



HAL
open science

Particularité de l'asthme de la femme : incidence, évolution avec le vieillissement (ménopause) et facteurs de risque

Bobette Matulonga Diakiese

► To cite this version:

Bobette Matulonga Diakiese. Particularité de l'asthme de la femme : incidence, évolution avec le vieillissement (ménopause) et facteurs de risque. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2017. Français. NNT : 2017SACLS255 . tel-01868021

HAL Id: tel-01868021

<https://theses.hal.science/tel-01868021>

Submitted on 5 Sep 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.

Année 2017

NNT : 2017SACLS255

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

EDSP Santé publique
Ecole Doctorale n° 570

SPECIALITE DE DOCTORAT : SANTE PUBLIQUE - EPIDEMIOLOGIE
PAR

Madame Bobette Matulonga Diakiese

Titre de la thèse

**Particularités de l'asthme de la femme : incidence, évolution avec le
vieillessement (ménopause) et facteurs de risque**

Travail dirigé par le professeur Gabriel Thabut et Mme Bénédicte Leynaert

Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 18 septembre 2017

Composition du Jury :

Monsieur Roche Nicolas	Professeur à l'Université Paris Descartes	Rapporteur
Madame Baldi Isabelle	Professeur à l'Université Bordeaux II	Rapporteur
Madame Meyer Laurence	Professeur à l'Université Paris Sud	Présidente
Monsieur Thabut Gabriel	Professeur à l'Université Paris 7	Directeur de thèse

Résumé

Titre de la thèse : Particularités de l'asthme de la femme : incidence, évolution avec le vieillissement (ménopause) et facteurs de risque

Introduction : Les raisons de l'excès de risque d'asthme chez la femme ne sont pas établies.

Matériel et méthodes : Les différences de genre dans l'incidence de l'asthme ; l'incidence de l'asthme selon le statut ménopausique ; et les associations entre l'usage domestique d'eau de Javel et l'asthme ont été étudiées respectivement auprès de 4.409 participants de la cohorte ECRHS (20-44 ans, suivis 20 ans) ; 67.872 femmes de la cohorte E3N (41-68 ans, suivies 12 ans) et 607 femmes de l'étude EGEA (âge moyen 44 ans).

Résultats : Dans ECRHS, les femmes étaient plus à risque que les hommes de développer de l'asthme non-allergique (Odds-Ratio (OR) 4,0 [IC95% 2,5-6,5]), même après 50 ans. Cette différence était moins marquée pour l'asthme allergique. On n'observait pas de différence dans la progression de l'asthme. Dans E3N, chez les femmes de corpulence normale, on n'observait pas de différence dans l'incidence de l'asthme entre les femmes pré-ménopausées et post-ménopausées de même âge (Hazard Ratio 1,1 [0,8-1,3]). Cependant, chez les femmes en surpoids/obèses, l'incidence de l'asthme augmentait en post-ménopause naturelle et après une ovariectomie bilatérale.

Chez les femmes de EGEA, 37% utilisaient hebdomadairement l'eau de Javel pour le ménage, et l'usage fréquent de Javel était associé au risque d'asthme non-allergique (OR 1,7 [1,0-3,0]), neutrophilique.

Conclusion : L'excès de risque d'asthme chez la femme persiste au-delà de la période reproductive et ne semble pas être modifié par la chute des hormones sexuelles féminines à la ménopause. D'autres facteurs, dont l'interaction entre les facteurs métaboliques et hormonaux, et les expositions genre-dépendantes pourraient être impliqués.

Mots clés : Asthme, épidémiologie, ménopause, irritants domestiques, Javel, genre, hormones sexuelles.

Abstract

Thesis title: Asthma in women: incidence, evolution with aging (menopause) and risk factors

Introduction: The reasons why women are at increased risk of asthma are still unclear.

Methods: The gender differences in the incidence of asthma; change in asthma incidence with menopause; and associations between domestic use of bleach for cleaning and asthma were studied respectively in 4.409 ECRHS-cohort participants (aged 20-44 years, followed 20 years); 67.872 E3N-cohort women (41-68 years, followed 12 years) and 607 EGEA-study women (mean age 44 years).

Results: In ECRHS, women were at increased risk of new-onset non-allergic asthma, as compared to men (Odds-Ratio (OR) 4,0 [IC95% 2,5-6,5]), even after age of 50 years. The gender difference was less marked for allergic asthma. No gender difference in asthma progression was observed.

In E3N, in women with normal body-mass index, no difference was found in the incidence of asthma between pre-menopausal women and post-menopausal women of the same age (Hazard Ratio 1,1 [0,8-1,3]). However, in obese women, naturally post-menopausal women and women with bilateral ovariectomy were at increased risk of asthma.

In EGEA women, 37% of women reported using bleach weekly for home cleaning. Frequent use of bleach was associated with an increased risk of non-allergic asthma in women (OR 1,7 [1,0-3,0]), and with neutrophilic asthma.

Conclusion: The risk of asthma remains higher in women beyond the reproductive period, and this increased risk does not appear to be modified by the fall in female sex hormones occurring at menopause. Other factors might be involved, including a complex interaction between hormonal and metabolic factors, and female-gender-specific exposures.

Keywords: Asthma, epidemiology, menopause, domestic irritants, gender differences, sex hormones

Cette thèse a été réalisée à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) au sein de l'unité 1152 (Physiopathologie et épidémiologie des maladies respiratoires) à Paris sous la direction du Professeur Gabriel Thabut et de Bénédicte Leynaert.

*Celui qui sait qu'il ne sait pas aura la chance de savoir.
Celui qui ne sait pas qu'il sait devra être encouragé.
Celui qui ne sait pas qu'il ne sait pas est un danger pour la science.
Celui qui sait qu'il sait devra le faire savoir.*

Proverbe africain.

Remerciements

Je remercie mon Dieu pour sa grâce. Je tiens à remercier mon directeur de thèse, le professeur Gabriel Thabut qui malgré ses multiples occupations, a accepté de superviser ce travail de thèse ; je le remercie pour ses précieux conseils. J'adresse mes sincères remerciements à Bénédicte Leynaert qui a encadré ce travail et m'a fait confiance. Je tiens à la remercier vivement pour ses qualités scientifiques et humaines, pour son travail méthodique toujours assorti d'encouragement et du sens d'écoute. Je tiens particulièrement à lui exprimer toute ma reconnaissance pour cette chance qu'elle m'a donnée et la patience dont elle a fait preuve. Elle m'a appris de nombreux aspects de la démarche scientifique. Elle m'a guidée efficacement tout en restant aussi chaleureuse. J'ai trouvé en elle un mentor scientifique mais aussi une véritable amie.

Mes remerciements s'adressent également à tous les membres de mon équipe. Je remercie particulièrement Dominique Courbon qui m'a appris de nombreux aspects du logiciel SAS et m'a aidée dans le management des données. Je la remercie également pour son amitié. Je compte remercier également David Soussan pour ses conseils, sa disponibilité, son travail technique et sa sympathie. Merci à Bibi Ramoly, pour son travail dans la recherche bibliographique.

Je remercie également les membres de l'équipe VIMA (ex équipe 4 du CESP), notamment Rachel Nadif. J'adresse particulièrement mes remerciements à Nicole Le Moual qui a guidé mes premiers pas en épidémiologie et également pour son implication dans une partie des recherches de ce travail. Merci à Raphaëlle Varraso pour son soutien dans ce travail doctoral et son investissement dans la mise en place de la méthodologie de recherche, notamment sur les données E3N. Merci pour sa sympathie et ses critiques toujours constructives.

Mes remerciements vont également à la directrice de mon unité de recherche Inserm, Marina Pretolani et à tous mes collègues de l'unité notamment à Corentine Chrysostome, Bérengère Villeret, Séverine Letuve, Brahim Aitilalne et à tous mes co-doctorants, qui sont partis ou qui sont encore dans l'unité, notamment Awen, Fabien, Alexandra, Garthiga et Saade.

Je remercie vivement le professeur Isabelle Baldi et le professeur Nicolas Roche d'avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse, ainsi que le professeur Laurence Meyer d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Je remercie également tous mes amis de France et d'ailleurs pour leurs encouragements notamment Lydie, Mamie, Lisette, Nadine, Marie-Michèle, Jean-François, Samuel, Jeanne, zen, Catherine, Astrid, Alex, Soumaya et tous les autres que je n'ai pas cités.

Je remercie vivement ma famille pour le sacrifice consenti afin de me permettre de réaliser mon rêve d'obtenir un doctorat de science. Merci à mon mari Pépin Ilonga, qui est sincèrement un mari en or, il a fait de ce projet un véritable projet de famille et m'a accompagnée et encouragée dans ce travail dans

des moments parfois très difficiles, nous y sommes et franchement merci. J'ai une pensée affectueuse pour mes enfants Ryanna Ilonga, Rhesya Ilonga et Ravys Ilonga pour leurs encouragements. Leur amour, leur soutien sont les piliers qui m'aident à tenir même quand c'est dur. Merci à ma mère qui a accepté de s'occuper de mes enfants à chaque fois qu'elle a pu, afin de me permettre de réaliser ce travail de thèse. Je remercie mes sœurs les Matulonga-Five « Belfie, Mireille, Celino, Ange et Marie-Claire » pour leurs encouragements, elles ont toujours cru en moi, ce qui me donne la force de ne jamais abandonner. Une dernière pensée est pour mon père qui m'a encouragée dans ce projet mais qui malheureusement n'a pas pu en voir l'aboutissement, il aurait été tellement fier de moi. Je lui dédie ce diplôme de doctorat.

Publications et Communications

Publications scientifiques en premier auteur

B Matulonga, M Rava, V Siroux, A Bernard, O Dumas, I Pin, JP Zock, R Nadif, B Leynaert and N Le Moual: Women using bleach for home cleaning are at increased risk of asthma: Respir Med. 2016 Aug; 117:264-71.

B Matulonga, D Courbon, A Fournier, A Bedard, S Mesrine, M Sanchez, C Taillé, G Severi, G Thabut, R Varraso and B Leynaert: Asthma incidence increases after natural and surgical menopause in overweight women only.

En attente de décision dans l'European Journal of Epidemiology.

B Matulonga, K Triebner, D Courbon, S Accordini, J Heinrich, C Janson, D Jarvis, E Lindberg, I Pin, N P-Hensch, V Siroux, C Raheison, E Zemp, S Dharmage, F Gomez Real and B Leynaert: Gender differences in incidence and evolution of allergic and non-allergic asthma over 20 years of follow-up

En préparation.

Publication en co-auteur

Kai Triebner, Bobette Matulonga, Ane Johannessen, Sandra Suske, Bryndis, Benediktsdottir, Pascal Demoly⁶, Shyamali C Dharmage, Karl A Franklin⁸, Judith Garcia, Aymerich, Jose Antonio Gullon Blanco, Joachim Heinrich, Mathias Holm, Debbie Jarvis, Rain Jogi, Eva Lindberg, Jesus Martinez Moratalla Rovira, Nerea Muniozguen Agirre, Isabelle Pin, Nicole Probst-Hensch, Luca Puggini, Chantal Raheison, Jose Luis Sanchez-Ramos, Vivi Schlunssen, Jordi Sunyer, Cecilie Svanes, Steinar Hustad¹, Benedicte Leynaert and Francisco Gomez Real : Menopause is associated with accelerated lung function decline, Am J Respir Crit Care Med. 2017 Apr 15;195(8):1058-1065.

Communications orales

B Matulonga, D Courbon, K Triebner, G Francisco, Leynaert and ECRHS gender working group: Gender differences in the incidence of allergic and non-allergic asthma: Séminaire d'épidémiologie respiratoire (PEPI), Paris, Novembre 2016.

B Matulonga, D Courbon, A Fournier, A Bédard, S Mesrine, M Sanchez, G Thabut, F Clavel, R Varraso and B Leynaert: Surgical but not natural menopause is associated with new-onset asthma: Results from the E3N cohort: The American thoracic society (ATS), San Francisco, Mai 2016.

B Matulonga, D Courbon, A Fournier, A Bédard, S Mesrine, M Sanchez, G Thabut, F Clavel, R Varraso and B Leynaert: Prospective study of menopause and adult-onset asthma: The E3N French cohort. The European Respiratory Society, Amsterdam, Septembre 2015.

B Matulonga B, D Courbon, A Fournier, A Bédard, S Mesrine, M Sanchez, G Thabut, F Clavel, R Varraso et B Leynaert : Ménopause et risque de survenue d'asthme. Journée des jeunes Chercheurs de Bichat/ma thèse en 3 minutes, Paris, Juin 2015.

B Matulonga, M Rava, V Siroux, A Bernard, O Dumas, I Pin, JP Zock, R Nadif, B Leynaert et N Le Moual : Utilisation de l'eau de Javel pour le ménage à domicile et asthme allergique et non-allergique chez la femme dans l'étude EGEA. Séminaire d'épidémiologie respiratoire (PEPI), Paris, Villejuif 2013.

Présentations affichées

B Matulonga, K Triebner, D Courbon, S Accordini, J Heinrich, C Janson, D Jarvis, E Lindberg, I Pin, N Probst-Hensch, V Siroux, C Raheison, E Zemp, S Dharmage, F Gomez Real, B Leynaert : Gender differences in allergic and non-allergic asthma over 20 years of follow-up. European Respiratory Society, Milan, September 2017.

B Matulonga, D Courbon, A Fournier, A Bédard, S Mesrine, M Sanchez, G Thabut, F Clavel, R Varraso and B Leynaert: Surgical but not Natural Menopause Is Associated with an Increased Asthma Incidence: Results from the E3N Prospective Cohort. Journées de Recherche Respiratoire, Nice, Mai 2016.

B Matulonga, M Rava, V Siroux, A Bernard, O Dumas, I Pin, JP Zock, R Nadif, B Leynaert, N Le Moual: Domestic use of bleach for cleaning and non-atopic asthma in women. The German French Lung Retreat, Munich, Mars 2014.

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION	14
I.1. GENERALITES SUR L'ASTHME : EPIDEMIOLOGIE, CLINIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIE	14
I.2. DIFFERENTS PHENOTYPES DE L'ASTHME	22
I.3. HYPOTHESES EXPLICATIVES DE L'AUGMENTATION DE L'INCIDENCE DE L'ASTHME	28
I.4. ASTHME ET OBESITE	30
I.5. ASTHME ET VIEILLISSEMENT	32
II. ASTHME DE LA FEMME	34
II.1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES SUR L'INCIDENCE DE L'ASTHME SELON L'AGE ET LE GENRE	35
II.2. PROGRESSION DE LA MALADIE ASTHMATIQUE EN FONCTION DU GENRE	37
II.3. DETERMINANTS BIOLOGIQUES DE LA DIFFERENCE DE GENRE DANS L'ASTHME	38
II.4. ASTHME ET EVENEMENTS DE LA VIE GENITALE DE LA FEMME AVANT LA MENOPAUSE	44
II.5. ASTHME ET MENOPAUSE	46
II.6. DETERMINANTS SOCIO-CULTURELS ET ENVIRONNEMENTAUX DE LA DIFFERENCE HOMME/FEMME DANS L'ASTHME	49
II.7. CAS PARTICULIER DE L'EXPOSITION DOMESTIQUE A L'EAU DE JAVEL	51
III. HYPOTHESES DE TRAVAIL ET OBJECTIFS	53
IV. MATERIEL ET METHODES : CHOIX DES COHORTES	55
V. DIFFERENCES HOMMES/FEMMES DANS L'INCIDENCE ET LA PROGRESSION DE L'ASTHME DANS LA COHORTE ECRHS	56
V.1. DESIGN DE LA COHORTE ECRHS	56
V.2. VARIABLES D'INTERETS ET POPULATION D'ETUDE	59
V.3. ANALYSES STATISTIQUES	65
V.4. RESULTATS	70
V.5. DISCUSSION	85
VI. ASSOCIATION ENTRE LA MENOPAUSE ET L'INCIDENCE DE L'ASTHME DANS LA COHORTE E3N	92
VI.1. DESIGN DE LA COHORTE E3N	92
VI.2. VARIABLES D'INTERETS ET POPULATION D'ETUDE	94
VI.3. ANALYSES STATISTIQUES	101
VI.4. RESULTATS	109
VI.5. DISCUSSION	122
VII. ASSOCIATION ENTRE L'USAGE DOMESTIQUE D'EAU DE JAVEL ET L'ASTHME DE LA FEMME DANS L'ETUDE EGEA	128
VII.1. DESIGN DE L'ETUDE EGEA	128
VII.2. VARIABLES D'INTERETS ET POPULATION D'ETUDE	129
VII.3. ANALYSES STATISTIQUES	136
VII.4. RESULTATS	139
VII.5. DISCUSSION	151
VIII. DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES	157
IX. REFERENCES	161
X. ANNEXES	185

Liste des abréviations

ACOS : Syndrome de chevauchement entre l'asthme et la BPCO (Asthma-COPD Overlap Syndrome)

All : Asthme induit par des irritants

BAAC : Bêta-agoniste à action courte

BAAP : Bêta-agoniste à action prolongée

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

CC16 : 16-kDa club cell secretory protein : Protéines des cellules de Clara

CSI : Corticostéroïdes inhalés

CVF : Capacité vitale forcée

DEP : Débit expiratoire de pointe

DHEA : Déhydroépiandrostérone

E3N : Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale

ECRHS: European community Respiratory Health Survey

EFR : Exploration de la Fonction Respiratoire

EGEA : Etude Epidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie

FSH: Hormone Folliculo Stimulante

GINA: Global Initiative for Asthma

HRB : Hyperréactivité bronchique

IgE : Immunoglobulines E

IL : Interleukine

IMC : Indice de masse corporelle

LH: Hormone lutéinisante

OMS : Organisation Mondiale de la santé

VEMS : Volume Expiratoire Maximal à la première Seconde

RADS: Reactive Airways Dysfunction Syndrome

SPT: Skin Prick Test (test cutané allergique)

TNF: Tumor Necrosis Factor

TGF: Transforming Growth Factor

TH1, Th2: Lymphocytes T Helper (1 ou 2)

THM : Traitement Hormonal de la Ménopause

Liste des tableaux et figures

TABLEAUX

Tableau 1 Contrôle clinique de l'asthme selon les critères GINA 2017	25
Tableau 2 Caractéristiques susceptibles de modifier l'effet des œstrogènes	43
Tableau 3 Caractéristiques des non-asthmatiques à ECRHS-I : comparaison des sujets inclus et non-inclus dans l'analyse longitudinale et comparaison des hommes et des femmes inclus.....	72
Tableau 4 Incidence de l'asthme allergique/non-allergique, chez les hommes et femmes.....	73
Tableau 5 Incidence* de l'asthme allergique et non-allergique en fonction de l'âge de la survenue de la maladie, chez les hommes et les femmes	75
Tableau 6 Odds-ratios pour la survenue de l'asthme allergique et non-allergique chez les femmes par rapport aux hommes	76
Tableau 7 Facteurs de risques associés à l'incidence de l'asthme allergique et non-allergique chez les hommes et les femmes dans le modèle multinomial mixte	78
Tableau 8 Caractéristiques des asthmatiques à ECRHS-I : comparaison des sujets inclus et non-inclus dans l'analyse longitudinale et comparaison des hommes et des femmes inclus	80
Tableau 9 Caractéristiques de l'asthme à l'inclusion chez les hommes et les femmes en fonction du statut allergique	81
Tableau 10 Différence hommes/femmes dans la progression de l'asthme allergique et non-allergique chez les asthmatiques actifs à l'inclusion	83
Tableau 11 Facteurs associés à la rémission de l'asthme, chez les hommes et chez les femmes.....	84
Tableau 12 Données utilisées pour définir le statut ménopausique	95
Tableau 13 Comparaison des femmes incluses et non-incluses dans l'analyse des associations entre l'asthme et le statut ménopausique, parmi les non asthmatiques à l'inclusion dans E3N.....	109
Tableau 14 Caractéristiques de la population d'étude en fonction du statut ménopausique à l'inclusion	110
Tableau 15 Hazard-ratio pour le risque d'asthme chez les post-ménopausées naturelles ou chirurgicales comparées aux pré-ménopausées	114
Tableau 16 Hazard-ratio pour le risque d'asthme chez les post-ménopausées naturelles ou chirurgicales comparées aux pré-ménopausées : analyses stratifiées par l'IMC à l'inclusion	116
Tableau 17 Associations entre la péri-ménopause et le risque de développer l'asthme : analyses stratifiées sur l'IMC d'inclusion et analyses de sensibilités.....	119
Tableau 18 Association entre le statut ménopausique défini comme une variable dépendante du temps à 5 niveaux et le risque de développer l'asthme (pour comparaison avec les résultats de la NHS†)	120
Tableau 19 Association entre les types de ménopause (chirurgicale ou naturelle) et le risque de développer l'asthme.....	121
Tableau 20 Critères de contrôle de l'asthme selon GINA 2002-2006	131
Tableau 21 Description de la population en fonction du statut asthmatique et allergique.....	140
Tableau 22 Comparaison des femmes asthmatiques allergiques et non-allergiques	141
Tableau 23 Description de la population en fonction de l'usage d'eau de Javel.....	141
Tableau 24 Associations entre l'usage de l'eau de Javel et l'asthme allergique et l'asthme non-allergique	143
Tableau 25 Association entre l'utilisation de l'eau de Javel et les caractéristiques de l'asthme	148
Tableau 26 Niveaux de CC-16 en fonction des différentes caractéristiques de la population chez les asthmatiques et les non asthmatiques	149

Tableau 27 Moyenne géométrique ajustée du niveau de CC-16 en fonction de la fréquence d'utilisation d'eau de Javel	150
---	-----

FIGURES

Figure 1 Répartition et évolution de la prévalence de l'asthme dans le monde entre 1990 et 2008	15
Figure 2 Principaux éléments qui sous-tendent le développement de l'asthme allergique.....	17
Figure 3 Représentation schématique des principaux mécanismes de remodelage bronchique dans l'asthme ainsi que les principales cellules inflammatoires impliquées.....	19
Figure 4 Caractéristiques cliniques, biologiques ou physiopathologiques déterminant les phénotypes d'asthme.....	24
Figure 5 Balance de la réponse Th1 / Th2 et possible implication dans l'augmentation de la prévalence et l'incidence de l'asthme suivant l'hypothèse hygiéniste.....	29
Figure 6 Incidence de l'asthme chez les filles/garçons (femmes/hommes) en fonction de l'âge dans l'étude PAARC.....	35
Figure 7 Incidence de l'asthme allergique et non-allergique chez les hommes et les femmes en fonction de l'âge de début de la maladie dans ECRHS-I et II.....	36
Figure 8 Probabilité cumulée de développer l'asthme en fonction de l'âge à l'inclusion, stratifiée par le sexe et la sensibilisation allergique dans SALPADIA I, II et III.....	37
Figure 9 Différentes Phases de la cohorte ECRHS.....	56
Figure 10 Flow chart de la population ECRHS pour l'analyse de la différence hommes/femmes dans l'incidence et l'évolution de l'asthme allergique et non-allergique en population générale.....	64
Figure 11 Prévalence de l'asthme dans les villes participantes à ECRHS-I en fonction du sexe	70
Figure 12 Incidence de l'asthme allergique et non-allergique en fonction de l'âge à l'inclusion des participants.....	74
Figure 13 Questions sur l'asthme dans la cohorte E3N	93
Figure 14 Flow chart de la population E3N pour l'étude des associations entre l'asthme et le statut ménopausique.....	100
Figure 15 Considération du statut ménopausique dans le modèle de COX	106
Figure 16 Incidence de l'asthme en fonction du statut ménopausique stratifiée sur la cohorte de naissance	112
Figure 17 Incidence de l'asthme en fonction du statut ménopausique stratifiée sur le statut allergique	113
Figure 18 Taux d'incidence et intervalle de confiance à 95% en fonction du statut ménopausique : stratifié par l'IMC à l'inclusion	115
Figure 19 Hazard-ratios et IC95% pour le risque d'asthme chez les post-ménopausées naturelles et péri-ménopausées comparées aux pré-ménopausées.....	118
Figure 20 Critères de sévérité de l'asthme selon GINA 2002-2006	132
Figure 21 Flow chart, de la population EGEA pour l'étude des associations entre l'utilisation domestique de l'eau de javel et l'asthme allergique et non-allergique.....	135
Figure 22 Prévalence de l'HRB+ et de symptômes respiratoires en association avec l'utilisation d'eau de Javel chez les femmes non-allergiques	144
Figure 23 Odds-ratios ajustés (IC95%) pour les associations entre l'utilisation d'eau de Javel, le score de symptômes, la toux et l'expectoration chronique chez les femmes non-allergiques.....	145

Figure 24 Prévalence de l'HRB+ et des symptômes respiratoires en association avec l'utilisation d'eau de Javel chez les femmes allergiques	146
Figure 25 Odds-ratios ajustés (IC95%) pour les associations entre l'utilisation d'eau de Javel, le score de symptômes, la toux et l'expectoration chronique chez les femmes allergiques	147
Figure 26 Mécanismes physiopathologiques évoqués dans les lésions des voies respiratoires liées à l'inhalation de chlore.....	155

I.INTRODUCTION

Dans ce travail de thèse, nous nous intéressons aux particularités de l'asthme de la femme. Après un bref rappel des données épidémiologiques et cliniques sur l'asthme, nous abordons dans ce premier chapitre plusieurs notions (phénotypes de l'asthme, le rôle de l'obésité et du vieillissement dans l'asthme) qui seront pertinentes pour mieux comprendre la problématique de l'asthme de la femme, qui sera présentée dans le chapitre II.

