < Bac, %	11.6	8.7	11.0	0.06	0.04
FDep, désavantage élevé, %	21.4	22.4	22.5	0.75	0.20

*Tableau C 2 Variables prise en compte pour l'imputation des données de l'ACT*

- Age
- Fréquence des sifflements dans les 12 derniers mois
- Réveil avec sensation de gêne respiratoire dans les 12 derniers mois
- Crise d'essoufflement au repos dans les 12 derniers mois
- Crise d'essoufflement après un effort intense dans les 12 derniers mois
- Réveil par une crise d'essoufflement dans les 12 derniers mois
- Réveil par une quinte de toux dans les 12 derniers mois
- Symptômes pires que d'habitude
- Difficultés à respirer
- Essoufflement (4 classes)
- Crises plus fréquentes ou plus graves certains mois de l'année au cours des 12 derniers mois
- Episodes d'au moins 2 jours où les crises d'asthme étaient vraiment pires que d'habitude
- Exacerbations conduisant aux recours de soins d'urgence ou à une hospitalisation au cours des 12 derniers mois
- Exacerbations conduisant à la prise de corticoïdes oraux pendant au moins 3 jours au cours des 12 derniers mois
- Exacerbations conduisant à la modification du traitement de l'asthme au cours des 12 derniers mois
- Crises dans les 3 derniers mois
- Réveil à cause de l'asthme dans les 3 derniers mois
- Fréquence des difficultés respiratoires à cause de l'asthme dans les 3 derniers mois
- Broncho-pneumopathie chronique obstructive
- Rhinite vie
- Eczéma vie
- Tabagisme : 0=jamais 1=ex 2=actuel
- Indice de masse corporelle (Q8) : <20, [20-25[, [25-30[,30+
- Hospitalisations pour crise d'asthme au cours des 12 derniers mois
- Visites aux urgences pour l'asthme au cours des 12 derniers mois
- Hospitalisations pour asthme au cours des 12 derniers mois
- Suivi médical au cours des 12 derniers mois
- Questionnaire de qualité de vie des asthmatiques (AQLQ)
- Nombre de remboursements au bêta2 mimétiques de courte durée d'action (SABA) au cours des 12 derniers mois (Base de données MGEN)

*Tableau C 3 Caractéristique des femmes selon le NSE combiné (niveau d'études/FDep)*

Niveau d'études	≥ Bac+3			Bac à Bac+2			< Bac			p de tendance	
	FDep	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2		T3
n total		484	229	146	468	377	289	88	72	84	
/asthme non contrôlé		/87	/49	/37	/123	/80	/81	/27	/27	/32	
Âge ≥65ans		38.0	34.9	32.8	48.3	42.2	48.8	40.9	52.8	52.4	<0.001
Tabac vie		60.7	58.1	60.3	43.8	44.4	47.7	41.4	46.5	42.5	<0.001
Surpoids oui		31.8	41.4	41.6	40.8	44.7	47	45.4	58.6	61.5	<0.001
Remboursements de CI=0		50.6	48.5	46.6	41.9	43.8	45.3	50.0	52.8	51.2	0.21

T1=faible désavantage ; T3=désavantage élevé.

*Tableau C 4 Association entre le niveau d'études et le contrôle de l'asthme, restreintes aux femmes non fumeuses, vie entière (n=1109)*

	n C/NC	FDep					Boîtes de corticoïdes inhalés remboursées dans les 12 derniers mois		
		Brut	Ajusté sur âge	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	0	1-3	≥4
≥ Bac+3 (réf.)	70/347	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1	1	1
Bac à Bac+2	161/626	1.38 (1.01 ; 1.89)	1.23 (0.89 ; 1.70)	1.63 (1.02 ; 2.62)	1.00 (0.55 ; 1.80)	0.76 (0.38 ; 1.54)	0.93 (0.52 ; 1.65)	1.29 (0.65 ; 2.55)	1.23 (0.74 ; 2.03)
< Bac	52/136	2.48 (1.62 ; 3.81)	2.11 (1.36 ; 3.29)	2.54 (1.27 ; 5.09)	2.11 (0.92 ; 4.82)	1.35 (0.58 ; 3.15)	3.36 (1.69 ; 6.68)	1.53 (0.56 ; 4.15)	1.53 (0.73 ; 3.21)
p de tendance		<0.0001	0.002	0.005	0.15	0.52	0.003	0.36	0.25