I.1. Généralités sur l'asthme : épidémiologie, clinique et physiopathologie

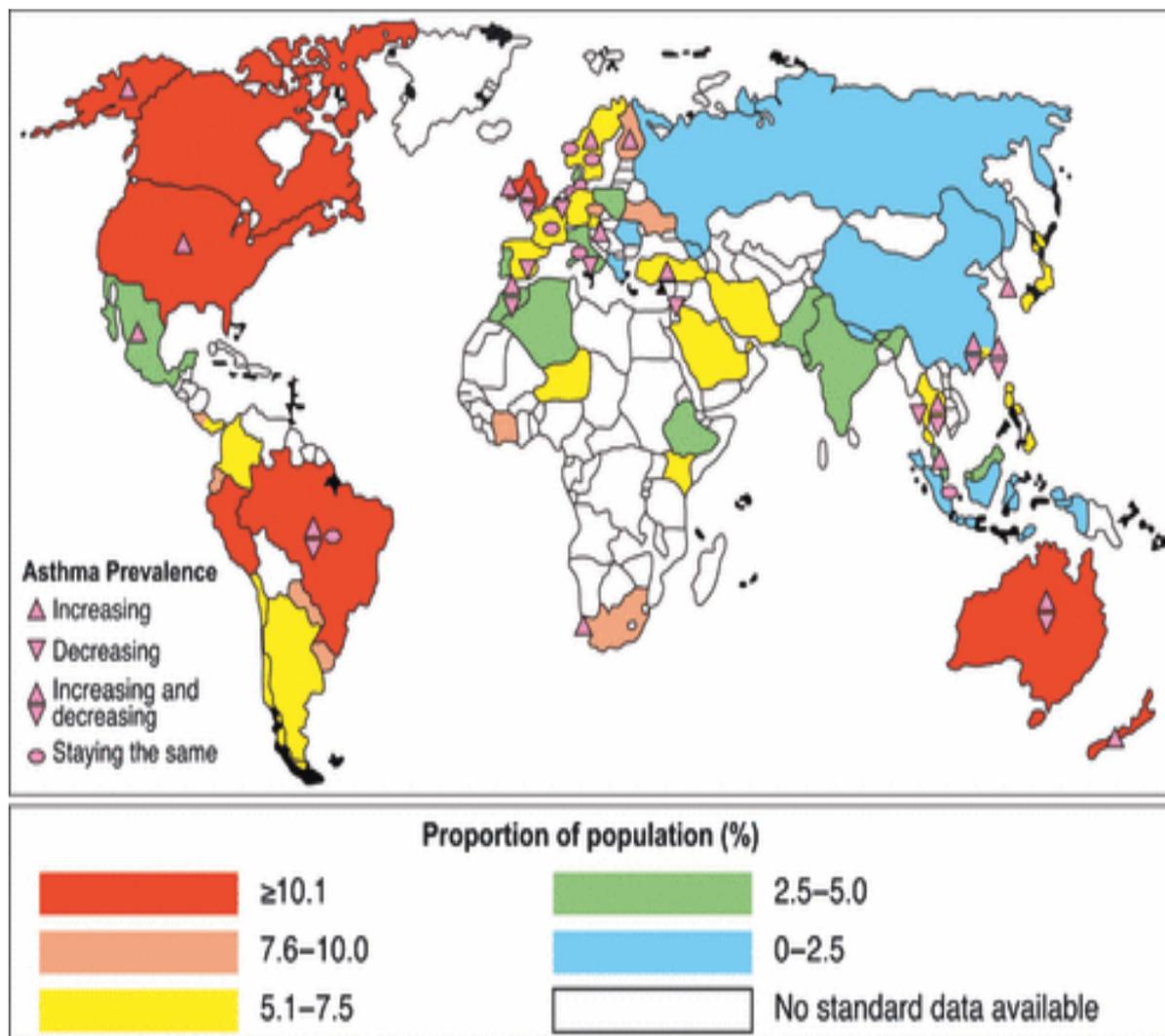
I.1.1 Poids de l'asthme dans le monde

L'asthme est l'une des maladies chroniques les plus répandues dans le monde [1]. Le mot asthme vient du terme grec signifiant souffler, respirer. En 1958, lors du "CIBA Foundation Guest Symposium", un groupe d'investigateurs britanniques, réunis pour définir une terminologie commune, a défini l'asthme comme « la condition des sujets ayant un rétrécissement généralisé des voies respiratoires bronchiques, qui peut varier en gravité sur de courtes périodes de temps, soit spontanément ou sous l'effet d'un traitement, et qui n'est pas due à une maladie cardiovasculaire » [2]. Plus tard, il a été admis que cette définition était une description d'un état, et qu'il fallait des règles non-équivoques pour définir l'asthme [3, 4]. En 1995, la "global initiative for asthma" (GINA), a défini l'asthme comme une maladie hétérogène caractérisée par une inflammation chronique des voies respiratoires, associée à une hyperréactivité bronchique et des épisodes récurrents de sifflements, de dyspnée, d'oppression thoracique ou de toux [5].

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'asthme est la maladie non transmissible de première importance, potentiellement grave avec une morbidité et une mortalité importante, constituant un poids pour les patients, leurs familles et la communauté [6]. L'asthme est une maladie qui affecte tous les groupes d'âges et constitue un véritable problème de santé publique. La prévalence et l'incidence n'ont cessé d'augmenter depuis les années 1970. Même si elle a atteint un plateau dans certains pays occidentaux, la prévalence de l'asthme continue à augmenter dans d'autres régions du monde, notamment dans les pays en voies de développement. On observe ainsi de fortes variations géographiques (Figure1) [7-9]. Aujourd'hui, on estime que près d'un enfant sur deux originaire de l'Europe du nord est allergique et susceptible de développer de l'asthme [10, 11]. Les données de l'OMS indiquent qu'il y a plus de 300 millions d'asthmatiques dans le monde. En France métropolitaine (en 2006), on estimait à plus de 6 millions le nombre de personnes déclarant avoir souffert d'asthme à un moment quelconque de leur vie (« asthme vie entière ») et, parmi elles, 4 millions continuaient à en souffrir (« asthme actuel »), soit respectivement 10,2% et 6,7% de la population [12]. L'augmentation de la prévalence de l'asthme ces dernières décennies atteint un niveau épidémique, affectant le plus souvent

des populations jeunes, et a un impact socio-économique important [13] qui se traduit par un coût direct lié aux dépenses de santé pour l’asthme, et un coût indirect lié au nombre d’heures de travail perdues, à l’absentéisme à l’école et à une mortalité précoce due à l’asthme. Chez l’adulte l’asthme est l’une des causes les plus fréquentes d’absentéisme au travail [13]. Le nombre d’années de vie corrigé de l’incapacité (“DALYs” pour disability-adjusted life years) due à l’asthme dans le monde est semblable à celui du diabète, de la cirrhose du foie ou encore de la schizophrénie [14]. Enfin, dans ses formes les plus sévères, l’asthme peut menacer le pronostic vital des patients particulièrement chez les personnes âgées [15].

Figure 1 Répartition et évolution de la prévalence de l’asthme dans le monde entre 1990 et 2008



Cette figure est tirée de “Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies, Anandan, Allergy 2010 [8, 16].

I.1.2 Manifestation clinique de l’asthme

Le diagnostic de l’asthme est principalement clinique. A l’anamnèse, le patient se présente avec des antécédents de troubles respiratoires de type sifflements expiratoires, dyspnée, oppression thoracique

et toux, qui peuvent varier dans le temps et en intensité. Les épisodes de crises sont souvent réversibles, spontanément ou sous l'effet d'un traitement. Les difficultés à respirer surviennent plus souvent la nuit ou tôt le matin et sont souvent déclenchées et/ou aggravées par les infections virales, l'exercice physique, l'air froid, ou l'exposition aux allergènes, à des produits chimiques ou par certains aliments [15]. L'examen physique des asthmatiques est souvent normal, mais l'observation la plus fréquente est le sifflement expiratoire à l'auscultation, surtout en expiration forcée. Les deux caractéristiques principales de l'asthme sont donc les antécédents de troubles respiratoires et une limitation du flux expiratoire réversible. L'annexe 1 décrit le diagramme diagnostique de l'asthme en pratique clinique [15].

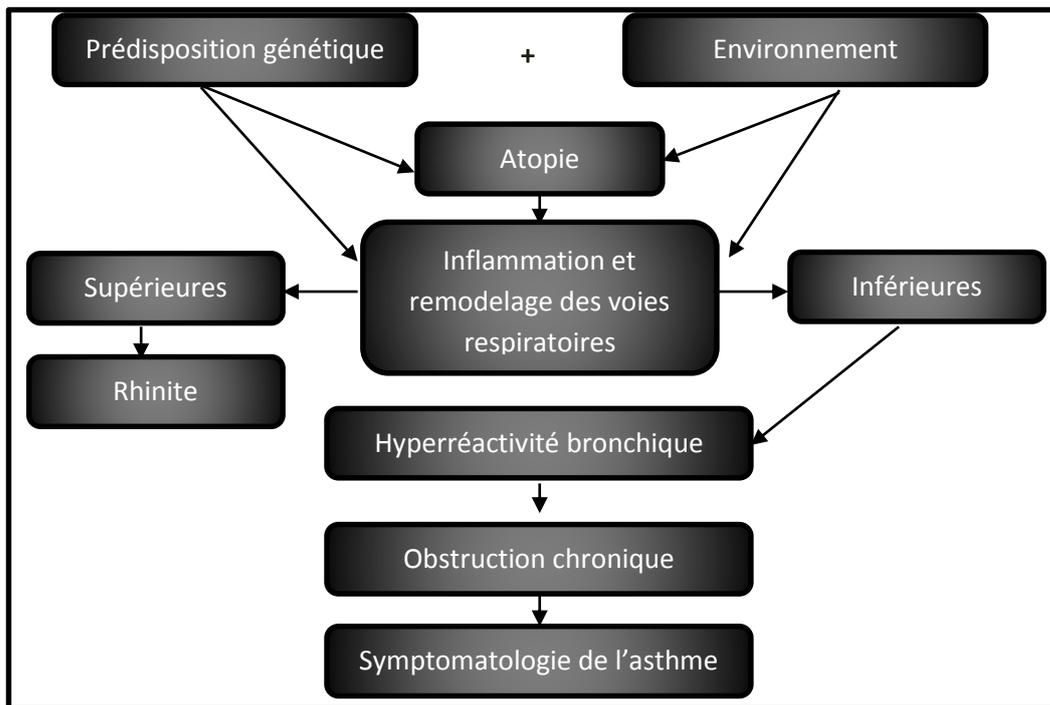
Afin de mieux gérer la maladie asthmatique et de réduire la morbidité, des recommandations internationales ont été initiées en 1995 par différentes organisations internationales notamment "the National Heart, Lung and Blood Institute", "the National Institute of Health, USA", l'OMS et le "Global Initiative for Asthma (GINA)". Ces recommandations, mises à jour en 2017, classent l'asthme selon différents stades de « sévérité », selon le niveau de « contrôle » et en fonction de certaines caractéristiques cliniques mais aussi biologiques, démographiques ou encore physiopathologiques [15]. Ces caractéristiques permettent de définir ce que l'on appelle les « Phénotypes d'asthme » qui sont développés dans le paragraphe I.2.

I.1.3. Physiopathologie

La physiopathologie de l'asthme est complexe ; le modèle de l'asthme allergique a été largement décrit et a permis de mieux caractériser la nature de la réponse inflammatoire et des lésions de la maladie asthmatique (Figure 2). Dans ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés aux phénotypes d'asthme allergique et asthme non-allergique dont l'asthme induit par les irritants. Aussi, un bref rappel de la physiopathologie de ces phénotypes est repris dans ce paragraphe.

L'asthme apparaît généralement à la suite de certaines expositions environnementales chez des personnes génétiquement prédisposées à développer la maladie, particulièrement chez les sujets allergiques aux aéro-allergènes communs, dont l'exposition induit une cascade de réactions inflammatoires responsables de l'hyperréactivité bronchique et de la symptomatologie de l'asthme (Figure 2).

Figure 2 Principaux éléments qui sous-tendent le développement de l'asthme allergique



Cette figure est tirée de "physiopathologie respiratoire appliquée, Louis-Philippe Boulet [17]"

L'inflammation bronchique dans l'asthme allergique : implique principalement les lymphocytes de type Th2. L'asthme et l'hyperréactivité bronchique sont associés à un phénomène inflammatoire dans lequel les mastocytes, les éosinophiles, les macrophages, les lymphocytes (surtout les CD4+) et parfois les neutrophiles jouent un rôle important [17-20]. Ces cellules sont présentes en plus grand nombre dans les bronches des asthmatiques et libèrent diverses substances pro-inflammatoires. Les mastocytes sont impliqués dans le processus de sensibilisation aux allergènes lors de la réaction allergique de type immédiat ; elles peuvent produire et libérer des médiateurs inflammatoires tels que l'histamine, des protéinases, des leucotriènes, les Interleukines (IL-3, IL-4, IL-5) et le tumor necrosis factors (TNF). Quant aux éosinophiles, elles sont considérées comme "cellules clés" dans l'asthme allergique et leurs effets pro-inflammatoires résultent de la libération de cytokines telles que l'IL-3, IL-4, IL-5 et l'IL-13, les diverses protéines basiques, les chimiokines et les facteurs de croissance [21]. Les éosinophiles peuvent aussi activer d'autres cellules telles que les monocytes, les fibroblastes et les lymphocytes B [17]. Les effets pro-inflammatoires des neutrophiles résultent de la production des diverses protéinases, des agents oxydants et de nombreux autres médiateurs tels que le TNF, l'IL-1 α et l'IL-6. Les macrophages, jouent à leur tour un rôle dans la phagocytose des particules inhalées et l'élimination des agents infectieux, ils sont sources de médiateurs pro- et anti-inflammatoires. Quant aux lymphocytes, ils jouent également un rôle important dans l'asthme. Dans l'asthme allergique, il y a une prédominance de lymphocytes de type Th2 qui produisent des cytokines telles que l'IL-3, IL-4, IL-5 et le GM-CSF (granulocyte and macrophage colony-stimulating factor). L'IL-4 stimule la production des IgE par les lymphocytes B alors que l'IL-3 et le GM-CSF

perpétuent l'inflammation éosinophilique. Plus la maladie persiste ou devient sévère, plus les lymphocytes de type Th1 et les CD8+ semblent devenir plus prévalents avec la production des autres types de médiateurs tels que le TNF- α et l'IFN- γ [17, 22]. L'asthme est probablement le résultat de la persistance de ce processus inflammatoire et de ses conséquences sur les divers éléments de la structure des bronches appelé "*remodelage bronchique*" [23].

Le remodelage bronchique (Figure 3) : décrit un ensemble de changements structuraux des bronches qui peut être défini comme un changement du contenu, de la nature et de la quantité d'éléments structuraux, secondaire à un processus anormal de réparation, suite à une atteinte inflammatoire ou mécanique des voies aériennes ou à d'autres mécanismes. Les changements les plus rencontrés sont les anomalies de l'épithélium bronchique, le développement d'une fibrose sous-épithéliale, l'augmentation de la couche musculaire lisse des bronches, l'hyperplasie glandulaire, l'angiogenèse, le changement de la matrice extracellulaire et les altérations du cartilage bronchique. De nombreuses observations suggèrent que l'inflammation est l'un des principaux mécanismes de développement du remodelage bronchique [24] et ce remodelage joue à son tour un rôle dans la persistance de l'asthme et de l'HRB [17]. Toutefois, de nombreuses questions demeurent encore quant au remodelage bronchique, notamment "Quels sont les individus à risque ? ", "Quand commence ce processus ? ", et "Quels facteurs régulent la transition de l'inflammation aiguë vers l'inflammation chronique ? " [21]. De plus certains types d'asthme ne sont pas liés à l'inflammation allergique.

Figure 3 Représentation schématique des principaux mécanismes de remodelage bronchique dans l'asthme ainsi que les principales cellules inflammatoires impliquées

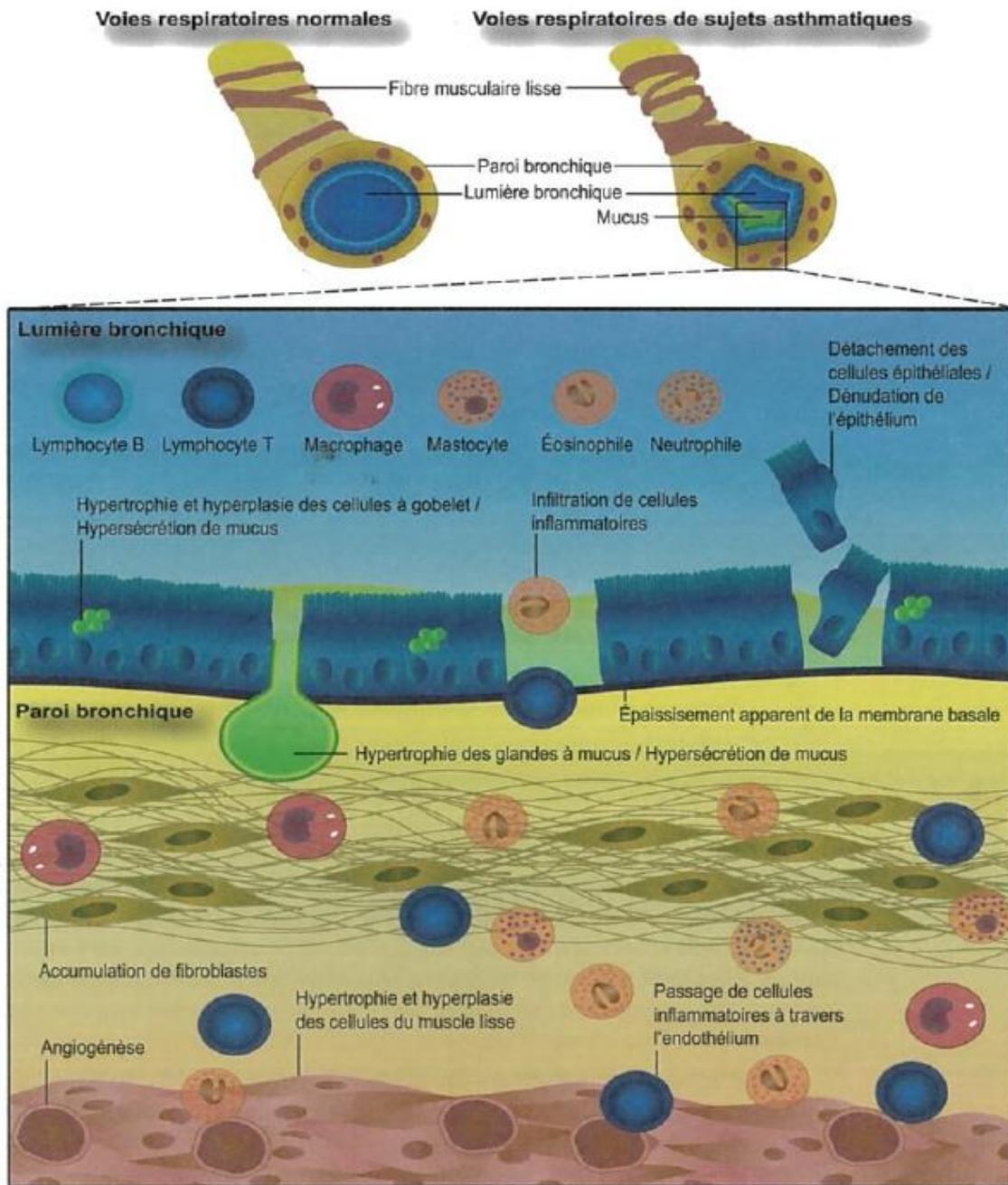


Figure tirée de Louis-Philippe Boulet : *physiopathologie respiratoire appliquée*, 2014 [17] : De façon schématique, chez un individu sensibilisé, l'inhalation de l'allergène entraîne une interaction avec les mastocytes dans la lumière bronchique avec libération de médiateurs chimiques et une augmentation de la perméabilité bronchique facilitant la pénétration des allergènes qui réagissent avec les mastocytes situées dans la paroi bronchique. L'activation des mastocytes induit également la production des cytokines impliquées dans le recrutement et l'activation des diverses autres cellules inflammatoires. La libération de médiateurs chimiques telles que l'histamine, les leucotriènes (par les cellules inflammatoires) induisent la contraction du muscle lisse bronchique, de l'œdème de la muqueuse et une augmentation de la sécrétion bronchique. Il s'ensuit un processus de réparation tissulaire parfois anormale. Ces différents phénomènes causent l'obstruction bronchique et la symptomatologie asthmatique.

Physiopathologie de l'asthme non-allergique : Quoique l'inflammation liée au processus allergique soit souvent décrite dans l'asthme, l'asthme peut se développer en absence d'allergie sous-jacente. Il existe encore des doutes sur les mécanismes de développement de l'asthme non-allergique. Il peut s'agir d'un dérèglement du système immunitaire d'étiologie encore inconnue. Certaines études suggèrent que cette activation serait d'origine virale ou l'effet de mécanismes locaux associés à la présence d'IgE dans les tissus [17]. Ce type d'asthme peut être d'origine professionnelle ou associé à l'exposition à certaines substances chimiques. Les expositions à des irritants environnementaux sont souvent incriminées dans l'asthme non-allergique [25].

Physiopathologie de l'asthme induit par des irritants (All) : Le mécanisme physiopathologique de l'All reste largement spéculatif. L'inhalation des produits irritants provoquerait une réponse inflammatoire avec des lésions de cellules épithéliales et d'autres cellules résidentes pulmonaires, dont les cellules de Clara. L'inhalation de composés irritants pourrait également entraîner une réaction pro-inflammatoire, une inflammation neurogénique (due à une exposition des terminaisons nerveuses), une augmentation de la perméabilité bronchique et un remodelage de l'épithélium des voies respiratoires (Annexe 2) [25, 26]. Les irritants chimiques pourraient également activer directement les nerfs sensoriels soit par stimulation de cellules chimio-sensorielles solitaires, soit par stimulation directe des chémorécepteurs [27]. Les IgE ne seraient pas impliquées dans le processus inflammatoire de l'All et le rôle des IgG a été évoqué mais reste incertain. D'autres études suggèrent que certains agents chimiques pourraient agir comme adjuvants à des antigènes [17]. Dans le cadre de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés aux changements de niveaux sériques de la protéine sécrétoire de Clara (CC-16) lors de l'exposition à des irritants. En effet, le dommage alvéolaire diffus (DAD) est l'altération pathologique à la base du syndrome de dysfonctionnement réactif des voies aériennes (RADS, pour *Reactive Airways Dysfunction Syndrome*) qui est la forme mieux connue des All. Le DAD est caractérisé par une perte de l'intégrité de la barrière alvéolo-capillaire accompagnée d'un œdème de perméabilité avec fuite de pneumoprotéines dont la CC-16 qui se retrouve dans la circulation systémique. Aussi la CC-16 est proposée comme marqueur non invasif des lésions alvéolaires, notamment dans l'All [28-31].