Odd ratios (IC95%), référence=asthme contrôlé ; C= contrôlé, NC=non contrôlé

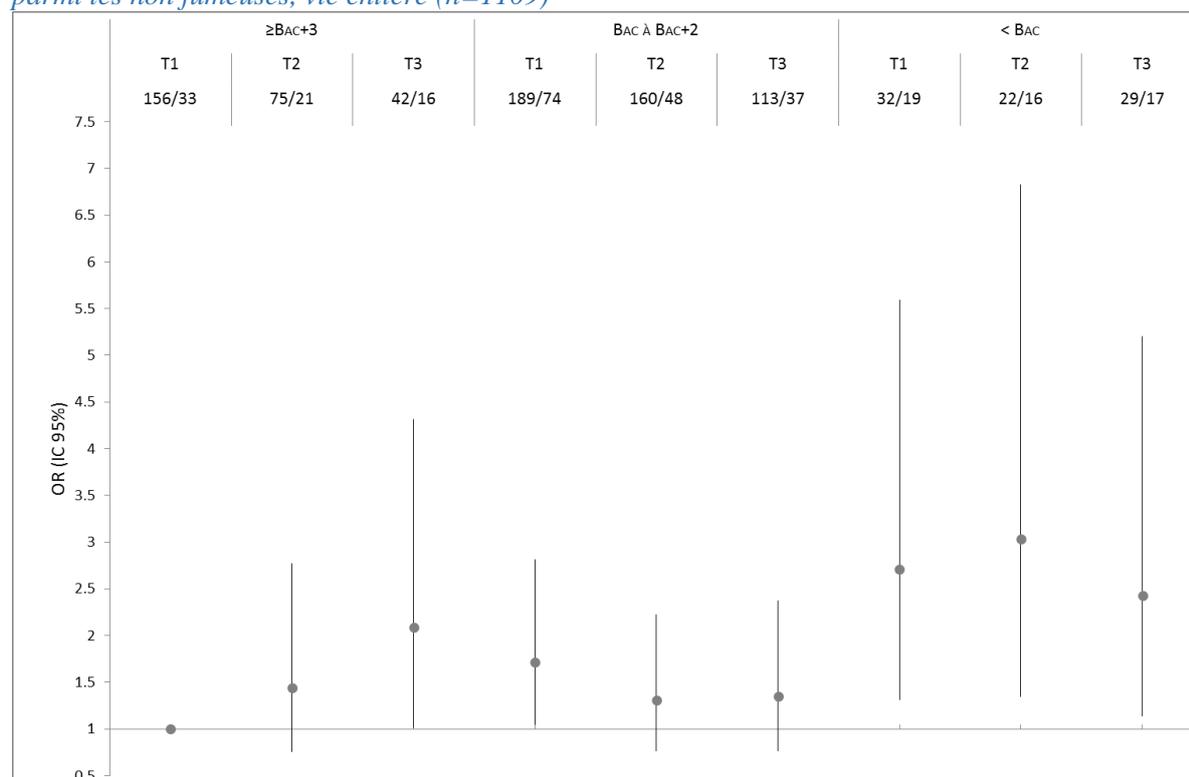
Tableau C 5 Association entre le niveau d'études et le contrôle de l'asthme (SABA), n=2907<sup>1</sup>

	Boîtes de SABA remboursées dans les 12 derniers mois	
	1-2 boîte(s) (n=638) vs 0 (n=1994)	≥3 boîtes (n=249) vs 0 (n=1994)
≥ Bac+3 (réf.)	1.00	1.00
Bac à Bac+2	1.14 (0.95 ; 1.38)	1.57 (1.18 ; 2.08)
< Bac	0.72 (0.51 ; 1.00)	1.48 (0.98 ; 2.25)
p de tendance	0.45	0.008

<sup>1</sup>Population avec données imputées pour l'ACT

OR (IC95%), ajusté sur l'âge, référence= 0 boîte, SABA=Short Acting Beta-Agonist

Figure C 1 Association entre le NSE combiné (niveau d'études et FDep) et le contrôle de l'asthme, parmi les non fumeuses, vie entière (n=1109)



Odd ratios (IC95%) Probabilité d'avoir un asthme non contrôlé; C= contrôlé, NC=non contrôlé  
IMC, SABA et CI ont été introduits dans le modèle comme des variables continues.