I.1.4. Evaluation paraclinique : fonction respiratoire, hyperréactivité bronchique et atopie

L'asthme est une maladie multifactorielle dont le diagnostic est essentiellement clinique. Les examens paracliniques permettent d'exclure d'autres pathologies chroniques des voies respiratoires et aussi de définir certains phénotypes particuliers de l'asthme (paragraphe I.2) [15, 32].

L'exploration de la fonction respiratoire (EFR)

L'EFR est l'un des examens le plus pratiqué dans le processus diagnostique de l'asthme (annexe 1). Elle permet de mettre en évidence la limitation du flux respiratoire et d'évaluer le degré d'obstruction bronchique [15]. Une fois le diagnostic d'asthme établi, la mesure de la fonction respiratoire est également utile comme indicateur du futur risque d'exacerbations (pris en compte pour évaluer le « contrôle » de l'asthme). L'EFR comprend généralement une spirométrie, qui consiste en une série d'examens non invasifs et réalisés dans des conditions précises, permettant de mesurer les débits ventilatoires (notamment le débit expiratoire de pointe (DEP)) et les volumes d'air mobilisés lors des mouvements respiratoires. La spirométrie forcée permet de mesurer **la capacité vitale forcée (CVF)**, qui correspond au volume expiré avec force, de la position d'inspiration complète à celle d'expiration complète, et **le volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS)** qui est le volume expiré durant la première seconde d'une expiration rapide, au début de la manœuvre de CVF. Le rapport du VEMS sur la CVF est utilisé comme index de l'obstruction bronchique. Le DEP est le débit instantané maximal réalisé au cours d'une expiration forcée à partir de la position d'inspiration complète, il reflète le calibre des voies aériennes et la force des muscles expiratoires.

La fonction respiratoire des asthmatiques varie de façon plus marquée (en amplitude et dans le temps) comparée à celle des sujets sains. Chez un même patient asthmatique, la fonction respiratoire peut varier de "complètement normale" à "sévèrement obstruée" [15, 33]. Du fait de cette variabilité, il se peut qu'on n'observe pas de limitation du flux expiratoire lors de l'évaluation initiale d'un patient. Aussi, il est indiqué de réaliser un test de provocation bronchique pour évaluer **l'hyperréactivité bronchique (HRB)**. Le test d'HRB consiste à mesurer la chute du VEMS induite par l'administration de doses progressives d'un agent broncho-constricteur (méthacholine, histamine) ou après un effort physique progressif. Si avant l'administration d'une dose limite arbitrairement fixée (et variable en fonction de l'agent utilisé), on observe une chute de plus de 20% du VEMS par rapport au VEMS prédit ou par rapport au meilleur VEMS du patient, on arrête le test et on considère qu'il est positif. Ce test est généralement suivi d'un test de réversibilité.

Les tests allergiques.

L'atopie désigne la prédisposition d'un individu à se sensibiliser aux allergènes de l'environnement par un mécanisme qui fait intervenir une production anormalement élevée d'Immunoglobulines E (IgE). Quoique l'allergie ne soit pas une caractéristique spécifique de l'asthme, la présence d'un « terrain atopique » (histoire familiale ou personnelle d'allergies, antécédents de rhume des foins, ou sensibilisation aux allergènes) augmente la probabilité qu'un patient présentant des symptômes respiratoires souffre d'asthme [34]. La sensibilisation allergique peut être identifiée par des tests cutanés ou en dosant les

immunoglobulines E (IgE) totales ou spécifiques dans le sérum. Les tests cutanés à des allergènes environnementaux courants (SPT, pour skin prick test) sont des tests simples, rapides et peu coûteux. Ces tests ont une sensibilité élevée et peuvent facilement être utilisés dans des études épidémiologiques [15].

I.1.5. Diagnostics différentiels de l'asthme

Chez l'adulte, le diagnostic différentiel de l'asthme se fait principalement avec la bronchite chronique, l'emphysème ou encore la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). En effet, ces différentes formes de maladies obstructives bronchiques ont des caractéristiques cliniques qui se chevauchent (symptômes respiratoires, HRB et obstruction bronchique). D'après une vieille hypothèse dite "*hypothèse hollandaise* (parce que formulée pour la première fois par le pneumologue Hollandais Orié NGM, en 1961)", ces pathologies seraient des expressions différentes d'une même entité : la maladie pulmonaire chronique non spécifique "CNSLD, pour chronic non-specific lung disease" [3, 35, 36]. Quoique cette hypothèse soit souvent critiquée, notamment parce que l'atopie n'est pas un facteur de risque reconnu dans la BPCO et que le rôle de l'HRB dans la genèse de la BPCO n'a pas été démontré, il y a bien des similitudes entre la BPCO et l'asthme et les deux pathologies peuvent coexister, surtout chez les sujets âgés et fumeurs, dans le syndrome de chevauchement Asthme-BPCO ("ACOS" pour Asthma-COPD Overlap Syndrom) [37]. Cependant, dans la BPCO l'obstruction bronchique, généralement progressive, est partiellement ou pas du tout réversible (20). Dans la BPCO, l'obstruction résulte à la fois d'une diminution du calibre des bronchioles du fait de modifications anatomiques (remodelage) et d'une destruction des alvéoles pulmonaires (emphysème) [73]. L'annexe 3 montre les caractéristiques différentielles cliniques, et paracliniques ainsi que les facteurs de risques de l'asthme et de la BPCO [15, 38]. Chez l'adulte, le diagnostic différentiel de l'asthme devrait aussi se faire avec la bronchite chronique, qui est définie selon la British Medical Research Council (MRC) comme une toux productive pendant au moins 3 mois dans l'année, pendant deux années consécutives [3]. Enfin, chez l'adulte, les dyspnées d'origine cardiaque, les pathologies du parenchyme pulmonaire ou les causes médicamenteuses devraient également être exclues. L'annexe 4 représente les pathologies avec lesquelles l'asthme devrait être différencié en fonction de l'âge du patient [15].

I.2. Différents phénotypes de l'asthme

L'asthme est aujourd'hui reconnu comme une maladie hétérogène, qui englobe une variété de sous-groupes de patients qui partagent des caractéristiques cliniques et inflammatoires (Figure 4).

Bien qu'en pratique clinique, il est reconnu depuis longtemps que les patients asthmatiques peuvent présenter des caractéristiques contrastées, les recherches sur l'asthme ont longtemps étudié l'asthme comme une maladie unique, aussi bien dans la recherche de ses facteurs de risque que dans la recherche de voies thérapeutiques. L'asthme était considéré comme une maladie débutant dans l'enfance, avec une

composante allergique. Aussi, les patients ont longtemps été traités suivant des protocoles similaires, avec des bronchodilatateurs et des corticoïdes, puis avec des traitements ciblant les voies moléculaires liées à l'inflammation de type Th2 et éosinophilique. Cependant certains patients ne répondaient pas aux traitements.

Au niveau épidémiologique, l'existence de différents « phénotypes » a été récemment confirmée par l'utilisation de méthodes d'analyses non supervisées (de type « clustering ») appliquées à des cohortes de patients bien caractérisés. Ces études soulignent l'importance des formes autres que l'asthme allergique débutant dans l'enfance, notamment parmi les asthmes sévères [39-44]. La complexité physiopathologique ainsi que l'hétérogénéité clinique de l'asthme ont récemment conduit à introduire la notion "d'endotypes", - une contraction de endophénotype – qui distingue des sous-classes de la maladie, définies fonctionnellement et physiopathologiquement par un mécanisme moléculaire et par la réponse à un traitement [45-48]. A terme, l'identification des différents phénotypes et de leurs facteurs de risque au niveau épidémiologique, parallèlement à l'avancée des connaissances des différentes voies moléculaires et des endotypes devraient conduire au développement d'une médecine personnalisée dans l'asthme.

Dans le cadre de cette thèse qui repose sur des données épidémiologiques, l'asthme est décrit au niveau phénotypique, et la notion d'endotype n'a pas été explicitement abordée. Le paragraphe suivant décrit brièvement les phénotypes qui sont évoqués dans ce travail de thèse.

Figure 4 Caractéristiques cliniques, biologiques ou physiopathologiques déterminant les phénotypes d'asthme

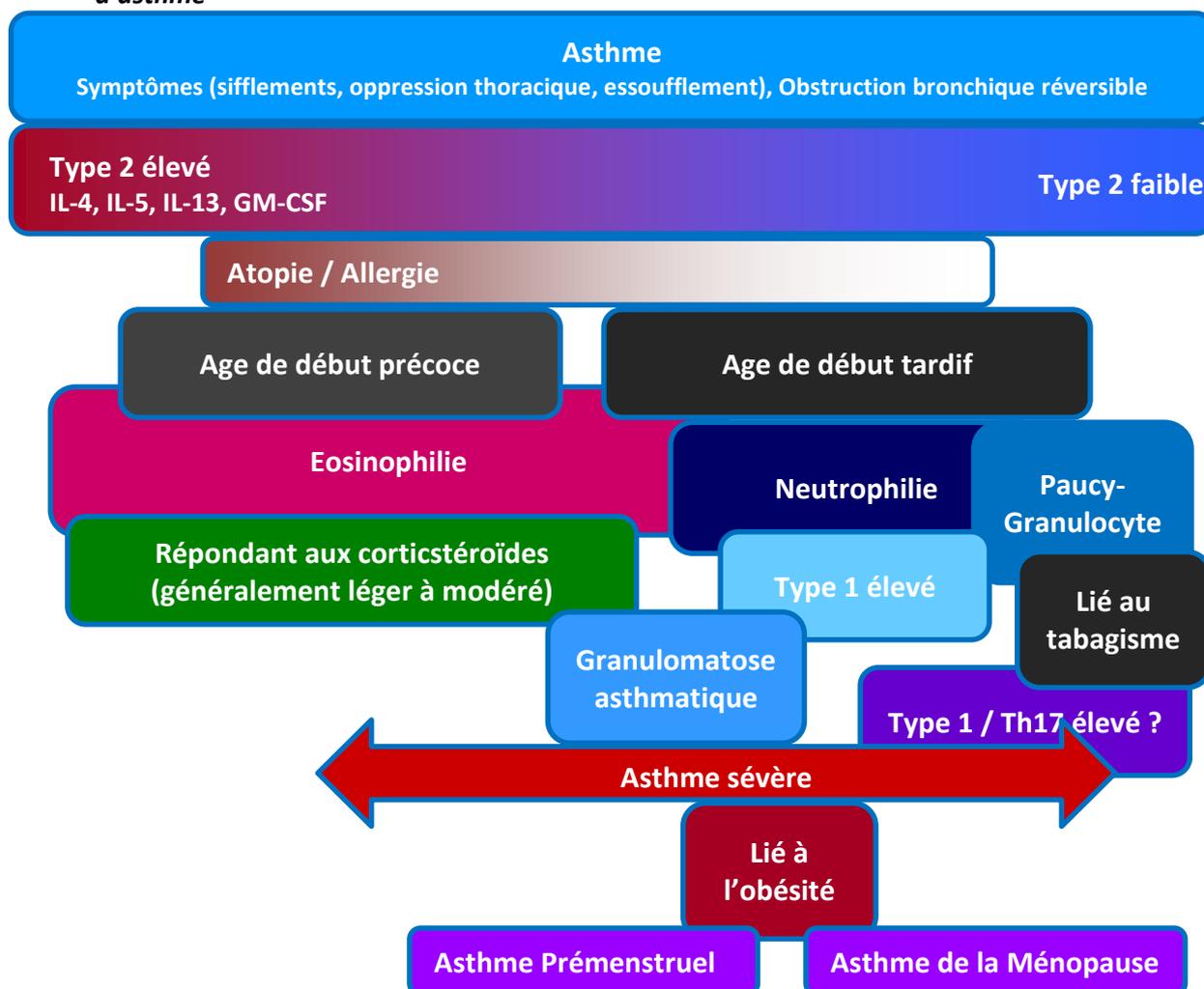


Figure adaptée de Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving Concepts of Asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Sep 15; 192 (6):660-8. [49]. Un exemple des phénotypes d'asthme actuel, en relation avec les types de profil inflammatoire (type 2 élevé ou faible) et d'autres caractéristiques. On note que plusieurs phénotypes peuvent se chevaucher car, actuellement, il n'existe pas de démarcation claire entre ces regroupements. Les patients peuvent présenter des caractéristiques cliniques ou pathologiques communes à plusieurs groupes, soulignant les limites de la compréhension actuelle des phénotypes et de la possibilité de les utiliser en pratique clinique au stade actuel. L'obésité représente ici une problématique particulière, car elle peut être à la fois comorbidité de l'asthme et facteur de risque de la maladie. La représentation graphique reste un peu arbitraire. Par rapport à la figure originale de Gauthier et al., nous avons rajouté l'asthme prémenstruel et l'asthme de la ménopause qui sont deux phénotypes fréquemment évoqués lorsque l'on considère l'asthme de la femme. Bien que le phénotype d'asthme d'âge de début précoce, allergique et éosinophilique, soit souvent léger à modéré, la description des cas d'asthme sévères montre que toutes les caractéristiques peuvent être rencontrées dans l'asthme sévère. GM-CSF = (granulocyte-macrophage colony stimulating factor), facteur de stimulation des colonies de macrophages granulocytes, Il=Interleukine

En fonction du contrôle de la maladie, on distingue :

- **L'asthme Contrôlé, l'asthme partiellement contrôlé ou pas contrôlé** : Les recommandations de GINA définissent actuellement le contrôle de l'asthme en tenant compte de deux champs : (1) le contrôle des symptômes, précédemment appelé "contrôle clinique actuel" et (2) les facteurs de risque d'évolution péjorative ultérieure [15]. Les critères cliniques peuvent être évalués par un questionnaire comprenant des items sur les symptômes diurnes ou nocturnes, l'utilisation des médicaments et la limitation d'activités due à l'asthme. Les facteurs de risque d'évolution péjorative sont des événements qui augmentent le risque ultérieur d'exacerbations (crises), par exemple une fonction respiratoire altérée, des effets indésirables des médicaments ou une mauvaise adhérence au traitement ou le tabagisme. Le tableau 1 présente les critères de contrôle clinique et l'annexe 5 présente l'évaluation du contrôle des symptômes et des facteurs de risque d'évolution. Dans le cadre de ce travail de thèse, en raison des éléments dont nous disposions, le contrôle de l'asthme a été défini suivant les critères GINA 2006 définissant le contrôle en fonction des critères cliniques.

Tableau 1 Contrôle clinique de l'asthme selon les critères GINA 2017

A. Degré de contrôle des symptômes asthmatiques				
Au cours des 4 semaines précédentes, Le patient a-t-il :		Bien contrôlé	Partiellement contrôlé	Mal contrôlé
Présenté des symptômes diurnes plus de 2 fois/semaine ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	} Aucun des items	} 1 à 2 des items	} 3 à 4 des items
Été réveillé la nuit par son asthme ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>			
Eu besoin d'un traitement aigu plus de 2 fois/semaine ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>			
Présenté une limitation de son activité due à l'asthme ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>			

En fonction de la sévérité, on distingue :

- **L'asthme léger, modéré ou sévère** : Actuellement, la sévérité de l'asthme s'évalue rétrospectivement à partir du niveau de traitement nécessaire pour contrôler les symptômes et les crises [15]. L'asthme léger est un asthme qui peut être contrôlé avec un traitement de stade 1 ou 2, alors que l'asthme sévère requiert un traitement de stade 4 ou 5 (Annexe 6). Il faut distinguer l'asthme sévère d'un asthme non sévère mais non contrôlé du fait par exemple de la non-adhérence au traitement ou d'une mauvaise technique d'utilisation des inhalateurs. Toutefois, comme dans la plupart des études épidémiologiques, dans le cadre de ce travail de thèse la sévérité a été définie en fonction des critères cliniques et du niveau de traitement dans les 3 derniers mois (suivant les critères GINA 2002-2006).

En fonction de la présence ou non de l'allergie, on décrit :

- **L'asthme allergique** [50-52]: Le plus facile à identifier, défini par la présence d'une sensibilisation aux allergènes communs. Débute plus souvent dans l'enfance, mais peut débuter à l'âge adulte. Il est souvent associé à des antécédents familiaux ou personnels de pathologies allergiques telles que l'eczéma, le rhume des foins ou les allergies alimentaires. L'asthme allergique est souvent associé à une inflammation éosinophilique et le taux d'IgE totales est généralement élevé. Les patients souffrant d'un asthme allergique répondent généralement bien aux corticostéroïdes inhalés. Une augmentation des cytokines de type Th2 a été démontrée dans les sécrétions et le sang périphérique des patients souffrant d'asthme allergique. Il y a peu de remodelage bronchique et d'obstruction bronchique persistante. Les facteurs de risque spécifiques de l'asthme allergique comprennent l'exposition aux allergènes communs et l'exposition professionnelle aux asthmogènes de gros poids moléculaire, tandis que les infections banales dans l'enfance ou l'exposition précoce aux animaux et aux bactéries protégeraient de l'asthme allergique [53-56].
- **L'asthme non-allergique** [52, 57, 58-61] : Correspondant à ce que l'on appelait « l'asthme intrinsèque », ou « asthme non-atopique ». Les estimations de la proportion des cas d'asthmes attribuables à l'atopie varient selon les études et il est admis aujourd'hui que la part de l'allergie dans l'asthme de l'adulte a longtemps été surestimée. Dans une analyse basée sur plusieurs études épidémiologiques en population générale, Pearce et coll. estimaient que seulement 37% des cas d'asthme seraient attribuables à la sensibilisation allergique chez l'adulte [62]. Une étude plus récente menée sur les données de la cohorte NHANES aux Etats-Unis, donne une estimation plus élevée de cette part de l'asthme attribuable à l'allergie (56%), mais avec une différence significative selon le sexe : 74,1% chez les sujets de sexe masculin contre 43,2% chez les sujets de sexe féminin (tout âge confondu) [63]. Dans la cohorte ECRHS, chez des adultes âgés de 20 à 44 ans non-asthmatiques et suivis pendant 10 ans, près de 60% des cas d'asthme incidents étaient non-atopiques, et la proportion des nouveaux cas d'asthme attribuables à l'atopie était seulement de 12% [64]. Ces résultats soulignent l'importance de l'asthme non-allergique chez l'adulte. Cette considération est d'autant plus importante que les résultats des études cliniques suggèrent que l'asthme « non-allergique » pourrait être, plus sévère et de moins bon pronostic [65]. Les expositions aux protéines de faibles poids moléculaires sont souvent citées comme cause de l'asthme non-allergique. Le profil inflammatoire est souvent neutrophilique.

En fonction de l'âge de début, on distingue :

- **L'asthme de l'enfance** : souvent allergique (voir asthme allergique)

- **L'asthme de début tardif** [15, 66, 67] : souvent sous-diagnostiqué. C'est un asthme souvent moins bien contrôlé et non-allergique et plus fréquent chez la femme. L'asthme de l'adulte est souvent associé à un déclin plus rapide de la fonction respiratoire. Les facteurs de risque incluent notamment l'exposition à des substances sensibilisantes ou irritantes, l'obésité, les polluants environnementaux, les infections respiratoires, le stress psychologique. Le profil cellulaire est souvent neutrophilique et parfois pauci-cellulaire.

En fonction de la composition corporelle, on définit [68-73] :

- **L'asthme de l'obèse** : caractérisé par la présence de symptômes respiratoires fréquents et très peu d'inflammation éosinophilique des voies respiratoires. C'est un asthme souvent peu ou pas contrôlé, et ne répondant pas bien aux corticoïdes inhalés. L'inflammation systémique liée à l'obésité conduit à des complications métaboliques et modifierait le phénotype d'asthme. L'analyse en clusters de cohortes de patients ayant un asthme sévère (The Severe Asthma Research Program cohort) a identifié un sous-groupe de patients constitués principalement de femmes âgées de 50 ans en moyenne, avec un IMC élevé et un asthme de début tardif non-allergique [41]. D'autres études suggèrent que les hormones sexuelles et l'inflammation systémique pourraient être impliquées dans ce phénotype particulier [74].

En fonction des facteurs de risque déclenchant, on décrit par exemple :

- **L'asthme induit par les irritants** : selon l'agence américaine de la sécurité et santé au travail "USA occupational Safety and Health Administration (OSHA)", les irritants sont des substances non corrosives qui provoquent, par une action chimique, une inflammation temporaire par contact direct notamment au niveau des organes respiratoires [25, 75]. La forme la plus connue des asthmes induits par des irritants est le « reactive airways dysfunction syndrome (RADS) » ou syndrome de Brooks, qui consiste en la survenue des symptômes respiratoires peu de temps après une exposition à des doses massives de substances irritantes et caractérisé par une hyperréactivité bronchique pouvant persister jusqu'à plusieurs années [76]. Les critères diagnostiques du syndrome de Brooks sont décrits dans l'annexe 7 [77]. En effet, plusieurs facteurs influencent la réponse pulmonaire aux irritants, notamment l'intensité de l'exposition, la durée de l'exposition mais aussi, d'autres propriétés comme la solubilité de la substance, sa volatilité (Les substances hydrosolubles et ceux de diamètre >5 µm se déposent sur les voies respiratoires supérieures et celles de 0.5-5 µm peuvent atteindre les alvéoles) [25]. Aussi, depuis 2008, l'American College of Chest Physicians (ACCP) a établi que les symptômes respiratoires survenant après une exposition aux irritants mais qui ne répondent pas aux critères stricts du RADS seront regroupés sous une appellation plus large de "asthme induit par les irritants (AII)"

[77]. Les cas d'All correspondent par exemple aux cas où il y aurait une période de plusieurs jours avant le début des symptômes, ou lorsqu'il n'y a pas une exposition massive unique, mais plutôt des expositions répétées à des doses faibles ou modérées ou une exposition sur une longue durée. Dans les modèles murins de l'All, le profil inflammatoire est souvent à prédominance neutrophilique [78, 79]. Dans les études de suivi des patients avec un All, le profil inflammatoire est souvent neutrophilique mais parfois aussi éosinophilique [80, 81].

En fonction du statut hormonal de la femme, il a été récemment proposé de considérer :

- **L'asthme de la ménopause** [82, 83] : c'est un asthme qui surviendrait autour de l'âge à la ménopause ou qui serait exacerbé à la ménopause. Il est souvent non-allergique, caractérisé par une inflammation neutrophilique et une absence d'histoire familiale d'asthme ou d'allergie, souvent sévère, moins bien contrôlé et nécessitant un traitement par les corticoïdes par voie générale. Toutefois, seules quelques équipes de recherche se sont intéressées aux particularités de l'asthme de la femme après la ménopause.
- **L'asthme prémenstruel** est également considéré comme un phénotype particulier de l'asthme, caractérisé par une variation de la sévérité de la maladie au cours du cycle menstruel de la femme. Ce phénotype est présenté plus en détail dans le chapitre II.

Les différents phénotypes de l'asthme peuvent se chevaucher. De plus, certaines caractéristiques, comme le genre et l'obésité, ont été considérées à la fois comme des phénotypes spécifiques de l'asthme, mais aussi comme des facteurs de risque associés à certains autres phénotypes [39-41].

I.3. Hypothèses explicatives de l'augmentation de l'incidence de l'asthme

Bien que l'asthme ait une composante génétique importante, la rapidité de l'augmentation de la prévalence dans certaines zones géographiques mais pas dans d'autres ne peut être expliquée que par des modifications des facteurs d'environnement [34]. Il est presque admis que la prévalence de l'asthme augmente quand les pays adoptent un style de vie occidental et que cette augmentation est d'autant plus marquée que les conditions d'hygiène, de nutrition et le système de santé sont favorables [84-86]. Deux grandes hypothèses ont été avancées pour expliquer la progression de l'asthme dans les pays ayant un style de vie occidental.

- La première hypothèse incrimine l'environnement qui contiendrait plus d'allergènes et d'irritants [87], avec notamment l'augmentation de l'exposition aux allergènes de l'environnement intérieur (liée aux politiques d'économie d'énergie et à la meilleure isolation des logements) ; la pollution extérieure (due à la production industrielle, au trafic routier) ; l'augmentation des substances allergisantes dans l'alimentation, ou la diversité des produits chimiques dans les produits de nettoyage et de désinfection [88-91]. Cependant les recherches actuelles ne permettent pas de

conclure à un rôle majeur de la pollution dans l'augmentation de la prévalence des allergies et de l'asthme.

- La deuxième hypothèse, plus récente, dite "*hypothèse hygiéniste*" [92] : suggère plutôt que c'est les individus qui seraient devenus moins résistants et plus susceptibles aux facteurs environnementaux. Très brièvement, d'après cette hypothèse, l'amélioration des conditions d'hygiène et plus précisément la diminution de l'exposition précoce aux infections et bactéries pourraient en partie expliquer l'augmentation de l'asthme. Cette hypothèse est cohérente avec les relations inverses qui ont été observées entre des marqueurs indirects de l'exposition aux infections (notamment la vie en collectivité, taille de la fratrie etc.) et le risque d'asthme, et avec le moindre risque d'allergie chez les enfants vivant dans les fermes ou avec un animal domestique [53, 54, 93-95]. Du point de vue physiopathologique, l'hypothèse hygiéniste s'expliquerait par le déséquilibre de la voie Th1 (activée lors des infections par les virus, parasites ou bactéries intracellulaires) et Th2 responsables des allergies. Très schématiquement, à la naissance, les nouveaux nés ont un profil Th2, et ce profil est encore plus marqué chez les enfants qui ont des antécédents familiaux d'asthme ou d'allergie. Le contact répété avec des germes favorise le développement des lymphocytes Th1, et l'apparition d'une mémoire immunologique de type Th1. Inversement, en l'absence de stimulations suffisantes des Th1, le sujet garderait un profil dominant de type Th2, associé à un niveau élevé d'IgE, caractéristique de l'allergie (Figure 5) [96, 97].

Figure 5 Balance de la réponse Th1 / Th2 et possible implication dans l'augmentation de la prévalence et l'incidence de l'asthme suivant l'hypothèse hygiéniste

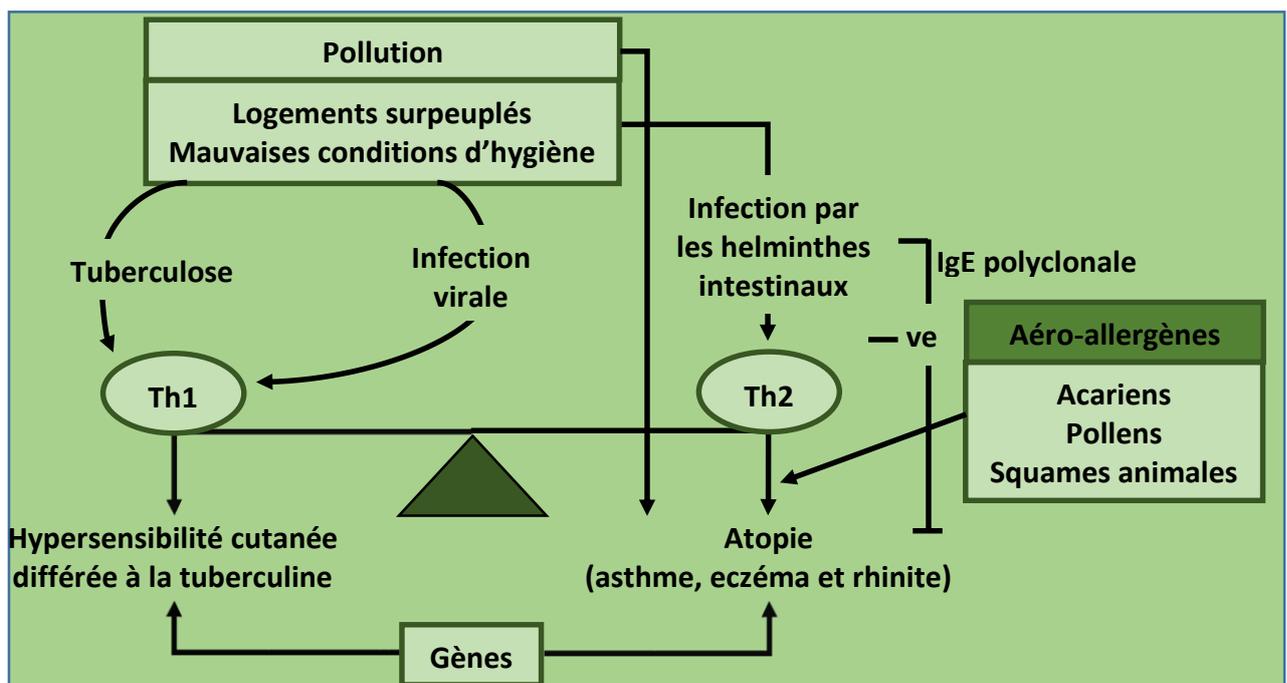


Figure tirée de : "Environmental factors : Becklake M, Lancet 1997" [96]

Cependant, la plupart des études ayant testé l'hypothèse hygiéniste montrent bien une relation négative entre l'exposition précoce aux bactéries et la sensibilisation allergique, mais ne montrent pas de relation avec l'asthme chez l'adulte [54]. Cette contradiction est peut être due au fait que chez l'adulte, une proportion importante des cas d'asthme n'est pas d'origine allergique [54, 61, 98, 99]. Ainsi, le paradigme de l'hypothèse hygiéniste a finalement été élargi pour établir une corrélation plus générale entre la prévalence de l'asthme et "le mode de vie occidental". Des études suggèrent que l'alimentation, le manque d'activité physique et l'obésité pourraient être impliqués dans l'augmentation de prévalence de l'asthme [68, 100-103].

I.4. Asthme et obésité

L'augmentation concomitante de la prévalence de l'asthme et de l'obésité ces dernières décennies suggère une éventuelle relation entre ces deux entités. Plusieurs études épidémiologiques longitudinales ont montré une relation positive de type dose-réponse entre l'indice de masse corporelle (IMC) et le risque de développer de l'asthme [69, 100, 104]. D'autres études indiquent que la perte de poids est associée à une amélioration des symptômes d'asthme, suggérant que la relation obésité-asthme pourrait être causale [69, 104, 105]. La plausibilité d'une relation causale inverse selon laquelle les asthmatiques feraient moins d'activité physique et deviendraient par conséquent obèses » est très peu probable ; les études indiquent plutôt que l'obésité précède l'asthme [100, 106]. Certaines études indiquent des relations plus fortes entre l'obésité et l'asthme non-allergique [105, 107, 108]. D'autres études rapportent que l'obésité est plus fortement associée à l'asthme seulement chez les femmes, mais d'autres études ne trouvent pas d'effet modificateur de genre dans la relation entre l'asthme et l'obésité [69, 109-111]. Ces incohérences peuvent être liées à l'utilisation de l'IMC comme index d'obésité. En effet, le corps humain est constitué macroscopiquement de nombreux éléments de densité et de nature très différentes : graisse, os, protéines, eau. La différence de proportion entre ces différents éléments permet de définir la corpulence des sujets. Cette différence de proportion masse grasse/masse maigre varie selon l'âge et le sexe ; le tissu graisseux s'accumule préférentiellement aux niveaux glutéal et fémoral chez la femme non-ménopausée (profil gynoïde) et au niveau abdominal chez la femme ménopausée et chez l'homme (profil androïde). L'obésité androïde est corrélée à une augmentation du risque de pathologies notamment cardio-vasculaires et respiratoires [108, 109, 111-116]. L'IMC évalue l'obésité globale; aussi d'autres indices mieux corrélés à l'obésité abdominale devraient également être pris en compte dans l'étude de l'association entre l'asthme et l'obésité [111].

Au total, les données actuelles suggèrent que l'obésité est un facteur de risque significatif de l'asthme de l'adulte, en particulier de l'asthme non-allergique chez la femme [72, 108, 109, 117-119]. Cependant, les mécanismes de l'association entre l'asthme et l'obésité n'ont pas encore été totalement élucidés. Il a été

suggéré que le tissu adipeux, considéré comme un organe métaboliquement actif, favorise l'inflammation locale et systémique. Les adipocytes sécrètent des médiateurs pro-inflammatoires comme la leptine, le TNF- α , l'IL-6, et la TGF- β 1, la protéine C réactive. Cet environnement inflammatoire a été impliqué dans les maladies métaboliques et dans les pathologies cardiovasculaires et serait également impliqué dans la survenue de l'asthme. La plupart des études ayant étudié le mécanisme de l'association entre l'asthme et l'obésité se sont focalisées sur le rôle de la leptine [46 , 120], une hormone sécrétée par les adipocytes et dont le rôle dans l'inflammation des voies respiratoires a été démontré dans les études expérimentales [121]. Les récepteurs de leptine ont également été mis en évidence dans les cellules bronchiques humaines [122]. Cependant, l'implication d'une telle inflammation systémique (dû à la leptine) dans l'asthme n'a pas été démontrée dans les études en population [70, 104, 123]. Chez la souris, il a été démontré que l'administration de leptine était associée à une augmentation de la réactivité bronchique [121]. Certaines études suggèrent que la différence de genre dans l'association entre l'asthme et l'obésité passerait par la leptine. En effet, chez l'adulte, plusieurs études rapportent des relations significatives entre des niveaux élevés de leptine et une augmentation du risque d'asthme chez les femmes. Il n'y avait pas de relation entre la leptine et l'asthme chez les hommes [124]. Dans une étude sur les données ECRHS, les femmes ayant un niveau élevé de leptine avaient un risque significativement élevé d'asthme non-allergique; cette relation persistait après prise en compte de l'indice de masse corporelle ; mais il n'y avait pas de relation avec l'asthme allergique [125]. De façon intéressante, les niveaux de leptine sont modulés par les hormones sexuelles ; les œstrogènes augmentent le niveau de leptine dans les modèles murins mais aussi chez l'Homme [126 , 127] et pour un même indice de masse corporelle, les niveaux de leptine sont beaucoup plus élevés chez les femmes que chez les hommes.

D'autres modifications au niveau de la réponse immunitaire (équilibre Th1-Th2), du développement pulmonaire, et du muscle lisse des voies bronchiques ont également été évoquées comme mécanismes par lesquels l'obésité peut augmenter le risque d'asthme ou modifier le phénotype d'asthme [70, 104]. Plus récemment, des études ont évoqué le rôle du syndrome métabolique et de l'insulino-résistance auxquels l'obésité est généralement associée [104]. L'obésité peut également agir dans l'asthme par un effet mécanique, en réduisant la compliance du système respiratoire ainsi que les diamètres bronchiques conduisant à une augmentation de l'hyperréactivité bronchique due à des modifications de la structure du muscle lisse et une diminution de la perfusion pulmonaire [70, 128-130]. L'obésité entraîne aussi des altérations des volumes pulmonaires, en particulier le volume de réserve expiratoire (VRE) et la capacité résiduelle fonctionnelle, conduisant à un schéma de respiration rapide et peu profonde [131, 132].

I.5. Asthme et Vieillessement

L'espérance de vie à la naissance a fortement augmenté ces dernières décennies atteignant en moyenne 80 ans dans les pays à haut revenu et cet allongement devrait se prolonger avec une augmentation de 10 ans de plus, d'ici 2050. Le nombre de personnes de plus de 60 ans dépassait les 600 millions en 2000, et atteindra les 2 milliards en 2050 [133]. Ces données soulignent l'importance des pathologies chroniques dont l'asthme dans les populations vieillissantes. L'OMS estime qu'il y a près de 250.000 décès par asthme dans le monde et ce taux de mortalité est plus élevé chez les personnes âgées et surtout chez les femmes [6]. En France par exemple, entre 2000 et 2006, plus de 90% des personnes décédées de l'asthme avaient plus de 45 ans, et parmi ces décès, plus de 60% étaient des femmes. En prenant encore une fois l'exemple des statistiques françaises, les taux bruts de mortalité par asthme ont été estimés à 1,3/100.000 hommes et 2,3/100.000 femmes illustrant l'importance de la considération du genre dans l'étude de l'asthme en population [134].

Le vieillissement du système respiratoire, tout comme le vieillissement général, est la résultante des facteurs génétiques (vieillessement intrinsèque) et de facteurs environnementaux auxquels un sujet est soumis tout au long de sa vie, et implique un processus de détérioration graduelle de l'organisme augmentant la probabilité de développer des maladies [135-144]. Les effets du vieillissement sont multiples et variés affectant notamment l'appareil respiratoire, le système immunitaire, l'appareil reproducteur, le métabolisme et la composition corporelle.

Au niveau du système respiratoire :

Le vieillissement est essentiellement caractérisé par la diminution de la compliance pulmonaire et la réduction du volume des muscles respiratoires, entraînant une réduction de la capacité ventilatoire, une augmentation du volume aérien non mobilisable en fin d'expiration et une réduction du calibre des bronches distales diminuant les débits expiratoires. On observe aussi une diminution de la capacité de diffusion de l'oxygène et une diminution de la pression artérielle en oxygène (PaO₂) [145-150]. Chez les sujets âgés il y aurait une augmentation de l'hyperréactivité bronchique non spécifique (non liée à l'allergie).

Au niveau du système immunitaire :

Les personnes âgées ont globalement une préservation de la réponse immunitaire humorale. Par contre, les réponses immunitaires à médiation cellulaire sont diminuées surtout celles impliquant les lymphocytes T (très impliqués dans l'asthme) et les niveaux circulants de lymphocytes B sont également diminués. La production de certaines interleukines (IL) semble aussi se modifier avec l'âge. On observe en particulier une diminution de la production d'IL-2 et une augmentation de la production des cytokines pro-inflammatoires IL-1 et IL-6 et TNF. Les fonctions phagocytaires et de présentation d'antigènes sont également modifiées avec l'âge [151-155]. Chez les sujets âgés la baisse de la réponse immunitaire (innée

et adaptative) rend l'évaluation de l'allergie plus difficile [156], les tests cutanés allergiques étant souvent négatifs et le taux d'IgE bas [157].

Au niveau de la composition corporelle :

Chez un adulte de poids normal, la masse grasse, représente environ 15% et 23% du poids corporel chez l'homme et chez la femme respectivement ; et le reste du poids correspond à la masse maigre (eau, protéines musculaires, protéines viscérales et masse osseuse). Le vieillissement s'associe à une modification de la distribution du tissu graisseux avec une augmentation de la masse grasse qui atteint respectivement 18-36% et 33-45% du poids corporel chez l'homme et chez la femme et avec le vieillissement la femme adopte un profil androïde [158-162]. Les modifications de cette composition corporelle sont sans doute associées à des maladies comme les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose, le diabète, le syndrome métabolique [163] et pourraient être également liées à l'asthme.

Asthme de l'adulte après 50 ans :

Alors que les cohortes de jeunes enfants devenus aujourd'hui adultes ont permis de bien étudier l'histoire naturelle de l'asthme dans des populations plus jeunes, très peu d'études se sont focalisées sur l'asthme de l'adulte [66, 67, 164, 165]. Les quelques études ayant décrit l'évolution de l'asthme chez l'adulte après 50 ans, ont généralement porté sur des groupes de patients recrutés dans des services hospitaliers spécialisés (donc ayant un asthme particulièrement sévère) [164-169]. Il y a peu d'études prospectives chez l'adulte en population générale et ces études portaient sur des adultes jeunes, sur des échantillons relativement petits ou avec des durées de suivis courtes [54, 170-179]. Aussi, on ne sait par exemple pas si les asthmatiques présenteront une maladie plus sévère en vieillissant, ni s'ils auront un déclin plus rapide de la fonction respiratoire par rapport aux sujets non asthmatiques. De plus, comme indiqué précédemment, l'asthme du sujet âgé peut être confondu avec une BPCO avec laquelle il peut coexister (ACOS) [15]. Notons par ailleurs que l'asthme peut aussi être sous-diagnostiqué chez les patients âgés du fait d'une perception altérée de la limitation du débit respiratoire, de l'idée que l'on se fait que la dyspnée est normale quand on vieillit [180]. Inversement, un asthme peut être diagnostiqué à tort chez les patients âgés devant une confusion avec un essoufflement dû aux pathologies cardiaques ou à la présence d'autres comorbidités [15, 181, 182].

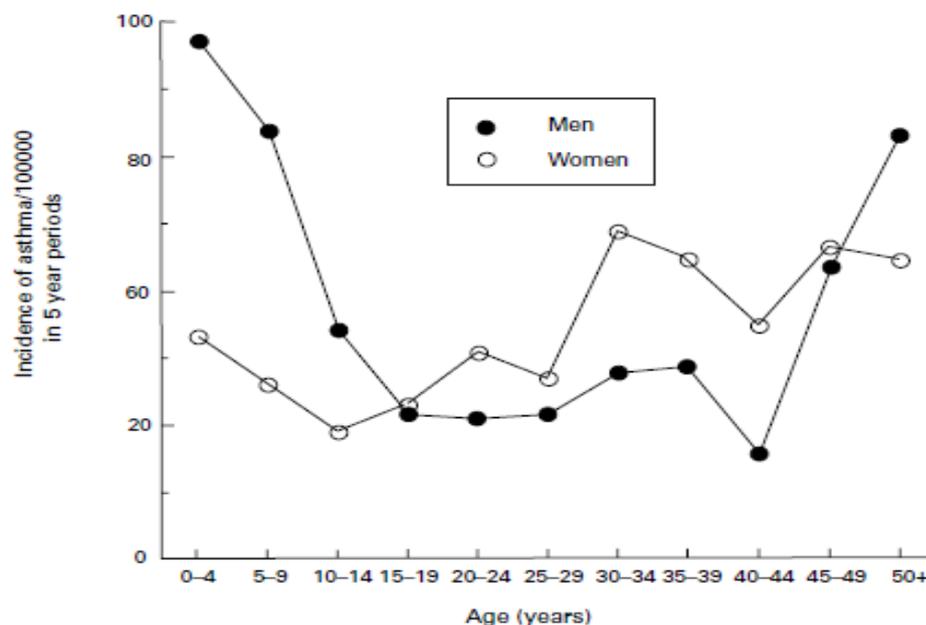
Au total, l'évolution de l'histoire naturelle et les facteurs de risque des différents phénotypes d'asthme de l'adulte au-delà de 50 ans restent peu étudiés en population générale. Chez la femme, se pose de plus la question de l'augmentation de l'incidence de l'asthme ou de l'aggravation de l'asthme avec la ménopause. Ce point sera détaillé dans le chapitre II.

II. ASTHME DE LA FEMME

Plusieurs études ont démontré des différences hommes/femmes dans le risque de développer des maladies, notamment pour les pathologies cardiovasculaires, immunitaires, dans la perception de la douleur, la résistance aux toxines ou dans l'action pharmacologique des médicaments. Cependant, peu d'attention a été portée sur ces différences dans les études épidémiologiques des pathologies respiratoires où le genre est longtemps resté comme une variable d'ajustement plutôt qu'un déterminant des maladies [183, 184]. Le terme « genre » désigne le plus souvent les différences socio-culturelles, environnementales et comportementales entre les hommes et les femmes, alors que le terme « sexe » fait souvent référence aux différences biologiques [185]. Toutefois, dans ce travail de thèse, nous utilisons indifféremment les deux termes (genre et sexe), et nous employons les termes garçon/homme et fille/femme respectivement pour désigner les jeunes et les adultes de sexe masculin et féminin et le terme **Homme** pour désigner l'humain en générale quel que soit le sexe.

Les différences de genre dans la prévalence et l'incidence de l'asthme varient en fonction de l'âge (Figure 6) avec une incidence plus élevée chez le garçon dans l'enfance et chez la femme après la puberté, laissant suggérer un rôle des facteurs biologiques, mais peut-être aussi des facteurs socio-culturels et environnementaux. Les déterminants biologiques de la différence inter-sexe des pathologies respiratoires incluraient les hormones sexuelles, les facteurs génétiques, et des différences dans le développement du système respiratoire et dans les réponses immunologiques, inflammatoires et métaboliques. Ces facteurs biologiques n'agissent pas de façon indépendante. Il existe des interactions complexes entre ces facteurs notamment entre les hormones sexuelles, la réponse immunologique et inflammatoire et le métabolisme du tissu adipeux (qui est considéré comme un organe endocrinien et est à la fois source de protéines pro-inflammatoires et d'estrogènes). Un certain nombre de facteurs environnementaux auxquels la femme est plus exposée, notamment les expositions domestiques [186, 187], peuvent également expliquer les différences de genre dans l'asthme. Cependant, contrairement aux facteurs biologiques qui affectent indifféremment les femmes de tous les horizons, les facteurs environnementaux varient en fonction des zones géographiques et des cultures. Enfin, d'autres différences socio-culturelles, dans la perception de la maladie, le recours au soin ou le diagnostic peuvent également être impliquées dans les variations de la prévalence de l'asthme selon le genre. Ces différences peuvent aussi résulter de la différence dans la susceptibilité de la femme face à certaines agressions environnementales.

Figure 6 Incidence de l'asthme chez les filles/garçons (femmes/hommes) en fonction de l'âge dans l'étude PAARC



Résultats de l'étude longitudinale sur la pollution atmosphérique et les affections respiratoires chroniques ou à répétition (PAARC) : figure tirée de "Gender differences in airway behaviour over the human life span, Becklake M, Thorax 1999.

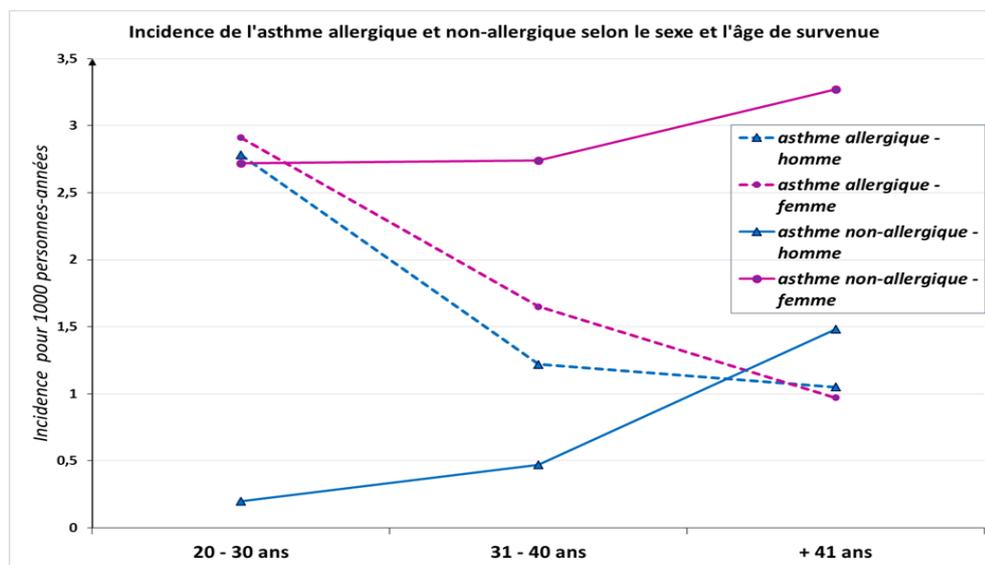
II.1. Données épidémiologiques sur l'incidence de l'asthme selon l'âge et le genre

Dans l'enfance, où l'asthme est principalement d'origine allergique, la distribution de la prévalence et de l'incidence de l'asthme a été bien décrite, et montre une prévalence et une incidence plus élevées chez les garçons jusqu'à la puberté [188-191]. Après la puberté, l'incidence de l'asthme devient plus élevée chez la femme [60, 61, 173, 183, 192-195]. Cette inversion des courbes s'observe également dans le recours aux soins pour l'asthme (visites, traitement, hospitalisation) [189, 192, 196, 197]. Ensuite, les deux courbes de prévalence semblent se rapprocher [61, 196, 197]. Cependant il y a peu de données sur l'incidence de l'asthme chez l'adulte après l'âge de 50 ans [60, 198, 199]. La plupart des études sur l'asthme de l'adulte sont des études transversales qui ne permettent pas de séparer les nouveaux cas d'asthme des cas d'asthme persistants ou redevenus actifs [200-205].