## D. Questionnaire Asthma-E3N "Asthmatique" (extraits)

DATE DE REPONSE

<input type="text"/>					
jour		mois		année	

DATE DE NAISSANCE  
(pour vérification)

<input type="text"/>					
jour		mois		année	

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

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

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

Nous vous remercions chaleureusement de votre participation\*

### SANTÉ RESPIRATOIRE

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

Non  Oui

2. Si oui, avez-vous été essouffée, même légèrement, quand vous aviez ces sifflements ?  Non  Oui

3. Avez-vous eu des sifflements quand vous n'étiez **pas** enrhumée ?  Non  Oui

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

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

- tous les jours  
 au moins une fois par semaine, mais pas tous les jours  
 de temps en temps

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

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

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

Non  Oui

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

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

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

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

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

Non  Oui

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

Non  Oui

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

fois

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

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

\* Certaines d'entre vous ont déjà été invitées à répondre à un questionnaire similaire il y a deux ans. La comparaison des réponses permettra d'étudier l'évolution de votre santé.

1

## DANS LES 12 DERNIERS MOIS

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

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

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

- Non  Oui → 4. Si oui, êtes-vous allée aux urgences ou avez-vous passé une nuit à l'hôpital suite à un de ces épisodes ?  
 Non  1 fois  2 fois  3 fois  4 fois et plus
5. Avez-vous pris des corticoïdes oraux (Solupred, Cortancyl, Celestene, Prednisone, Medrol,...) **pendant au moins 3 jours** suite à ces épisodes ?  
 Non  1 fois  2 fois  3 fois  4 fois et plus
6. Votre traitement a-t-il été modifié suite à ces épisodes (changement de médicaments, augmentation du traitement) ?  
 Non  Oui → 7. Si oui, précisez : .....

## DANS LES 3 DERNIERS MOIS

1. Combien de crises avez-vous eu dans les **3 derniers mois** ?   crise(s)
2. Combien de fois vous êtes-vous réveillée à cause de votre asthme dans les **3 derniers mois** ?  
 toutes les nuits ou presque toutes les nuits  plus d'une fois par semaine, mais pas la plupart des nuits  au moins 2 fois par mois, mais moins d'une fois par semaine  moins de 2 fois par mois  pas du tout
3. A quelle fréquence avez-vous eu des difficultés à respirer à cause de votre asthme dans les **3 derniers mois** ?  
 tout le temps  environ une fois par jour  au moins une fois par semaine, mais moins d'une fois par jour  moins d'une fois par semaine  pas du tout

## DANS LE DERNIER MOIS

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

1. Au cours des **4 dernières semaines**, votre **asthme** vous a-t-il gênée dans vos activités, au travail ou chez vous ?  
 tout le temps  la plupart du temps  quelquefois  rarement  jamais
2. Au cours des **4 dernières semaines**, avez-vous été essoufflée ?  
 plus d'une fois par jour  une fois par jour  3 à 6 fois par semaine  1 ou 2 fois par semaine  jamais
3. Au cours des **4 dernières semaines**, les symptômes de l'**asthme** (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillée la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?  
 4 nuits ou plus par semaine  2 à 3 nuits par semaine  une nuit par semaine  1 ou 2 fois en tout  jamais
4. Au cours des **4 dernières semaines**, avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple salbutamol, terbutaline) ?  
 3 fois par jour ou plus  1 ou 2 fois par jour  2 ou 3 fois par semaine  1 fois par semaine ou moins  jamais
5. Comment évalueriez-vous votre **asthme** au cours des **4 dernières semaines** ?  
 pas contrôlé du tout  très peu contrôlé  un peu contrôlé  bien contrôlé  totalement contrôlé

4



L'objectif général de la thèse était d'étudier le rôle des déterminants sociaux dans le contexte de l'asthme avec un intérêt particulier pour des aspects méthodologiques de caractérisation du contexte social de résidence.