Alors que l'on admet que l'importance de l'atopie dans l'asthme a été longtemps surestimée, surtout chez l'adulte (voir paragraphe I.2 « phénotypes »), la plupart des études sur l'asthme de l'adulte n'ont pas considéré séparément l'asthme allergique et l'asthme non-allergique [183, 194, 206]. Cependant cette considération est importante, d'autant plus que les résultats des études cliniques suggèrent que l'asthme « non-allergique » serait plus sévère et de moins bon pronostic, et plus fréquent chez la femme [65, 194]. En 2012, Leynaert et coll. ont montré à partir des données de l'étude ECRHS (chez des sujets âgés de 20 à 44 ans suivis entre 8 et 10 ans), que le risque de développer un asthme était 20% plus élevé chez les

femmes par rapport aux hommes. Dans cette analyse, près de 2/3 des cas d'asthme incidents chez les femmes, et seulement 1/3 chez les hommes étaient non-allergiques. D'après cette étude, l'incidence de l'asthme non-allergique était plus élevée chez les femmes tout au long de la vie reproductive et ce, quel que soit l'âge de la survenue de l'asthme (Figure 7). Ces résultats ne montraient pas de différence de genre dans l'asthme allergique [61]. Cependant les sujets les plus âgés de cette analyse n'avaient que 55 ans à la fin du suivi, et la plupart des femmes n'avaient pas atteint la ménopause.

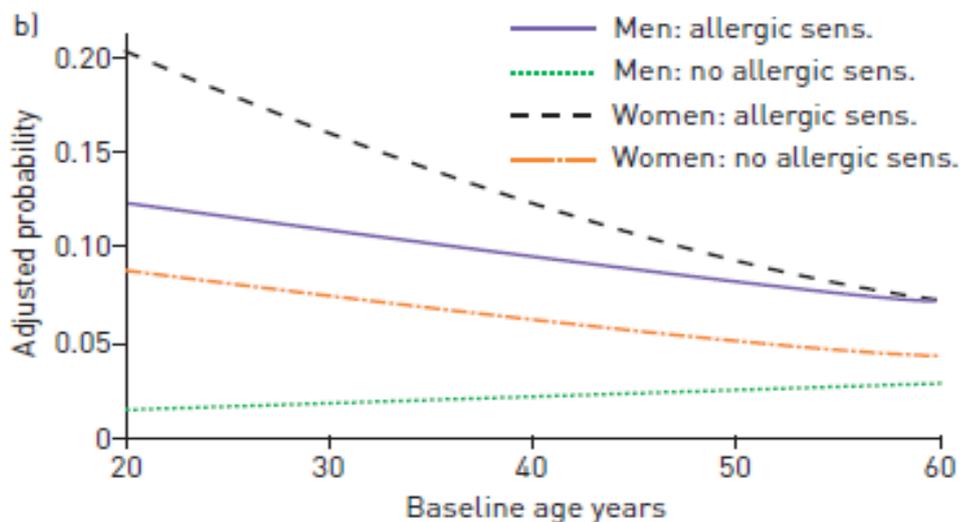
Figure 7 Incidence de l'asthme allergique et non-allergique chez les hommes et les femmes en fonction de l'âge de début de la maladie dans ECRHS-I et II



Résultats de l'étude européenne sur la santé respiratoire (ECRHS) au premier et deuxième suivi, figure tirée de " Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort, Leynaert Thorax 2012" [61]

Plus récemment, Hansen et coll. ont montré, à partir des données de la cohorte SALPADIA (chez les hommes et femmes âgés de 18 à 60 ans et suivis pendant 20 ans), que l'incidence de l'asthme était plus élevée chez les femmes comparées aux hommes chez les sujets non-allergiques, et que cette prédominance féminine était moins marquée chez les sujets allergiques (Figure 8) [60]. Chez les femmes, la probabilité cumulée de développer de l'asthme était plus élevée chez les plus jeunes et diminuait avec l'âge et le risque de développer de l'asthme était beaucoup plus élevé chez les sujets allergiques, par rapport aux sujets non-allergiques, mais cet écart diminuait également avec l'âge. Toutefois, dans cette étude, l'âge de début de l'asthme n'était pas pris en compte, et l'âge à l'inclusion était considéré comme un cofacteur linéaire. Il faut dire que l'étude de Leynaert et coll. [61] et celle de Hansen et coll. [60] n'ont pas étudié la différence de genre dans l'évolution de l'asthme en fonction du statut allergique.

Figure 8 Probabilité cumulée de développer l'asthme en fonction de l'âge à l'inclusion, stratifiée par le sexe et la sensibilisation allergique dans SALPADIA I, II et III



Résultats de la cohorte SALPADIA (Study on Air Pollution and Lung Disease in Adults), figure tirée de "Gender differences in adult-onset asthma: results from the Swiss SAPALDIA cohort study, Hansen, ARJ 2015"[60]

II.2. Progression de la maladie asthmatique en fonction du genre

Contrairement à la plupart des pathologies chroniques qui évoluent souvent vers une aggravation, l'asthme peut persister, entrer en rémission, rechuter et des périodes de rémission et de rechute peuvent se succéder [207]. De façon assez cohérente dans la littérature, la transition de l'enfance à l'âge adulte est associée à une évolution de l'asthme plus favorable chez les garçons par rapport aux filles [193, 208-212]. Le suivi de cohortes d'enfants asthmatiques montre des taux de rémissions plus élevés chez les garçons. La persistance des sifflements au-delà de la puberté est plus fréquente chez les filles, et la sévérité de l'asthme et l'hyperréactivité bronchique semblent s'améliorer plus souvent chez les garçons et à se dégrader chez les filles d'une façon corrélée avec le développement sexuel (mesuré par les stades de maturation pubertaire de Tanner).

On dispose de moins de recul sur le suivi d'adultes asthmatiques en population générale. Deux études prospectives basées sur les données du premier suivi de l'étude ECRHS (ECRHS 1->2, chez des sujets initialement âgés de 20 à 44 ans) se sont intéressées à l'évolution de la sévérité de l'asthme. Une première analyse des participants ayant un asthme actif à l'inclusion, ne montrait pas d'association entre l'âge de début de l'asthme et le pronostic de l'asthme en termes de rémission et de sévérité de l'asthme après un suivi de 8 ans [174]. Dans cette analyse les femmes étaient plus à risque que les hommes d'avoir un asthme sévère à la fin du suivi, mais avaient également plus de chance d'être en rémission à la fin du suivi, suggérant des interactions complexes entre le sexe et le pronostic de l'asthme. Une autre analyse des

données du même suivi à 8 ans, suggère que la sévérité de l'asthme serait moins « stable » chez la femme que chez l'homme : 69% des hommes et seulement 53% de femmes avec un asthme modéré à sévère à l'inclusion restait au même grade de sévérité à la fin du suivi, tandis qu'inversement 16,3% des femmes ayant un asthme « intermittent » à l'inclusion avaient un asthme modéré à sévère au suivi (contre 8,8% chez les hommes). Dans cette étude, 35% de femmes et 31% d'hommes avaient un asthme en rémission à l'inclusion et le taux de rémission globale au cours du suivi était de 23%. [213]. Toutefois, ces deux analyses ne décrivent pas l'évolution de l'asthme en tenant compte du statut atopique et la plupart des sujets avaient moins de 50 ans à la fin du suivi. Les autres études prospectives chez l'adulte en population générale portaient également sur des adultes jeunes, sur des échantillons relativement petits ou avec des durées de suivi courtes, et ces études n'ont pas étudié l'évolution de l'asthme en tenant compte à la fois du statut allergique ou de l'obésité, et d'une possible modification de l'effet de ces facteurs selon le genre [61, 170, 175-179, 214, 215].

Au total, l'histoire naturelle de l'asthme allergique et non-allergique en termes d'incidence et de l'évolution de la maladie chez l'adulte après l'âge de 50 ans reste peu étudiée. On ne sait pas si les adultes qui ont des allergies ou de l'asthme auront une maladie plus sévère ou moins sévère en vieillissant, ni s'ils se remettront de leur maladie ou au contraire rechuteront d'un asthme de l'enfance. On ne sait pas si la différence de genre dans l'évolution de l'asthme allergique et non-allergique persiste après 50 ans ni si les asthmatiques femmes auront la même probabilité que les hommes de rechuter ou se remettre de leur maladie après la période de vie reproductive.

II.3. Déterminants biologiques de la différence de genre dans l'asthme

Les déterminants biologiques de la différence hommes/femmes dans la santé respiratoire regroupent les facteurs génétiques, anatomophysiologiques, immunologiques et hormonaux, ainsi que leurs interactions avec les facteurs environnementaux [96, 216].

Les différences au niveau génétique : Les études génétiques ont identifié plus d'une centaine de gènes impliqués dans la survenue ou la détermination des phénotypes d'asthme, et des interactions selon le sexe ont été mises en évidence [216, 217]. Mais la présence d'un seul gène ne suffit pas à déclencher la maladie. Aussi, les études s'orientent de plus en plus sur les interactions gène x gène ou gène x environnement, mais, les différences hommes/femmes dans ces interactions restent peu étudiées [218].

Les différences anatomo-physiologiques : de la santé respiratoire entre filles et garçons commencent dès la vie intra-utérine [219]. Autour de la 16^{ème} semaine de grossesse, la maturation pulmonaire semble être plus avancée pour les fœtus femelles comparées aux fœtus mâles [3, 184]. Après la naissance, quoique les poumons des filles soient de plus petite taille et possèdent peut-être moins de bronchioles, les filles présentent moins de risque de développer certaines pathologies telles que la tachypnée transitoire du

nouveau-né ou le syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né et les bébés filles sont également plus sensibles aux accélérateurs hormonaux de la production de surfactant [185-187]. Les différences inter-sexes dans la maturation et la physiologie des poumons observées dans la petite enfance pourraient expliquer la prédominance des pathologies respiratoires (dont l'asthme) chez le garçon dans l'enfance. A l'adolescence, le développement des capacités pulmonaires atteint un plateau chez la fille et s'arrête en même temps que la croissance osseuse alors que ce développement continue chez le garçon jusqu'à environ 20 ans [220, 221]. Cependant, les filles présentent des débits expiratoires forcés plus élevés (même après standardisation sur la taille corporelle) et le rapport VEMS/CVF est plus élevé chez la fille que chez le garçon. Les filles auraient des voies aériennes plus larges et des résistances bronchiques plus faibles [219-221]. Ce phénomène de différence entre la taille et la fonction pulmonaire est connu sous le concept de "*dysanapsie*" [183]. Après l'âge de 30 ans, on observe des changements dans la structure et la fonction pulmonaire dans les deux sexes [183]. Cependant, les changements des propriétés mécaniques des poumons, liés à l'âge, surviendraient plus tard et se dérouleraient plus lentement chez les femmes comparées aux hommes. Avec l'âge, les grosses voies respiratoires des hommes perdent leur élasticité contrebalançant les effets néfastes de la perte des résistances élastiques du parenchyme, ce qui explique la conservation relative des débits expiratoires de pointe chez l'homme; ce phénomène n'a pas été observé chez la femme [183, 222].

Différences dans la fonction immunitaire : plusieurs études rapportent que les pathologies allergiques comme l'asthme, mais aussi la dermatite atopique ou la rhino-conjonctivite montrent une prédominance masculine avant la puberté et qu'il y a une inversion après la puberté [173, 188, 189, 197, 223] ; laissant suggérer un effet des hormones sexuelles. Cependant, comme discuté dans la section suivante, on ne connaît pas encore comment les hormones sexuelles interviendraient dans l'homéostasie du système immunitaire et détermineraient les différences inter-sexe dans les maladies à médiation immunitaire telle que l'asthme. Les différences inter-sexes dans les biomarqueurs de l'atopie évoluent aussi avec l'âge [61, 187, 224-226]. La plupart des études qui ont utilisé les tests cutanés pour définir l'allergie (SPT), rapportent une prévalence plus importante de l'allergie chez le garçon, au moins jusqu'à 15 ans [227, 228]. A l'âge adulte, certaines études rapportent toujours une prévalence plus élevée chez l'homme, alors que d'autres ne montrent pas de différence de genre [183, 229]. Contrairement à l'allergie évaluée par le SPT qui montre une différence de genre se modifiant avec l'âge, les études ayant évalué l'allergie par les IgE totales montrent presque toutes un taux d'IgE totales plus bas chez la fille (ou la femme) comparée au garçon (ou à l'homme), à tout âge. Lorsque l'allergie est évaluée par les IgE spécifiques, les différences homme/femme varient en fonction des allergènes étudiés, avec des différences plus marquées pour les allergènes de l'environnement intérieur. Les études rapportent en général une diminution des IgE spécifiques avec l'âge dans les 2 sexes [230-232]. Le statut allergique des femmes changerait également

avec les évènements de la vie reproductive tels que la grossesse, le cycle menstruel, l'usage de certains traitements comme la contraception ou le traitement hormonal de la ménopause [184].

L'effet des hormones sexuelles

La suggestion d'un possible effet des hormones sexuelles dans la santé respiratoire n'est pas récente. En 1894, Ellis avait déjà évoqué la présence des caractères sexuels secondaires dans les voies respiratoires des femmes. Un peu plus tard, Hasselbach a suggéré que la progestérone serait impliquée dans l'hyperventilation observée chez la femme enceinte [183, 184]. Cependant, à ce jour, l'implication des hormones sexuelles dans la santé respiratoire n'est toujours pas encore bien élucidée. Dans ce paragraphe, nous faisons d'abord un bref rappel sur les variations des niveaux d'hormones sexuelles en fonction de l'âge chez les garçons/hommes et filles/femmes. Ensuite, nous ferons un aperçu des connaissances actuelles sur l'implication des hormones sexuelles dans la santé respiratoire. L'épidémiologie de l'asthme en fonction des étapes de la vie génitale de la femme (étapes déterminées essentiellement par des changements des niveaux d'hormones sexuelles) sera détaillée dans les chapitres II.4 et II.5.

a. Variations des niveaux hormonaux selon l'âge et le sexe

Chez la femme : les étapes de la vie génitale sont bien définies et correspondent à des changements des niveaux d'hormones sexuelles [233, 234] :

- ***L'enfance/période pré-pubertaire*** : les niveaux d'hormones sexuelles sont bas.
- ***La puberté*** marquée par l'apparition des premières règles (ménarche) due à la montée des taux d'hormones sexuelles féminines (principalement les œstrogènes et la progestérone)
- ***La période reproductive*** essentiellement marquée par la succession des cycles menstruels dont les phases sont déterminées par des changements de concentration d'hormones sexuelles circulantes. En bref, pendant les 4 jours suivant les règles, les niveaux sériques de la FSH, LH, 17 β -estradiol et progestérone sont faibles. Au cours de la phase folliculaire, le taux sérique de progestérone reste faible, tandis que les taux de FSH, de LH et de 17 β -estradiol augmentent progressivement et atteignent leur pic autour de l'ovulation. L'ovulation est suivie par la phase lutéale au cours de laquelle les niveaux de FSH et de LH sont faibles, tandis que les taux sériques de progestérone et de 17 β -estradiol sont modérément élevés. La chute de progestérone mais aussi des œstrogènes à la fin de la phase lutéale entraînent la survenue des menstruations et la fin d'un cycle (annexe 8). Durant la période de la vie reproductive, d'autres événements peuvent également faire fortement varier les niveaux d'hormones sexuelles notamment la survenue des grossesses, l'apport exogène d'hormones sexuelles lié à la contraception ou encore certaines pathologies liées à des anomalies de fertilité comme les ovaires poly-kystiques ou des troubles du cycle menstruel.

- **La péri-ménopause** (ou période de transition vers la ménopause) caractérisée par une irrégularité des cycles menstruels liée à une grande variabilité dans la sécrétion d'hormones sexuelles. Au cours de cette période, les fonctions ovariennes sont altérées, et des pics anormalement élevés d'œstradiol en phase lutéale peuvent être observés (luteal out-of-phase (LOOP) cycle) tandis que la progestérone tend à décliner, ce qui entraîne une plus grande variabilité du ratio progestérone/œstradiol [212, 235]. La femme expérimente le syndrome climatérique et peut être amenée à utiliser de traitement hormonal de la ménopause (THM).
- **La ménopause** marquant la fin de la vie reproductive est caractérisée par un arrêt définitif des règles. Cette dernière phase de la vie génitale de la femme est essentiellement marquée par la chute des taux d'œstrogènes et de progestérone et une augmentation des niveaux de FSH et LH. L'œstrone devient l'œstrogène circulant prédominant. L'œstradiol provient de la conversion (aromatisation) périphérique (foie, tissu adipeux et muscles) des androgènes sécrétés par les surrénales. Le taux d'œstradiol est alors <35 pg/ml (annexe 9).

Chez la femme, le principal androgène circulant est la déhydroépiandrosterone (DHEA), une hormone stéroïdienne produite à partir du cholestérol dans le cortex surrénal. Elle circule dans le sang essentiellement sous la forme de sulfate de DHEA. Son niveau atteint un pic vers 20-25 ans puis décline avec l'âge de façon relativement stable, et la ménopause ne semble pas avoir d'effet indépendant sur le niveau de DHEA. Pour la testostérone, des niveaux plus bas ont été rapportés chez des femmes ayant eu une ovariectomie bilatérale [236].

Chez l'homme : les étapes de la vie génitale sont moins bien définies. Les niveaux de testostérone circulant dans le sérum montrent un pic vers l'âge de 20 ans, puis un niveau relativement stable entre 35 et 65 ans, et un déclin plus marqué après 80 ans. La DHEA, présente dans l'organisme à partir de l'âge de 6 ans environ, décroît avec l'âge. L'œstrone (E1) et son sulfate sont les principaux œstrogènes circulants. On trouve également des niveaux circulants très bas d'œstrogène et de progestérone chez l'homme.

Dans l'annexe 9, sont reprises les valeurs normales de niveaux sériques d'hormones sexuelles (testostérone, œstradiol et progestérone) chez l'homme et au cours des différentes étapes de la vie génitale chez la femme [219].

b. Niveau de preuve de l'implication des hormones sexuelles dans la santé respiratoire

La plupart des études expérimentales s'accordent sur un possible effet bénéfique des androgènes sur la santé respiratoire, tandis que l'effet des hormones sexuelles féminines est moins clair [212, 219, 237, 238]. Des études in vitro ont démontré la présence des récepteurs des œstrogènes ER et de la progestérone PR dans le tissu de l'épithélium bronchique, suggérant que ces hormones peuvent agir par "effet direct" au niveau de l'appareil respiratoire [239, 240], et la plupart des cellules immunitaires

expriment les récepteurs aux œstrogènes $ER\alpha$, $ER\beta$ ou les récepteurs membranaires couplés aux protéines G [241, 242].

Les modèles murins rapportent que les hormones sexuelles interviendraient dans la régulation de la contractilité, dans la prolifération du muscle lisse bronchique et dans la production de mucines [243]. La testostérone serait protectrice contre l'inflammation bronchique dans les modèles murins ; elle aurait un effet immuno-modulateur et pourraient diminuer la réponse Th2 face aux agressions chez la souris mâle [223, 244, 245]. Hayashi et coll. ont rapporté une inflammation bronchique moins sévère chez les souris mâles comparées aux souris femelles [244]. Les souris femelles traitées à la testostérone présentaient un niveau d'hyperréactivité bronchique comparable à celui des souris mâles, alors que les mâles castrés étaient comparables aux femelles [245]. Une autre étude a montré que les rattes femelles ovariectomisées présentaient moins d'inflammation bronchique comparées aux contrôles, et le traitement de substitution à base d'œstrogènes rétablissait l'inflammation au niveau de départ [246]. Les modèles murins proposent également une susceptibilité moindre des souris mâles à diverses expositions. De très nombreuses études ont testé l'effet *in vitro* des hormones sexuelles féminines sur différents types de cellules immunitaires. Ces études mettent bien en évidence un possible effet de ces hormones, mais des effets contradictoires (pro ou anti-inflammatoires) ont été observés, notamment pour les œstrogènes qui montrent des effets très variables selon le type ou l'origine, l'expression relative des récepteurs, la dose d'œstrogènes administrée, la composition du milieu et les facteurs de co-régulation [212, 219, 237, 238] (Tableau 2). De même, des études suggèrent que la progestérone peut avoir un effet pro-inflammatoire, en augmentant notamment les cytokines comme l'IL-4 qui favorisent le recrutement des éosinophiles [247], alors que d'autres études suggèrent une suppression de l'inflammation par la progestérone [248].

Des études *in vivo* ont cherché à identifier les cellules plus particulièrement impliquées dans les différences de la santé respiratoire selon le sexe. Les résultats de l'étude de Melgert et coll. [249] ont d'abord suggéré que la sensibilité plus forte des souris femelles face aux agressions par les allergènes, pourrait s'expliquer par un niveau plus bas (ou une fonction altérée) chez les femelles des cellules T régulatrices naturelles (T reg), qui jouent un rôle important dans le contrôle des réponses médiées par les Th2 [249, 250]. Des résultats plus récents pointeraient plutôt vers l'effet du nombre plus élevé chez les femelles d'un sous type de macrophages particuliers « activés alternativement » (alternatively activated macrophages (AAMΦ)) qui augmentent la réponse Th2 [251]. Les auteurs avaient alors proposé que les hormones sexuelles féminines augmentaient l'inflammation bronchique via l'activation alternative des macrophages chez les femelles, tandis que la testostérone avait l'effet inverse chez les mâles. Dans leur dernière étude [251], la même équipe a tenté de modéliser l'effet de la puberté, en étudiant des souris avant qu'elles n'atteignent la maturité sexuelle, et en leur administrant un traitement d'œstrogènes et de progestérone. Contrairement à leur attente, le processus de maturation sexuelle induit par les hormones

améliorait certains aspects de l'inflammation bronchique, et cet effet bénéfique était lié aux œstrogènes. Cette étude, qui va à l'inverse des données épidémiologiques suggérant un effet de la puberté au détriment de la santé respiratoire chez les femmes, souligne l'importance des autres facteurs (non liés aux hormones sexuelles) qui sont associés à la maturation sexuelle chez l'humain.

Tableau 2 Caractéristiques susceptibles de modifier l'effet des œstrogènes sur la santé respiratoire

Caractéristiques	Exemples
Stimulus et type des cellules impliquées dans la réponse immunitaire	Suivant que le stimulus provoque une activation des lymphocytes T ou B, les œstrogènes potentialiseraient ou inhiberaient l'inflammation car elles inhibent les lymphocytes T et activent les lymphocytes B.
Temporalité / moment où les œstrogènes sont administrés	Phase de la maladie (aigüe ou chronique), phase du cycle menstruel chez la femme (lutéale ou folliculaire) et statut génital de la femme (pré-ménopause ou post ménopause).
Concentration en œstrogènes circulants	L'administration d'œstrogènes améliore les symptômes respiratoires et d'HRB en présence de taux circulants très bas comme dans le syndrome de Turner [252], alors que les inhibiteurs d'œstrogènes tels que le Danazole améliorent les symptômes d'asthme chez les femmes souffrant d'endométriose [253]. En outre, l'effet des œstrogènes sur les lymphocytes T dépend de la dose administrée, entraînant la production des cytokines pro ou anti-inflammatoires [254].
Type d'œstrogènes (exogènes ou endogènes) :	Au cours des phases du cycle menstruel caractérisé par un pic d'œstrogène, les études cliniques rapportent moins des symptômes d'asthme suggérant un effet bénéfique des œstrogènes endogènes dans l'asthme [255]. Alors que dans les études en population, l'apport d'œstrogènes exogènes par le THM serait associé à l'incidence de l'asthme avec une relation de type dose-réponse [256, 257]. Dans les modèles murins, la production d'œstrogènes endogènes protégeait de l'inflammation aigüe [258], et certains auteurs ont rapporté un rôle suppressif de l'inflammation et des lésions pulmonaires par les œstrogènes endogènes et exogènes [259].
Site de production de l'hormone : gonadique ou extra-gonadique (du tissu adipeux par exemple) :	Les œstrogènes d'origine ovarienne protégeraient des pathologies cardio-métaboliques et peut être de l'asthme [260], alors que les œstrogènes d'origine adipeuse pourraient avoir un rôle néfaste dans l'asthme[261].

Adapté de " The complex role of estrogens in inflammation : Straub, Endocr Rev 2007 [254]

Au total les études expérimentales mettent bien en évidence un effet des hormones sexuelles dans l'inflammation bronchique, mais il est difficile de transcrire ces résultats en termes d'effet des hormones

sexuelles sur le développement de l'asthme. De plus, chez l'Homme, les hormones sexuelles n'agissent pas de façon indépendante ; il existe des interactions entre les différentes hormones sexuelles et entre les hormones sexuelles et les autres facteurs notamment les facteurs métaboliques. Il a été suggéré que la balance œstrogène/progestérone ou œstrogène/androgènes serait impliquée dans la régulation de la réponse inflammatoire dans les modèles murins [247]. De Oliveira et coll. ont rapporté que le ratio œstradiol/progestérone sérique pourrait influencer le recrutement cellulaire modulant l'allergie pulmonaire et le profil anti-inflammatoire ou pro-inflammatoire des cytokines libérées [262].

Aussi l'implication des hormones sexuelles dans la santé respiratoire devrait être appréhendée d'une façon globale en recherchant l'impact d'un déséquilibre plutôt qu'une analyse hormone par hormone.

II.4. Asthme et évènements de la vie génitale de la femme avant la ménopause

Les raisons de l'excès de risque d'asthme chez la femme ne sont pas établies [183, 203, 204, 263]. Comme décrit précédemment, l'histoire naturelle de la différence homme/femme dans l'incidence de l'asthme suit l'évolution naturelle des niveaux d'hormones sexuelles chez la femme ; avec une incidence plus basse chez la fille avant la puberté (quand les taux d'hormones sexuelles féminines sont bas) ; une inversion du sexe ratio autour de la puberté (lorsque les taux d'hormones augmentent) ; une incidence qui reste nettement plus élevée chez la femme durant la période de vie reproductive ; et un écart qui pourrait diminuer au-delà de la vie reproductive [60, 61, 174, 188, 189, 197]. *Cette évolution reste l'argument épidémiologique de base faisant suggérer un éventuel rôle des hormones sexuelles dans la survenue de l'asthme de la femme.*

En outre, les études épidémiologiques indiquent également que la santé respiratoire de la femme pourrait être influencée par les fluctuations hormonales liées au cycle menstruel, à la survenue des grossesses, à l'utilisation de la contraception hormonale ou des traitements hormonaux de la ménopause [256, 264-275] . Ce chapitre reprend brièvement la littérature sur les variations de la prévalence et l'incidence de l'asthme de la femme en fonction des événements de la vie génitale avant la ménopause. La littérature sur l'association entre l'asthme et la ménopause, qui a fait l'objet d'une partie de nos travaux de recherche, est abordée en détail dans le chapitre II.5.

a. Asthme et cycles menstruels

Plusieurs études ont montré qu'un âge précoce à la ménarche était associé à l'incidence, la persistance ou la sévérité de l'asthme et à une moins bonne fonction respiratoire [234, 264, 273, 276-281]. L'une des hypothèses avancées évoque une plus forte exposition cumulée aux œstrogènes chez les femmes précocement réglées comparées aux autres femmes [234]. Une autre étude suggère par ailleurs que l'obésité serait associée à une augmentation du risque d'asthme de façon plus marquée chez les femmes ayant une puberté précoce [273].

D'autres études rapportent une modification des symptômes d'asthme au cours de certaines phases du cycle menstruel, notamment une augmentation des symptômes et de l'hyperréactivité bronchique en période prémenstruelle [234 , 269, 273 , 282-285] . Jusqu'à 40% des asthmatiques rapportent une aggravation de leur asthme en période prémenstruel, et des cas d'exacerbations presque fatales ont été associés au 1^{er} jour des règles [234 , 283, 284, 286, 287]. L'asthme péri ou prémenstruel est un phénotype particulier, qui est cliniquement défini par une aggravation subjective des symptômes associée à une diminution objective de 20% du VEMS, répété sur plusieurs cycles [243, 288]. Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans cette variation cyclique des symptômes d'asthme ne sont pas encore bien élucidés, mais la chute de progestérone à la fin du cycle menstruel a été évoquée [234]. Aussi, le phénotype d'asthme prémenstruel est l'argument clinique de base qui a fait suggérer un effet protecteur de la progestérone dans l'asthme. Plus encore, une étude de cas portant sur 3 femmes asthmatiques ne répondant pas aux corticoïdes, a rapporté une amélioration après injection intramusculaire de fortes doses de progestérone [289]. Une étude assez ancienne et portant sur un petit nombre de femmes asthmatiques a montré, qu'au cours de leurs cycles menstruels, 80% des asthmatiques avaient un taux d'hormones sexuelles (progestérone, œstrogènes) en dehors des limites normales [290]. Enfin, dans les études en population générale, l'irrégularité menstruelle a été également associée à l'asthme et à une moins bonne fonction respiratoire [282, 291]. Le mécanisme proposé passerait par l'insulino-résistance et le syndrome métabolique auxquels sont généralement associés ce trouble du cycle menstruel [234].

b. Asthme et grossesse

Du point de vue hormonal, la grossesse est essentiellement marquée par une très forte concentration de progestérone atteignant jusqu'à 50 à 100 fois les valeurs normales [240, 292]. Cependant la relation entre l'asthme et la grossesse est variable dans les différentes études [293, 294]. Certaines études rapportent une amélioration des symptômes d'asthme alors que d'autres rapportent une aggravation ou pas du tout de changement de la sévérité de l'asthme avec la grossesse [295-300, 301 , 302, 303]. L'amélioration des symptômes d'asthme au cours de la grossesse est souvent attribuée à la montée de niveau sérique de progestérone qui réduirait la contractilité du muscle lisse bronchique, réduisant ainsi l'obstruction bronchique. Une étude sur le suivi des asthmatiques avant et pendant la grossesse a montré une amélioration de la réactivité bronchique de ces femmes au cours de la grossesse; cependant il n'y avait pas de corrélation entre le niveau de progestérone et l'amélioration de l'HRB, suggérant que d'autres facteurs non-hormonaux contribueraient à cette amélioration [304].

c. Asthme et contraception hormonale

L'usage de contraception au cours de la période de la vie reproductive constitue une source considérable d'hormones sexuelles exogène chez la femme. Les études de l'association entre l'usage de la contraception et l'asthme de la femme (en termes d'incidence ou d'évolution) ne sont cependant pas

concluantes [234, 243, 274] Certaines études ne rapportent pas d'association entre l'usage des contraceptifs et l'asthme [268, 305] ; alors que d'autres rapportent une association négative de type dose-réponse entre l'usage des contraceptifs oraux et l'incidence de l'asthme, avec une diminution de la probabilité de développer l'asthme par année d'utilisation des contraceptifs oraux [306]. Cependant, une autre étude a plutôt rapporté une amélioration des symptômes chez les asthmatiques mais une forte prévalence des sifflements chez les non-asthmatiques utilisant des contraceptifs oraux [307]. Une récente étude qui a considéré l'effet modificateur de l'IMC dans l'association entre l'utilisation des contraceptifs oraux et l'asthme a montré une augmentation du risque de développer de l'asthme chez les femmes obèses et une diminution de risque chez les femmes maigres [270]. Une autre étude plus ancienne avait rapporté une augmentation du risque d'asthme chez les femmes de corpulence normale et chez les obèses, mais pas d'association chez les femmes maigres [308].

II.5. Asthme et Ménopause

La ménopause est un phénomène naturel défini par l'arrêt définitif des règles (aménorrhée) depuis au moins un an, qui survient autour de 50 ans. Depuis Aristote, on sait que la ménopause est associée à une altération de la santé de la femme [309]. Du fait de l'augmentation de l'espérance de vie ces dernières décennies, les problèmes de santé liés à la ménopause sont devenus des vrais problèmes de santé publique. En France par exemple, 300.000 femmes environ deviennent ménopausées chaque année [310]. Les conséquences sur la santé attribuée à la ménopause sont multiples et certains auteurs ont même suggéré l'appellation de "*syndrome ménopausique*" pour identifier une entité clinique caractérisée par les symptômes somatiques et psychologiques de la ménopause [311]. Au cours de la transition vers la ménopause environ 50% des femmes expérimentent des symptômes vasomoteurs (syndrome climatérique) qui sont dus à une carence œstrogénique secondaire à l'épuisement du capital folliculaire ovarien [234].

Alors que l'argument épidémiologique de l'effet des hormones sexuelles féminines dans l'asthme repose sur "la coïncidence entre l'évolution de l'histoire naturelle de l'asthme et l'évolution des taux d'hormones sexuelles chez la femme" [173, 188, 193, 223, 263] ; très peu d'études ont porté sur les relations entre l'incidence de l'asthme et la ménopause qui est cependant une étape de la vie génitale de la femme caractérisée par des changements considérables des niveaux d'hormones sexuelles. Pour cette dernière étape de la vie génitale de la femme, la plupart des études se sont focalisées sur l'effet du traitement hormonal de la ménopause mais pas sur les associations entre la ménopause elle-même et le risque de survenue de l'asthme.

a. Traitement Hormonal de la Ménopause et Asthme

Les études sur l'effet de THM et la survenue ou l'aggravation de l'asthme s'accordent presque toutes sur un effet néfaste des THM sur l'asthme. Certaines d'entre elles rapportent une augmentation de risque d'asthme avec l'usage de THM quelle que soit la durée d'utilisation ou le type de molécules utilisées (œstrogènes seuls, ou combinés avec les progestatifs) [257, 268]. D'autres ne rapportent une augmentation de risque que chez les utilisatrices des traitements à base d'œstrogènes seuls, alors que l'association n'est pas trouvée avec les combinés œstro-progestatifs [256]. Les études ayant stratifié l'association entre les THM et l'asthme sur l'IMC, rapportent une association positive limitée aux femmes maigres [266, 267, 312]. Collins et coll. proposent que le traitement hormonal de substitution aux œstrogènes peut être à l'origine de bronchospasmes chez certains individus [313].

Cependant, l'étude des indicateurs objectifs suggèrent plutôt un effet bénéfique ou pas d'effet des THM sur la santé respiratoire avec une meilleure fonction respiratoire et moins d'HRB chez les femmes utilisant les THM, comparées à celles qui n'en utilisent pas [314-318].

b. Asthme et Ménopause - données épidémiologiques

La plupart des études sur l'association entre l'asthme et la ménopause sont des études transversales qui ne permettent pas de séparer les nouveaux cas d'asthme, des asthmes persistants ou redevenus actifs [266, 267, 319-321] ; un bref résumé de ces études est repris dans l'annexe 10. A ce jour, seules deux études longitudinales ont été publiées sur le risque de survenue de l'asthme en fonction du statut ménopausique [257, 322].

En 1995, Troisi et coll. ont montré à partir des données longitudinales de la Nurse Health study (NHS), que l'incidence de l'asthme diminuait avec la survenue de la ménopause naturelle chez les femmes qui n'utilisaient pas de THM. Dans cette étude, l'association entre l'asthme et la ménopause disparaissait chez les femmes qui prenaient des THM. Cette étude est restée longtemps la seule étude sur le sujet, et a souvent été référencée comme argument supplémentaire pour suggérer un effet néfaste des hormones sexuelles féminines dans l'asthme [257]. Ce n'est qu'environ 10 ans plus tard que les scientifiques se sont à nouveau penchés sur l'association entre l'asthme et la ménopause. Cependant, les analyses successives étaient de type transversal et aucune d'entre elles n'a confirmé les résultats de la NHS. Au contraire, ces études transversales indiquent soit une augmentation du risque d'asthme avec la ménopause, soit l'absence d'association entre l'asthme et la ménopause. En effet, en 2006, Gomez Real et coll. ont réalisé une première analyse transversale des données de la cohorte Respiratory Health in Northern Europe (RHINE), et concluaient qu'il n'y avait pas d'association entre l'asthme et la ménopause [266]. En 2008, les mêmes auteurs ont réalisé une autre analyse transversale des données ECRHS-II et concluaient que les femmes péri-ménopausées et ménopausées avaient plus de symptômes respiratoires et plus d'asthme comparées aux femmes de même âge régulièrement réglées, mais ces associations étaient observées

uniquement chez les femmes maigres [319]. Dans la même année, Jarvis et Leynaert ont utilisé les données de la Health Survey for England et ont montré que la ménopause chirurgicale était associée à un plus grand risque d'asthme, mais il n'y avait pas d'association avec la ménopause naturelle [267]. Plus tard en 2010, dans une autre analyse transversale Songur et coll. ont montré que la ménopause était associée aux symptômes de toux et d'expectoration chronique, mais n'ont pas montré d'association avec l'asthme [320]. Enfin en 2012, une méta-analyse de Zemp et coll. concluait à une absence d'association entre l'asthme et la ménopause chez les femmes n'utilisant pas de THM, seules les utilisatrices de THM seraient à risque [321]. Cette méta-analyse n'incluait qu'une seule étude longitudinale, celle de la NHS [257]. Très récemment en 2016, une deuxième étude longitudinale a été publiée [323] et a rapporté des résultats tout à fait opposés à ceux de la NHS [257]. Dans cette nouvelle étude réalisée à partir des données du suivi de la cohorte RHINE, les femmes ménopausées étaient plus à risque de développer un asthme par rapport aux femmes encore régulièrement réglées à la fin du suivi. Cette association entre l'asthme et la ménopause ne restait significative que chez les femmes ayant un IMC dans le plus haut tertile de la population d'étude et l'interaction de l'IMC dans l'association entre le statut ménopausique et le risque d'asthme était statistiquement significative [323]. Bien que basée sur des données longitudinales, la notion de temporalité n'a pas été considérée dans cette étude, puisque les auteurs ont comparé le risque de développer de l'asthme au cours du suivi chez des femmes qui sont devenues ménopausées, par rapport aux femmes toujours pré-ménopausées à la fin du suivi. Aussi, pour les femmes ménopausées au cours du suivi, on ne sait pas si l'asthme est apparu avant ou après la ménopause. *Au total, à ce jour, la seule étude longitudinale ayant pris en compte la temporalité du développement de l'asthme et de la ménopause, est une étude relativement ancienne menée aux Etats-Unis, et qui suggère que le risque de développer de l'asthme diminue après la ménopause. Aucune étude ultérieure n'a confirmé ce résultat.*

La littérature sur l'association entre la ménopause et les marqueurs objectifs de la santé respiratoire tels que l'HRB ou la fonction respiratoire est également pauvre. L'analyse transversale des données ECRHS par Real et coll. a montré que les femmes ménopausées avaient une moins bonne fonction respiratoire. Dans cette étude les femmes non réglées depuis plus de six mois avaient un VEMS et une CVF réduits et l'association négative entre la ménopause et la fonction respiratoire était plus marquée chez les femmes maigres [319]. Une autre étude récente sur les données de la UK-biobank a également montré une diminution du VEMS et de la CVF chez les femmes ménopausées naturellement, et une association encore plus forte chez les femmes ayant subi une hystérectomie avec ou sans ovariectomie. Cette étude a également rapporté une tendance entre un âge plus précoce à la ménopause naturelle et la diminution de la fonction respiratoire [324]. On peut également noter ici les résultats d'une autre analyse menée à partir des données ECRHS, et à laquelle j'ai participé dans le cadre de mes recherches, qui a montré que la ménopause était associée à un déclin accéléré de la fonction respiratoire [322]. L'effet des hormones

sexuelles ou un vieillissement prématuré ont été avancés pour expliquer les relations entre la fonction respiratoire et le statut ménopausique [324].

Au total, la littérature sur les associations entre l'asthme et la ménopause est insuffisante et marquée par des contradictions. D'autres études de type longitudinales sont nécessaires pour améliorer la connaissance sur ce sujet et déterminer si les changements liés à la ménopause sont associés à des changements dans l'incidence de l'asthme.

En plus de ces changements hormonaux, la ménopause est également caractérisée par le changement dans le métabolisme du tissu adipeux avec une diminution de la masse maigre au profit de la masse grasse [325-327] qui s'accumule au niveau abdominal donnant à la femme ménopausée un profil androïde [327-329]. De plus, chez la femme ménopausée, le tissu adipeux devient la principale source d'œstrogènes [263, 327, 328, 330-332]. Ces éléments, associés au rôle reconnu de l'obésité dans l'asthme de la femme, et aux interactions de l'IMC dans les associations entre le risque d'asthme et le statut hormonal, soulignent l'importance de prendre en compte le changement de la masse corporelle dans l'étude de l'association entre l'asthme et la ménopause.

II.6. Déterminants socio-culturels et environnementaux de la différence homme/femme dans l'asthme

Nous regroupons sous le terme de déterminants socio-culturels les différences d'expositions liées aux habitudes culturelles, mais aussi la façon dont une population perçoit et rapporte les symptômes respiratoires, la manière dont la population ou le personnel de santé interprètent ces symptômes [3]. Les différences socio-culturelles dans la reconnaissance ou le diagnostic de la maladie peuvent expliquer une partie des différences de genre dans l'asthme. Il semble par exemple culturellement plus acceptable pour une femme de rapporter de l'essoufflement, alors que les hommes rapportent plus facilement la présence d'expectoration ou de ronflement [3, 183, 333-337]. On évoque également le déni des symptômes asthmatiques chez les jeunes adolescents, pour expliquer une part de l'inversion du sexe ratio dans la prévalence de l'asthme observée à l'adolescence [3]. Dans l'étude de la Pollution Atmosphérique et Affections Respiratoires Chroniques (PAARC) [183], le pourcentage de personnes qui rapportaient des symptômes d'essoufflement augmentait quand le VEMS diminuait, chez les hommes et les femmes. Cependant pour chaque quintile du VEMS, les femmes rapportaient plus souvent d'essoufflement par rapport aux hommes, même après ajustement sur les facteurs potentiels de confusion [183]. En outre, l'interprétation des médecins peut aussi varier selon le sexe du patient (« biais de diagnostic lié au genre »). Dans une étude en population, Dodge et coll. ont rapporté que chez des adultes rapportant les mêmes symptômes (sifflement, dyspnée ou crises d'essoufflement), les hommes étaient plus souvent diagnostiqués comme emphysémateux alors que les femmes étaient diagnostiquées comme

asthmatiques ou comme ayant une bronchite chronique [338]. Toutes ces conceptions culturelles peuvent conduire à la méconnaissance, à la sous-estimation ou par contre à la surestimation de certains diagnostics chez les hommes ou chez les femmes.

Les différences de genre dans les expositions à certains facteurs de l'environnement peuvent aussi expliquer les différences de genre dans l'asthme [183]. On estime que la rapidité de l'augmentation de l'incidence de l'asthme dans le monde (avec des fortes disparités géographiques) ne peut être expliquée par des changements génétiques, et résulte de changements dans les expositions environnementales [339]. De nombreux facteurs d'environnement sont incriminés dans le développement de l'asthme. Les effets délétères des facteurs tels que le tabac, certaines expositions professionnelles, la pollution atmosphérique et les polluants de l'air intérieur (gaz de cuisson, aéro-allergènes intérieurs) dans l'asthme ont été démontrés [12, 32, 104, 243, 340, 341-343]. Cependant à exposition égale à des facteurs environnementaux, on observe une altération plus prononcée de la fonction respiratoire chez les femmes par rapport aux hommes [183, 344-347]. Dans les modèles murins, les souris femelles sont par exemple plus susceptibles à la fumée de tabac et ont une réponse inflammatoire plus prononcée comparées aux souris mâles [348, 349]. Les études chez l'homme admettent que les femmes passent plus de temps à l'intérieur des logements et seraient plus exposées que les hommes aux polluants domestiques. Les expositions à certaines substances chimiques (notamment les désinfectants, les produits de nettoyage, ou les produits de beauté), associées au risque d'asthme, restent également confinées aux femmes [12, 95, 243, 350, 351]. Au niveau professionnel, plusieurs études rapportent que les femmes sont plus impliquées par rapport aux hommes dans le nettoyage des domiciles des particuliers et elles présentent plus souvent des symptômes respiratoires et de l'asthme [352-357]. Au niveau domestique, c'est encore les femmes qui sont plus souvent impliquées dans le maintien de la propreté et sont plus susceptibles de s'exposer à certains produits tels que les solvants et les produits de nettoyage dont les effets néfastes sur la santé respiratoire ont été démontrés [183]. Dans l'Etude des facteurs Génétiques et Environnementaux associés à l'Asthme (EGEA) par exemple, seul 2% d'hommes étaient fréquemment exposés à l'eau de Javel dans le cadre de nettoyage à domicile, contre près de 40% des femmes (résultats de ce travail de thèse) [226]. L'étude de Kovacs a montré que l'exposition potentielle aux produits de nettoyage domestique était 40% plus forte chez les femmes par rapport aux hommes [358].

Au total, les femmes restent plus exposées à certains facteurs de l'environnement notamment aux polluants d'air intérieur ; cependant, même à exposition égale, la femme peut avoir une expression différente de la maladie asthmatique ou une altération plus prononcée de la santé respiratoire.

Dans ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à l'association entre l'exposition domestique à l'eau de Javel (une exposition genre dépendante) et l'asthme. Le paragraphe II.7 reprend le contexte général et l'intérêt d'une telle analyse, particulièrement dans l'asthme non-allergique qui est un phénotype prédominant chez la femme.

II.7. Cas particulier de l'exposition domestique à l'eau de Javel

La recherche des facteurs de risque de l'asthme non-allergique de la femme s'impose, en particulier parce que une grande proportion d'asthme chez la femme adulte n'est pas attribuable à la sensibilisation allergique [64, 359]. Il y a un intérêt croissant sur le rôle des protéines de faible poids moléculaire dans la survenue de l'asthme non-allergique [25, 360-362]. Et parmi les substances de faible poids moléculaire, mises en cause dans l'asthme non-allergique, figurent les produits de nettoyage [89]. Plusieurs études ont suggéré le rôle néfaste de l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage dans la survenue ou l'aggravation de l'asthme, particulièrement chez les femmes [341, 350, 351, 363-367]. L'ignorance sur la composition des produits et la mauvaise manipulation sont évoquées pour expliquer la fréquence élevée des symptômes respiratoires chez les femmes de ménage travaillant dans les domiciles des particuliers [354, 368]. Alors que l'usage des produits de nettoyage est fortement répandu dans le monde pour l'hygiène domestique [369] et est associé à l'asthme professionnel, très peu d'études se sont intéressées aux effets de l'usage domestique des produits de nettoyage dans l'asthme. Seules trois études récentes ont montré que l'usage domestique des produits de nettoyage en sprays était associé au risque d'asthme et de symptômes respiratoires, particulièrement chez la femme [90, 187, 370]. Les produits de nettoyage actuellement proposés sur le marché contiennent de nombreux agents chimiques pouvant être classés comme sensibilisants ou irritants. L'eau de Javel est l'un des composants les plus irritants pour les voies respiratoires dans la composition des produits de nettoyage et a été associée à l'asthme professionnel [89, 341, 355, 361, 363-365, 367, 371-373]. En effet l'eau de javel est un produit utilisé depuis plus de 200 ans et quoique sa fréquence d'utilisation varie selon les pays, elle reste actuellement le produit le plus couramment utilisé pour la désinfection et le blanchissement lors du ménage à domicile [374, 375]. Les données de l'étude Européenne sur la santé respiratoire (ECRHS) montrent par exemple que parmi les personnes qui déclaraient faire le ménage à leur domicile 63% utilisaient l'eau de Javel avec un pourcentage allant de 17% chez les Suisses à 92% chez les Espagnoles [375]. L'eau de Javel commercialisée pour l'usage domestique contient entre 3 et 10% de chlore actif (irritant et oxydant) et environ 1% d'hydroxyde de sodium (utilisé comme stabilisateur) [371]. Elle a plusieurs avantages, notamment un moindre prix, une utilisation facile, sa capacité à inactiver les allergènes et une protection résiduelle contre les microorganismes [376]. Cependant, le chlore présent dans l'eau de Javel est un gaz très toxique et irritant pour les voies respiratoires et peut entraîner une hyperréactivité bronchique [79, 371, 375]. Dans la littérature, la plupart des études ont porté sur l'association entre l'exposition domestique accidentelle à l'eau de Javel et le "reactive airways dysfunction syndrom(RADS)" [377]. Cependant, on ne sait pas si une exposition prolongée à des faibles doses de type "exposition domestique courante" serait aussi associée à l'asthme. Avant ce travail de thèse [226], la seule étude qui avait porté sur l'utilisation de l'eau de Javel pour le nettoyage à domicile et la santé respiratoire chez l'adulte avait montré que les

personnes qui utilisaient fréquemment de l'eau de Javel étaient moins sensibilisées aux allergènes de l'environnement intérieur et extérieur, mais présentaient plus de symptômes respiratoires ; l'association avec l'asthme n'a pas été trouvée [375].