La première partie de la thèse visait à étudier l'hypothèse d'une association entre le niveau socioéconomique (NSE) et la pollution de l'air qui est un facteur de risque important de l'asthme. Nous avons étudié spécifiquement l'association entre le NSE évalué à un niveau individuel (niveau d'études et catégorie socioprofessionnelle) et contextuel (taux de chômage du quartier de résidence) en lien avec l'exposition au dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>), un marqueur du trafic routier, dans 16 villes d'Europe occidentale (n=5692, 3 cohortes). Dans les analyses stratifiées par ville, nous avons observé que le NSE individuel n'était généralement pas associé au NO<sub>2</sub>, alors que l'indicateur contextuel était associé positivement et significativement au NO<sub>2</sub> dans la majorité des villes.

La deuxième partie de la thèse visait à mieux comprendre l'association entre le NSE et le contrôle de l'asthme, objectif majeur de la prise en charge thérapeutique. **Ce travail a d'abord porté** sur des aspects méthodologiques d'évaluation du contexte social de résidence dans la cohorte E3N (Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale). La comparaison de trois indices de désavantage (n=63888) a mis en évidence l'intérêt de l'indice FDep (*French Deprivation Index*) pour caractériser le contexte social de résidence de cette cohorte spécifique de femmes âgées avec un NSE relativement élevé comparé à celles de la population générale française. **Ce travail a ensuite porté** sur l'étude de l'association entre le NSE, individuel et contextuel, et le contrôle de l'asthme dans l'étude Asthma-E3N, une étude cas-témoin sur la santé respiratoire, nichée dans la cohorte E3N. Parmi les 2258 femmes avec un asthme actuel, celles avec un niveau d'études intermédiaire (OR (IC95%)= 1.2 (1.0;1.6)) ou bas (1.9 (1.4;2.6)) avaient significativement un moins bon contrôle de leur asthme que celles avec un niveau d'études élevé (≥ Bac+3). Les femmes qui résidaient dans les quartiers les plus désavantagés avaient plus fréquemment un asthme non contrôlé, quel que soit leur niveau d'études.

Ces résultats montrent l'importance de prendre en compte le niveau socioéconomique au niveau individuel et contextuel dans l'étude des facteurs de risque de l'asthme.

**Mots-clés : Epidémiologie, contrôle de l'asthme, niveau socioéconomique, indice de désavantage, disparités environnementales**

The general aim of the thesis was to study the role of social determinants in asthma with a particular focus on methodological aspects to characterize neighborhood social context.

The first part of the thesis aimed to investigate the hypothesis of a differential exposure to air pollution, an important risk factor for asthma. Specifically, we studied the association between socioeconomic position (SEP) assessed at individual-level (educational level and occupational status) and neighborhood-level (unemployment rate) and exposure to nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>), a marker of traffic exhaust, in 16 western European cities. In stratified analyses, including 5692 participants from three European cohorts, association between individual SEP and NO<sub>2</sub> were generally weak and inconsistent in direction. The neighborhood unemployment rate was positively and significantly associated with NO<sub>2</sub> in most of the cities.

The second part of the thesis aimed to better understand the association between socioeconomic position and asthma control, the main target of asthma management. **We first focused** on methodological aspects to characterize neighborhood social context in the E3N cohort. We compared three indices of deprivation and showed that the French Deprivation Index was the most appropriate to measure neighborhood social context in this specific cohort composed of elderly women with higher socioeconomic profile than their counterparts from the general French population. **We then investigated** the association between SEP, at individual- and area-level, and asthma control in Asthma-E3N, a case-control study on asthma nested in the E3N cohort. Including 2258 women with current asthma, the analysis showed that women with medium (OR (CI95%) = 1.2 (1.0;1.6)) and low (1.9 (1.4;2.6)) educational level had more often uncontrolled asthma than women with high educational level. Women living in deprived neighborhood had more often uncontrolled asthma independently of their educational level.

These results support the importance to take into account at both individual and area-level when studying risk factors of asthma.

**Keywords: Epidemiology, asthma, asthma control, socioeconomic position, deprivation index, environmental inequalities**