III. HYPOTHESES DE TRAVAIL ET OBJECTIFS

Alors que les études des cohortes d'enfants devenus adultes ont permis de décrire largement l'histoire naturelle de l'asthme de l'enfant, peu d'études se sont intéressées à l'incidence et l'évolution de l'asthme de l'adulte et encore moins ont recherché les différences hommes/femmes dans l'histoire naturelle de l'asthme avec le vieillissement. On ne sait pas si les différences de genre observées chez les enfants et les jeunes adultes persistent après l'âge de 50 ans, notamment après la période de la vie reproductive chez la femme, ni si les adultes asthmatiques présenteront une maladie plus sévère en vieillissant.

Alors qu'une partie importante de l'asthme de l'adulte n'est pas attribuable à l'allergie et que l'impact de l'allergie sur le risque de l'asthme se modifie avec l'âge, très peu d'études ont considéré le statut allergique dans l'analyse de l'incidence de l'asthme chez les hommes et les femmes. A ce jour, seule l'analyse des données ECRHS-I et II a permis d'obtenir des estimations de l'incidence de l'asthme allergique et de l'asthme non-allergique selon l'âge et le sexe, mais la population ECRHS au deuxième suivi était relativement jeune et très peu de participants avaient atteint 50 ans, et la plupart des femmes n'étaient pas ménopausées.

Alors que les études chez l'enfant montrent presque toutes que la transition de l'enfance à l'âge adulte est associée à une évolution de l'asthme favorable chez le garçon et péjorative chez la fille, et que des études cliniques chez l'adulte suggèrent que l'asthme de la femme d'une part, ou l'asthme non-allergique d'autre part, auraient un moins bon pronostic, les quelques études en population générale disposent en général de peu de recul sur le suivi des adultes asthmatiques. On ne sait pas si l'évolution de l'asthme chez l'adulte plus âgé est différente selon le genre après prise en compte du statut allergique. De plus, alors que l'obésité est désormais reconnue comme un facteur de risque dans l'incidence de l'asthme, son effet sur l'évolution de l'asthme reste très peu étudié.

L'inversion du sexe ratio de l'asthme autour de l'âge à la puberté, le moins bon pronostic observé chez les filles, et la prédominance féminine dans l'incidence de l'asthme tout au long de la période de vie reproductive sont des arguments épidémiologiques suggérant un effet des hormones sexuelles dans l'asthme. Cependant, on ne sait pas si une inversion du sexe ratio dans l'incidence de l'asthme est observée autour de l'âge à la ménopause, ni s'il y a un changement de l'incidence de l'asthme avec la survenue de la ménopause (lorsque le niveau d'hormones sexuelles féminines décroît chez la femme). A ce jour les deux seules études longitudinales ayant évalué le risque de survenue de l'asthme en fonction du statut ménopausique montrent des résultats contradictoires.

Le vieillissement de la femme est associé à des changements hormonaux mais aussi à des changements de la masse adipeuse (qui à son tour est un facteur de risque pour l'asthme). Cependant, la part de l'IMC et du changement de l'IMC dans la survenue de l'asthme chez la femme ménopausée restent insuffisamment étudiés.

Les déterminants de l'excès de risque de l'asthme chez la femme restent encore spéculatifs. La part faible de l'allergie dans l'asthme de l'adulte soulève la question de la détermination des facteurs de risques associés à l'asthme non-allergique chez l'adulte, surtout chez la femme chez qui ce phénotype est le plus fréquent. L'hypothèse d'un effet de l'exposition à certains irritants auxquels la femme est plus souvent exposée et qui seraient associés à l'asthme non-allergique, mérite d'être explorée.

L'objectif général de ce projet de thèse est d'améliorer les connaissances sur l'histoire naturelle de l'asthme allergique et non-allergique chez la femme en termes d'incidence et d'évolution avec le vieillissement (ménopause) et de préciser le rôle des facteurs de risque « genre-dépendants » dans l'asthme de la femme, en particulier l'obésité et l'exposition à des irritants de l'environnement domestique.

1. Dans la première partie de cette recherche (chapitre V), nous évaluerons l'incidence de l'asthme allergique et non-allergique chez des sujets âgés de 20 à 65 ans en testant les différences hommes/femmes en fonction de l'âge de survenue de la maladie, après prise en compte des changements de l'IMC. Nous analyserons également, chez les sujets asthmatiques à l'inclusion, si l'évolution de la maladie en termes de rémission ou persistance est différente chez les hommes et les femmes et selon le statut allergique.
2. Dans la deuxième partie (chapitre VI), nous étudierons chez les femmes de 41 à 68 ans, l'incidence de l'asthme en fonction du statut ménopausique en prenant en compte le type de ménopause (naturelle ou chirurgicale), avec un intérêt particulier pour le rôle de l'obésité et du changement de la masse corporelle dans ces relations.
3. Dans la troisième partie (chapitre VII), nous analyserons si l'exposition domestique à l'eau de javel (un produit irritant communément utilisé) est associée à l'asthme allergique et non-allergique de la femme. Les associations entre l'exposition à l'eau de Javel et le niveau sérique de CC-16 seront également étudiées. Enfin, chez les asthmatiques, les associations entre l'utilisation domestique de l'eau de Javel et les profils inflammatoires de l'asthme seront étudiées.

IV. MATERIEL ET METHODES : choix des cohortes

Ce travail de thèse a été conduit en utilisant trois grandes bases de données dont une base européenne (European Community Respiratory Health Survey ; ECRHS) et deux bases françaises (Etude Epidémiologique auprès des femmes de la mutuelle générale de l'Education Nationale ; E3N et L'Etude Epidémiologiques des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme et de l'hyperréactivité bronchique ; EGEA). Ce chapitre reprend les motivations du choix de chacune des bases en fonction de la question de recherche et une présentation succincte de ces trois bases de données. Le design des cohortes, les méthodes statistiques spécifiques, la description des variables de chaque base, sont détaillés dans les chapitres V, VI et VII correspondant aux analyses ayant respectivement utilisé les bases de données ECRHS, E3N et EGEA.

- Les données de la cohorte ECRHS, menée en population générale chez des sujets initialement âgés de 20 à 44 ans suivis pendant 20 ans, fournissent des informations détaillées sur l'asthme, le statut allergique et la fonction ventilatoire et sont utilisées dans ce travail de thèse pour étudier les différences hommes/femmes dans l'incidence de l'asthme allergique et non-allergique ainsi que les différences de genre dans la progression de l'asthme chez l'adulte (partie V).
- Les données de la cohorte E3N, qui permet de disposer d'informations collectées à intervalles réguliers sur l'incidence de l'asthme et les évènements de la vie génitale, chez des femmes initialement âgées de 40-65 ans, sont utilisées pour étudier les associations entre le statut ménopausique des femmes et l'incidence de l'asthme (partie VI).
- Les données de l'étude EGEA permettent de bien définir les caractéristiques phénotypiques de l'asthme. Ces données contiennent des informations très détaillées sur les expositions environnementales, notamment des informations sur la fréquence d'utilisation de divers produits de nettoyage dont l'eau de Javel. L'étude EGEA comporte également l'information sur des marqueurs objectifs de lésions épithéliales tels que le dosage de la CC-16. Ces données sont exploitées pour étudier l'association entre l'exposition domestique à l'eau de javel et l'asthme allergique et non-allergique de la femme (partie VII).

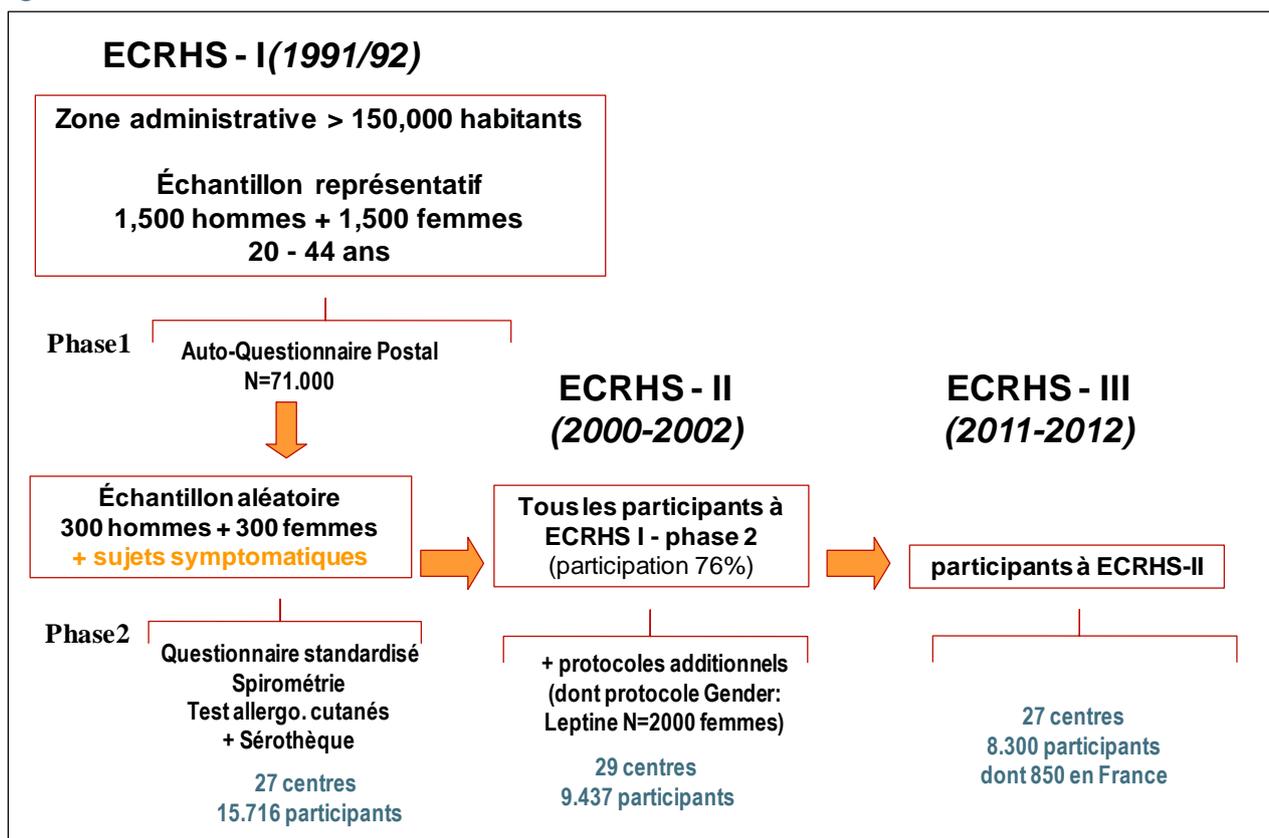
Du fait du calendrier de la disponibilité des données, la comparaison hommes/femmes dans l'incidence et l'évolution de l'asthme (chapitre V) a finalement été réalisée après l'analyse sur la ménopause à partir des données E3N. Toutefois, ce manuscrit reprend le travail dans l'ordre de nos hypothèses de recherche.

V. DIFFERENCES HOMMES/FEMMES DANS L'INCIDENCE ET LA PROGRESSION DE L'ASTHME DANS LA COHORTE ECRHS

V.1. Design de la cohorte ECRHS

L'European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) est une vaste étude multicentrique internationale qui a été mise en place au début des années 1990. Dans sa conception, l'étude ECRHS avait pour objectifs : -d'estimer chez l'adulte les variations de la prévalence de l'asthme, des symptômes asthmatiques et l'hyperréactivité bronchique en Europe; -d'estimer les déterminants du déclin de la fonction respiratoire chez l'adulte en population générale et les variations dans l'exposition aux facteurs de risque d'asthme en évaluant dans quelle mesure ces variations expliqueraient les variations de la prévalence de l'asthme, - et d'estimer enfin les différences dans les pratiques médicales de l'asthme à travers l'Europe. Cette étude devait donc couvrir les différentes régions de l'Europe et avait inclus 27 centres répartis dans 14 pays. Cette étude a été la première à utiliser sur une grande échelle des outils standardisés mis au point pour étudier l'épidémiologie de l'asthme, dans des zones géographiques contrastées, avec des niveaux différents d'exposition. La validité de cette étude est universellement reconnue, grâce à la standardisation stricte du recueil des données et aux contrôles de qualité mis en œuvre tout au long de sa réalisation. Les questionnaires ECRHS étaient conçus pour répondre à des questions spécifiques sur la distribution de l'asthme et le traitement de l'asthme chez l'adulte dans la Communauté Européenne. La première enquête a eu lieu entre 1991 et 1992, la deuxième enquête entre 2000 et 2002 et la troisième entre 2011 et 2012.

Figure 9 Différentes Phases de la cohorte ECRHS



L'enquête, conduite en population générale chez des sujets initialement âgés de 20 à 44 ans, a été réalisée comme suit :

Phase 1 de ECRHS I (1990) :

Une première phase de sondage (ECRHS I-phase 1) a été réalisée par auto-questionnaire envoyé par voie postale. Cette phase initiale avait inclus 27 centres avec un total de 71.000 répondants aux questionnaires. Chaque centre correspondait à une zone géographique avec des limites administratives précises, avec une population d'au moins 150.000 habitants et qui disposait d'une base de sondage permettant le tirage au sort des sujets. Dans un premier temps, chaque centre a constitué un échantillon de 1.500 hommes et 1.500 femmes âgés de 20 à 44 ans, représentatif de la population générale. Les personnes ainsi désignées recevaient un auto-questionnaire postal comportant des questions sur l'asthme, les symptômes respiratoires liés à l'asthme et la rhinite allergique. Les 27 villes participantes à ECRHS sont : Antwerp-South, Antwerp-City, Aarhus, Hamburg, Tartu, Erfurt, Galdakao, Albacete, Oviedo, Huelva, Bordeaux, Grenoble, Montpellier, Paris, Norwich, Reykjavik, Bergen, Göteborg, Umea, Basel, Melbourne, Barcelona, Pavia, Turin, Verona, Ipswich et Uppsala.

Phase 2, ECRHS I (1991-1992)

Dans chaque centre, un sous-échantillon de 300 hommes et 300 femmes, a été tiré au sort parmi les répondants au questionnaire postal, et a ensuite été convoqué à l'hôpital. De plus tous les sujets rapportant des symptômes évocateurs d'asthme au questionnaire postal ont également été invités à participer à la cohorte, on l'appellera dans ce travail "*l'échantillon symptomatique*" de ECRHS. Un total de 15.716 sujets a participé à cette phase 2. L'examen comprenait :

- un questionnaire détaillé, sur les symptômes respiratoires et leurs traitements, les conditions de vie actuelles et dans l'enfance (habitat, tabagisme, alimentation, exposition professionnelle etc.), administré par un enquêteur formé au préalable. Un extrait des questionnaires est repris dans l'annexe 11.

- des mesures de la fonction respiratoire (EFR) : pour mesurer le VEMS et la CVF suivant un protocole standardisé. Tous les sujets devaient tenter au moins 5 manœuvres d'expirations forcées. Le test de la fonction était abandonné si après 9 essais, on n'avait pas obtenu 2 manœuvres techniquement satisfaisantes. Chez les fumeurs et les participants sous corticostéroïdes inhalés (CSI), l'épreuve était réalisée au moins une heure après la dernière cigarette ou la dernière inhalation de CSI. Une spirométrie de base et une épreuve à la méthacholine ont été effectuées. La valeur du VEMS prédit était calculée par la formule :

$$4,30 H - 0,029 A - 2,49 \text{ (chez les Hommes)} \text{ et } 3,95 H - 0,025 A - 2,60 \text{ (chez les femmes)}$$

Avec H=taille en mètre et A=âge en année

- une prise de sang pour le dosage des IgE totales et spécifiques aux acariens, graminées, chat et cladosporium

- des tests allergologiques cutanés (SPT) : réalisés à l'aide de Phazets (Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Suède), qui sont des lancettes pré-revêtues d'extraits d'allergènes lyophilisés standards. Une liste commune d'allergènes standards a été utilisée dans tous les centres, sauf si la réglementation locale l'interdisait. Les allergènes qui ont été sélectionnés pour l'utilisation dans toutes les régions incluaient : Dermatophagoïdes pteronyssinus, chat, Alternaria alternata, Cladosporium herbarum, phléole, bouleau, Parietaria judaica (pariétaire), olivier et ambroisie, avec un témoin positif (histamine) et un contrôle négatif. La liste comprenait également certains allergènes régionaux et chaque centre pouvait ajouter jusqu'à deux allergènes d'importance locale.

ECRHS II (entre 2000-2002) –suivi à 10 ans

Tous les sujets ayant participé à l'examen à l'inclusion (ECRHS I, phase 2) étaient éligibles pour l'examen de suivi à 10 ans, qui a été réalisé entre 2000 et 2002. Mis à part les tests cutanés qui n'ont pas été refaits, cet examen reprenait l'ensemble du protocole initial, avec des mesures de la fonction pulmonaire strictement standardisées par rapport à l'inclusion, complété par des nouveaux protocoles ou questionnaires, découlant de l'avancement des connaissances ou des questions soulevées par les analyses transversales des données à l'inclusion. Le protocole comprenait ainsi des questions supplémentaires sur l'activité physique, l'exposition à la pollution extérieure, l'exposition professionnelle, la qualité de vie, et sur le statut hormonal des femmes. Une sérothèque et une ADNthèque ont été constituées. Des dosages hormonaux (dont leptine, adiponectine, œstradiol, progestérone, LH et FSH) ont été également réalisés. Un total de 9.437 sujets (dont 1.165 asthmatiques) a été réexaminé à ECRHS-II.

ECRHS III, suivi à 20 ans (27 centres participants)

Tous les sujets ayant participé à l'examen à ECRHS I, phase 2 étaient éligibles pour l'examen de suivi à 20 ans, qui a été réalisé entre 2011 et 2012 (ECRHS-III). Le protocole reprenait le protocole à ECRHS II (sauf l'HRB), complété par un test de réversibilité de la fonction respiratoire, une mesure du NO exhalé, une mesure de l'impédance, des tests cutanés allergiques et des questionnaires additionnels (alimentaire, qualité de vie, exposition aux rayons du soleil, sommeil etc.). Plus de 8.300 sujets, dans 27 centres (dont 4 en France), ont répondu au questionnaire postal de suivi à 20 ans. Les données de l'examen clinique et paracliniques sont disponibles pour un peu plus de 7040 sujets (dont 850 en France). Le protocole a été approuvé par les comités éthiques locaux.

V.2. Variables d'intérêts et population d'étude

Ce paragraphe décrit les données de l'étude européenne pour la santé respiratoire (ECRHS), qui sont utilisées pour étudier le risque de survenue de l'asthme allergique et non-allergique en fonction du genre en population générale chez des sujets initialement âgés de 20 à 44 ans suivis pendant 20 ans. Ces données sont également utilisées pour analyser, chez les sujets asthmatiques à l'inclusion, si l'évolution de la maladie (en termes de rémission ou persistance) est différente chez les hommes et les femmes et selon le statut allergique.

V.2.1 Variables d'intérêts

a. **L'asthme et les symptômes respiratoires** : *L'asthme confirmé par un médecin* était défini suivant les critères de l'American Thoracic Society (ATS) par la réponse positive aux 2 questions suivantes : "Avez-vous déjà eu de l'asthme ?" Si oui "Le diagnostic a-t-il été confirmé par un médecin ?". Les participants ne rapportant pas la confirmation de leur diagnostic par un médecin étaient exclus de cette définition. *L'asthme-vie* correspondait à la réponse positive à la première question seulement. Comme précédemment utilisé dans ECRHS, *un score de symptômes respiratoires* à 6 niveaux, dérivé du score de Pekkanen qui a 8 niveaux, [378, 379] était construit à partir de la somme des réponses positives aux 5 questions suivantes (une réponse positive est notée 1 et une réponse négative 0) : (1) "Avez-vous eu des sifflements dans la poitrine, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ? Si oui, avez-vous été essoufflé(e), même légèrement, quand vous aviez ces sifflements" ; (2) "Vous êtes-vous réveillé(e) avec une sensation de gêne respiratoire, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ?" ; (3) "Avez-vous eu une crise d'essoufflement, au repos, pendant la journée, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ?" ; (4) "Avez-vous eu une crise d'essoufflement après un effort intense, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ?" ; (5) "Avez-vous été réveillé(e) par une crise d'essoufflement, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ?". Ce score était ensuite transformé en une variable catégorielle à 3 classes : pas de symptôme, 1 à 2 symptômes ou plus de 2 symptômes. Les participants ayant un asthme confirmé par un médecin et qui rapportaient l'utilisation de traitement pour l'asthme au moment de la réponse au questionnaire, des crises d'asthme ou des symptômes respiratoires dans les 12 derniers mois (les 5 symptômes du score) étaient considérés comme ayant un *asthme actif*. L'âge à la première crise d'asthme a été renseigné, le cas échéant.

Le symptôme de toux chronique était défini par les questions suivantes : "Toussez-vous habituellement en vous levant, en hiver ? Si oui "Toussez-vous comme cela presque tous les jours pendant 3 mois de suite chaque année ?". Nous avons défini *l'expectoration chronique* par les questions ci-après : Avez-vous habituellement des crachats provenant de la poitrine en vous levant, en hiver ? Si oui ; Crachez-vous comme cela presque tous les jours pendant 3 mois de suite chaque année ?

b. **La progression de l'asthme** était définie chez les asthmatiques actifs à l'inclusion, en termes de :

- Rémission ou persistance : un asthmatique actif à ECRHS-I qui restait actif à ECRHS-III était considéré comme un asthme persistant, alors qu'un asthmatique actif à ECRHS-I qui ne rapportait pas de traitement à ECRHS-III, ni de symptômes respiratoires, ni de crises dans les 12 derniers mois précédant l'enquête ECRHS-III, était considéré comme ayant un asthme en rémission.
- Stabilité, amélioration ou détérioration du score de symptômes respiratoires : une différence entre le score de symptômes à la fin du suivi et à l'inclusion (delta score) était calculée. Les asthmatiques qui rapportaient un score de symptômes respiratoires plus élevé à la fin du suivi par rapport au score à l'inclusion (delta score > 0) étaient classés comme ayant une "détérioration" de leur santé respiratoire. Ils étaient considérés comme "améliorés" si le delta symptômes était inférieur à 0 ou "stable" si le delta score était à 0.
- Déclin du VEMS : le VEMS en valeur absolue (ml) et le pourcentage de la valeur prédite étaient pris en compte. Le déclin en valeur absolue (exprimé en ml/an) correspondait à la différence entre le VEMS à la fin du suivi et le VEMS à l'inclusion, rapportée à la différence entre l'âge à la fin du suivi et l'âge à l'inclusion. Le déclin en pourcentage de la valeur prédite du VEMS correspondait à la différence des pourcentages prédits à la fin du suivi et à l'inclusion rapportée à la différence d'âge.
- L'évolution du degré d'obstruction bronchique : était évaluée par la différence du rapport VEMS/CVF entre la fin du suivi et l'inclusion, rapportée à la différence entre l'âge à la fin du suivi et l'âge à l'inclusion

c. Le statut allergique : Dans les analyses de ce travail de thèse, nous avons défini l'allergie sur la base des tests cutanés allergiques (SPT). Nous avons défini l'allergie en prenant en compte les neuf allergènes les plus communs dans tous les centres et avons considéré qu'un sujet était allergique s'il avait au moins un test cutané positif sur au moins 9 allergènes testés. Un test était considéré comme positif si le diamètre moyen de la réaction cutanée atteignait ou dépassait 3 millimètres pour un allergène donné. Ce statut allergique n'était défini que pour les participants à ECRHS-I et à ECRH-III car les tests n'ont pas été réalisés à ECRHS-II. **L'asthme allergique** et **non-allergique** correspondaient à la déclaration d'un asthme confirmé par un médecin associé à un test cutané positif ou négatif respectivement. Pour les asthmatiques incidents nous avons considéré leur statut allergique à ECRHS-III et pour étudier la progression de l'asthme au cours du suivi, nous avons pris en compte le statut allergique à ECRHS-I.

d. L'IMC : Le poids et la taille ont été recueillis dans toutes les enquêtes ECRHS. L'IMC était calculé par le rapport du poids (en kilogramme) sur le carré de la taille (en mètre). Les valeurs de l'IMC étaient ensuite regroupées en 4 classes : <20 kg/m², 20-24,9 kg/m², 25-29,9 kg/m², ≥30 kg/m² pour les ajustements et en deux classes pour les analyses stratifiées ("poids normal" si IMC < 25 kg/m² et "surpoids/obèses" si IMC ≥ 25 kg/m²). Etant donné que le suivi ECRHS s'est étendu sur 20 ans, nous

avons également pris en compte le changement de poids des participants en calculant un delta IMC qui correspondait à la différence des IMC rapporté à ECRHS-III et à ECRHS-I.

- e. L'activité physique :** La question sur l'activité physique a été introduite à partir de ECRHS-II et comprenait une question sur la fréquence et une autre sur l'intensité de l'activité physique. La question sur la fréquence (A quelle fréquence faites-vous de l'exercice physique au point d'être essoufflé(e) ou de transpirer ?) comprenait 7 modalités de réponses : tous les jours, 4 à 6 fois par semaine, 2 à 3 fois par semaine, une fois par semaine, une fois par mois, moins d'une fois par mois, jamais. La question sur l'intensité (Combien d'heures par semaine faites-vous de l'exercice physique au point d'être essoufflé(e) ou de transpirer ?) comportait 6 modalités de réponse : aucune, environ une demi-heure, environ une heure, entre 2 à 3 heures, environ 4 à 6 heures et 7 heures ou plus. Comme précédemment dans ECRHS-II [380], en prenant en compte la fréquence et l'intensité, les sujets étaient classés comme actifs s'ils s'exerçaient pendant au moins environ 1 heure et au moins 2 à 3 fois par semaine, autrement ils étaient classés comme non-actifs.
- f. Le statut tabagique :** Les enquêtes ECRHS incluaient plusieurs questions sur le tabagisme. Les fumeurs correspondaient aux personnes qui avaient fumé pendant au moins 1 an (c'est-à-dire au moins 20 paquets de cigarettes ou 360 grammes de tabac pendant la vie, ou au moins 1 cigarette par jour ou 1 cigare par semaine, pendant 1 an). Les participants fumeurs renseignaient également l'âge où ils ont commencé à fumer, l'âge où ils ont arrêté de fumer (le cas échéant), la quantité de cigarettes fumées par jour pour les fumeurs actuels et également les quantités passées pour ceux qui avaient arrêté de fumer. A partir de ces différentes questions nous avons reconstitué *l'histoire du tabagisme* de chaque sujet au cours des 20 ans de suivi de la manière suivante :
- Les non-fumeurs : participants rapportant n'avoir jamais fumé.
 - Les ex-fumeurs confirmés : les personnes qui avaient arrêté de fumer depuis au moins un an avant la première enquête et qui n'avaient plus fumé au cours du suivi.
 - Les ex-fumeurs récents : les fumeurs à la première enquête qui à ECRHS-III ont arrêté de fumer.
 - Les rechutes ou les débutants (regroupés à cause d'effectifs faibles) : correspondaient respectivement aux ex-fumeurs à ECRHS-I qui ont recommencé à fumer à ECRHS-III ou les personnes qui n'avaient jamais fumé à ECRHS-I et qui ont commencé à fumer au cours du suivi (ECRHS-II ou ECRHS-III).
 - Les fumeurs actuels ayant fumé moins de 15 paquets années entre ECRHS-I et ECRHS-III
 - Les fumeurs actuels ayant fumé 15 paquets années ou plus entre ECRHS-I et ECRHS-III
- g. Le niveau socio-économique :** Les données ECRHS comportent plusieurs informations permettant de déterminer le niveau socio-économique des participants. Comme précédemment dans ECRHS [61], nous avons, dans le cadre de ce travail de thèse, exploité l'âge à la fin des études renseigné à ECRHS-I, comme indicateur du niveau socio-économique. Les participants qui avaient arrêté leurs études avant 16 ans étaient classés dans la catégorie "études primaires" ceux qui avaient arrêté entre 16 et 18 ans

dans la catégorie “études secondaires” et ceux qui étaient encore étudiants à plein temps ou qui avaient arrêté leurs études au-delà de 18 ans dans la catégorie “études supérieures”.

- h. Les expositions professionnelles et domestiques :** Le questionnaire sur les activités professionnelles incluait plusieurs questions notamment sur les expositions à des vapeurs, gaz, poussières ou fumées (disponible à ECRHS-I, II et III). A ECRHS-II, des questions plus détaillées étaient introduites, notamment au sujet des expositions professionnelles et domestiques aux produits de nettoyage et de désinfection avec des précisions sur les types de produits utilisés ainsi que sur la fréquence d'utilisation de chacun de ces produits. A partir de ECRHS-II, les participants renseignaient également leurs expositions aux produits de nettoyage lors des ménages à domicile.
- i. Autres antécédents :** Plusieurs questions sur les antécédents familiaux et personnels ont été recueillies à ECRHS-I, notamment l'asthme parental (père ou mère) ou dans la fratrie, l'environnement dans lequel les sujets avaient grandi (rural, grande ville, ferme), les infections respiratoires sévères dans l'enfance avant l'âge de 5 ans.
- j. Centres :** ECRHS est une étude multicentrique incluant 27 centres répartis dans 14 pays de l'Europe. Le questionnaire était traduit dans les différentes langues et le même protocole d'examen était appliqué dans tous les centres participants.

V.2.2. Population d'étude

Pour estimer l'incidence de l'asthme allergique et non-allergique chez les hommes et les femmes, seul l'échantillon randomisé de la phase 2 de ECRHS-I a été inclus ; les participants invités parce qu'ils présentaient des symptômes respiratoires (échantillon symptomatique) n'étaient pas pris en compte dans l'estimation de l'incidence. Les participants qui rapportaient un asthme-vie et les participants des centres qui n'avaient pas réalisé au moins 9 tests cutanés étaient exclus. Les sujets qui n'avaient pas fourni d'information sur l'asthme-vie à ECRHS-I, les participants qui n'étaient pas revus à ECRHS-III ou ceux qui n'avaient pas renseigné leur statut sur l'asthme confirmé par un médecin à ECRHS-III étaient également exclus (Figure 10 : Flow chart).

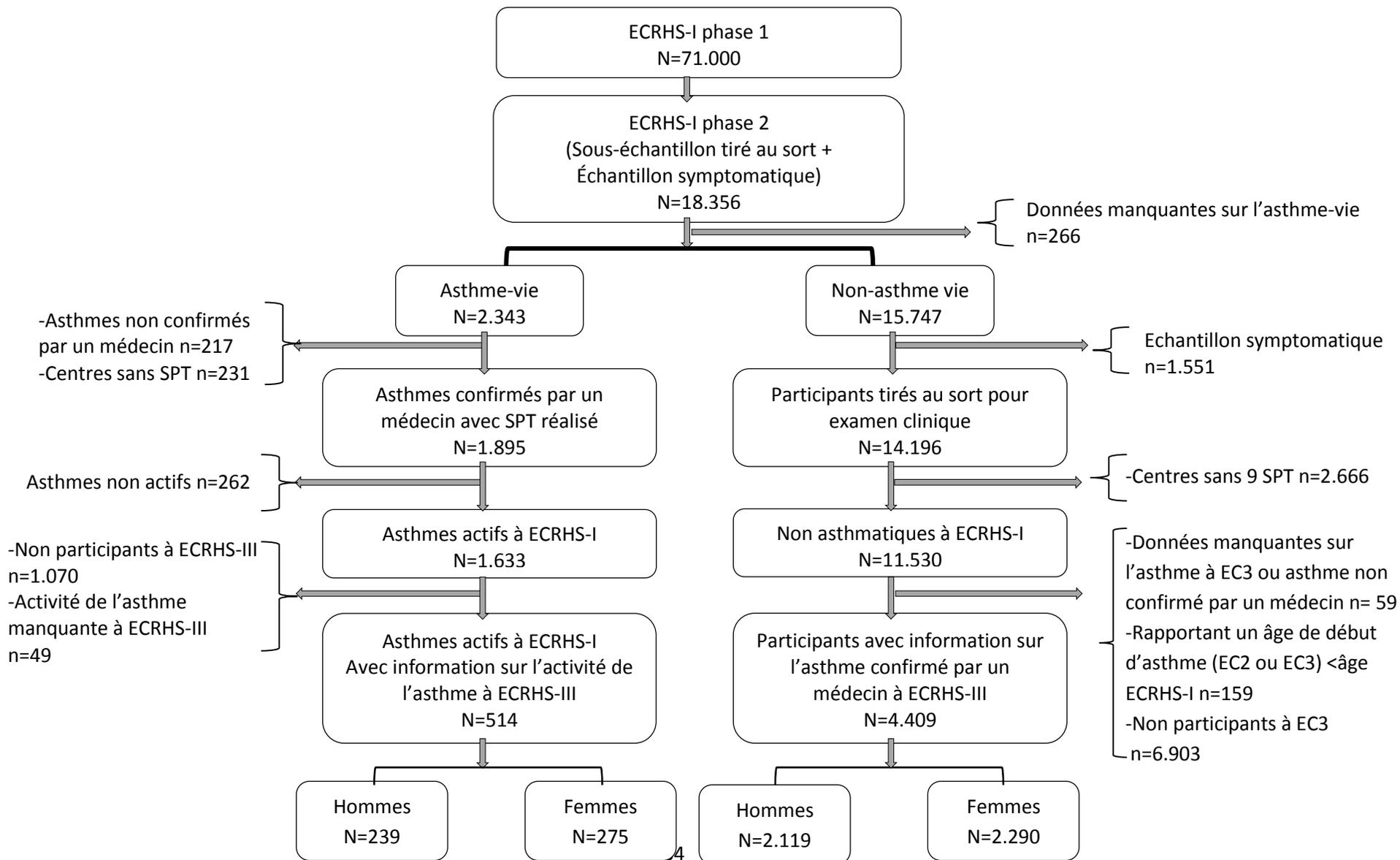
Les asthmatiques qui rapportaient un asthme confirmé par un médecin et actif à ECRHS-I, avec un statut allergique défini et qui étaient revus à ECRHS-III, étaient inclus pour l'analyse de la différence hommes/femmes dans la progression de l'asthme allergique et non-allergique (Figure 10).

V.2.3. Gestion des données manquantes

Les participants qui n'avaient pas d'information sur les variables d'intérêt principal (l'asthme-vie pour tous les participants, l'asthme confirmé par un médecin pour les asthmatiques) étaient exclus de nos analyses. Parmi les participants inclus, 1,3% n'avaient pas renseigné leur poids ni leur taille aux 3 enquêtes, 3,1% n'avaient renseigné les informations sur le poids qu'à un seul des 3 questionnaires et moins de 5%

n'avaient renseigné ces informations que à 2 des 3 enquêtes. Pour chaque sujet, le changement de poids était pris en compte par la différence des IMC entre les différentes enquêtes (soit Δ_{12} la différence entre les IMC de ECRHS-I et de ECRHS-II, Δ_{23} la différence entre ECRHS-II et III, Δ_{13} la différence entre ECRHS-I et ECRHS-III). La moyenne de ces deltas par classes d'âge de 5 ans et par sexe était estimée. Aussi, pour les sujets pour qui la valeur de l'IMC à l'inclusion était manquante, l'imputation était faite de la manière suivante : si on disposait des IMC à ECRHS-II et ECRHS-III, dans l'hypothèse que le sujet gagnait (ou perdait) le même nombre de kilogrammes tous les 10 ans, l'IMC à ECRHS-I correspondait à l'IMC à ECRHS-II auquel nous avons soustrait le delta entre ECRHS-II et ECRHS-III. Pour les participants pour lesquels, une seule valeur de l'IMC était disponible (ECRHS-II ou III), l'IMC à l'inclusion correspondait à l'un des IMC disponibles auxquels nous avons soustrait la moyenne du delta de l'IMC de la classe d'âge et du sexe du sujet.

Figure 10 Flow chart de la population ECRHS pour l'analyse de la différence hommes/femmes dans l'incidence et l'évolution de l'asthme allergique et non-allergique en population générale



V.3. Analyses statistiques

De façon générale, pour toutes les analyses dans ce travail de thèse, la description des variables quantitatives était réalisée à l'aide des moyennes et écarts-types et les comparaisons effectuées par le test de Student ou par l'analyse des variances. Pour la description des variables qualitatives, nous avons utilisé la fréquence accompagnée de pourcentages pour la description et le test du Khi-deux pour la comparaison. La tendance était évaluée pour certaines analyses par le test de Mantel Haenszel. Le seuil de signification de tous ces tests était à 0,05. Toutes les analyses de ce travail de thèse étaient effectuées avec le logiciel SAS 9.3.

V.3.1 Différences hommes/femmes dans l'incidence de l'asthme allergique et non-allergique

a. Calcul de l'incidence de l'asthme allergique et non-allergique

Les participants qui rapportaient n'avoir jamais eu de l'asthme-vie à ECRHS-I (en 1991/1992) étaient considérés comme à risque de développer un asthme entre ECRHS-I et III. Les cas incidents correspondaient aux sujets qui n'avaient jamais eu "d'asthme-vie" à l'inclusion et qui rapportaient un "asthme confirmé par un médecin" à ECRHS-II ou à ECRHS-III. Pour chaque sujet, le nombre de personnes années à risque était calculé de la date de la réponse au premier questionnaire (1991/1992) à la date de survenue de l'asthme, ou à la date de la réponse au troisième questionnaire (en 2011/2012). Parce que l'asthme allergique et l'asthme non-allergique semblent être deux phénotypes différents et que les différences de genre dans l'asthme dépendent du statut allergique [60, 61], nous avons considéré séparément les nouveaux cas "d'asthme allergique" et "d'asthme non-allergique", suivant que le participant qui avait nouvellement développé de l'asthme avait un test cutané positif ou un test négatif respectivement à ECRHS-III. L'incidence de l'asthme allergique correspondait au nombre de nouveaux cas d'asthme allergique rapporté au nombre total de personnes années à risque d'asthme et l'incidence de l'asthme non-allergique au nombre de nouveaux cas d'asthme non-allergique rapporté au nombre total de personnes années à risque. Etant donné que dans les études précédentes la différence de genre dans l'asthme variait avec l'âge des sujets mais aussi avec l'âge de début de la maladie [188, 194, 196, 200, 381], nous avons également estimé l'incidence de l'asthme allergique et non-allergique en fonction de l'âge de la survenue de l'asthme en 4 classes (asthme à 30 ans ou avant, entre 31 et 40 ans, entre 41 et 50 ans et après 50 ans) et en fonction de l'âge des participants à l'inclusion dans l'étude (en 3 classes :30 ans, 30-40 ans, >40 ans). Certaines études suggèrent que l'obésité est un facteur de risque d'asthme chez la femme et non pas chez l'homme [72, 108, 109, 117-119, 382], aussi les taux d'incidence étaient également stratifiés sur l'IMC en deux classes (corpulence normal :IMC<25Kg/m² vs surpoids/obèse : IMC≥25Kg/m²).

b. Comparaison des incidences de l'asthme allergique et non-allergique chez les femmes par rapport aux hommes : Choix du modèle statistique et analyses

Pour comparer le risque de survenue d'asthme chez les femmes comparées aux hommes, nous avons utilisé un modèle de régression logistique multinomiale à effets mixtes en prenant le centre comme effet aléatoire. L'étude ECRHS est une étude multicentrique incluant plusieurs régions d'Europe. Il est important de prendre en compte l'appartenance à une région parce que d'une part les personnes issues d'une même région peuvent être exposées aux mêmes facteurs de risque environnementaux et d'autre part parce qu'il est admis aujourd'hui que la rapidité de l'évolution de l'incidence de l'asthme serait plus l'effet des différences culturelles et environnementales [339]. Le modèle mixte est un modèle comportant à la fois des facteurs à effets fixes, et des facteurs à effets aléatoires. Pour les facteurs à effets fixes, les différents niveaux sont fixés une fois pour toute et les effets associés sont des paramètres qui interviennent dans l'estimation de la moyenne du modèle. Les facteurs à effets aléatoires (qui vont intervenir au niveau de la variance du modèle) ont, a priori, une grande quantité de niveaux, les observations réalisées correspondant à un nombre restreint de ces niveaux, pris aléatoirement [383]. On va ainsi modéliser ces niveaux en tant qu'observation d'une variable aléatoire normale, de moyenne nulle (défini par les effets fixes) et de variance inconnue, à estimer. Chaque facteur à effets aléatoires est donc caractérisé par un paramètre de variance qu'il faudra estimer, en plus de la variance des erreurs du modèle. L'estimation des paramètres du modèle se fait grâce à l'estimateur du maximum de vraisemblance. Les modèles mixtes permettent de spécifier des matrices de covariance entre les variables.

L'équation du modèle a la forme suivante :

$$Y = X\beta + Z\gamma + \varepsilon$$

Où y est la variable à expliquer (ici l'asthme), X rassemble les facteurs associés aux effets fixes (ce sont les variables classiques de la régression linéaire ou logistique), β est un vecteur de coefficients associés aux effets fixes, Z est une matrice rassemblant les effets aléatoires (ce sont des variables qui ne peuvent pas être supposées fixes, ici le centre avec plusieurs sujets), γ est un vecteur de coefficients associés aux effets aléatoires et ε est un vecteur rassemblant les erreurs associées à chaque observation.

Le risque de développer de l'asthme au cours du suivi chez les femmes était comparé au risque chez les hommes (catégorie de référence). L'asthme était introduit dans le modèle comme une variable qualitative à trois niveaux (multinomial) : non-asthme (catégorie de référence), asthme allergique et asthme non-allergique. En effet, lorsque la variable à expliquer Y peut prendre plusieurs (k) valeurs non ordonnées >2 (comme ici le statut asthmatique), le modèle multinomial est le plus robuste par rapport au modèle binomial dans lequel la variable à expliquer (Y) ne peut prendre que deux valeurs (par exemple oui/non ; malade/non-malade). La régression logistique multinomiale consiste à désigner une catégorie de référence, la première par exemple (ou la $K^{\text{ème}}$, ici "non asthme") pour fixer les idées,

et à exprimer chaque logit (ou log-odds) des (K+1) modalités par rapport à cette référence à l'aide d'une combinaison linéaire des variables prédictives [384].

L'appartenance à un centre était traitée comme effet aléatoire du modèle mixte. Les variables associées à l'asthme dans le modèle univarié ou celles connues (dans la littérature) comme facteurs de risque d'asthme étaient introduites dans le modèle final. Les odds-ratio étaient ajustés sur : l'âge à l'inclusion (en variable continue) ; l'IMC en variable catégorielle à 4 classes (: <20, [20-25[, [25-30[, >=30), la différence d'IMC entre l'inclusion et la fin du suivi (en variable continue); l'histoire du tabagisme (variable catégorielle à 6 niveaux : les non-fumeurs, les ex-fumeurs confirmés, les ex-fumeurs récents, les rechutes ou débutants, les fumeurs actuels avec moins de 15 paquets années au cours du suivi et les fumeurs actuels ayant fumé 15 paquets années ou plus au cours du suivi) ; l'activité physique (variable catégorielle à 2 niveaux : actif et non actif); les expositions professionnelles aux fumées, poussières, gaz ou vapeurs (variable catégorielle à 2 niveaux) ; les expositions professionnelles aux produits de nettoyage et de désinfection ; les expositions domestiques aux sprays ou à l'eau de Javel ; l'âge à la fin des études (variable catégorielle à 3 niveaux) ; l'asthme parental (variable catégorielle à 2 niveaux : asthme paternel ou maternel ; pas d'asthme parental); les infections respiratoires dans l'enfance.

c. Analyses de sensibilité : Rationnel et méthodes

1. Chez les participants qui ne rapportaient aucun symptôme respiratoire de type asthmatique à l'inclusion (score de symptômes respiratoires=0) afin d'exclure toute possibilité de considérer comme asthme incident des sujets qui avaient déjà un asthme non encore diagnostiqué à l'inclusion.

2. En excluant les participants qui avez un rapport VEMS/CVF ≤ 80% : afin de surmonter le biais de diagnostic avec la BPCO.

3. En excluant les participants exposés professionnellement aux fumées, gaz, poussières, vapeurs afin de prendre en compte un éventuel biais résiduel, parce que d'une part ces expositions sont fortement associées à l'asthme et d'autre part elles sont très genre-dépendantes.

4. En excluant les participants exposés professionnellement aux produits de nettoyage ou de désinfection parce que plusieurs études ont montré que les personnels de ménage avaient un risque accru de développer de l'asthme (surtout de l'asthme non-allergique) et qu'il existe une prédominance féminine dans cette profession [353, 354, 355].

5. En excluant les participants qui utilisaient fréquemment (plus de 4 jours par semaine) de l'eau de javel ou des produits en sprays lors du ménage dans leur domicile car au cours de ce travail de thèse, nous avons montré, à partir des données de l'étude EGEA, une association forte entre l'utilisation fréquente de l'eau de Javel dans le cadre du nettoyage à domicile et l'asthme non-allergique chez la femme [226]

et d'autres études ont montré une association entre l'utilisation des produits en sprays et l'asthme ou les symptômes respiratoires [90, 187, 370].

6. En excluant les femmes qui utilisaient des traitements hormonaux (contraceptif ou THM) au moment de la réponse aux questionnaires : parce que plusieurs études ont suggéré que le THM est associé à une augmentation de risque de survenue d'asthme [256, 257, 266-268, 312] et certaines études suggèrent que la contraception est également associée à un risque d'asthme [270, 308]. Aussi, quoique nous disposions des données sur la contraception et le THM, l'ajustement sur ces variables serait absurde parce que il n'y aurait pas de modalité de réponse chez les hommes ; en excluant les femmes utilisatrices de traitements hormonaux, nous avons pu exclure la possibilité que la différence observée soit l'effet d'un apport exogène d'hormones sexuelles chez la femme.

d. Analyses stratifiées : Rationnel et méthodes

1. *Analyse stratifiée sur l'IMC* : car l'obésité semble être un facteur de risque pour l'asthme de la femme, mais non pour l'asthme de l'homme [72, 108, 109, 117-119, 382], les analyses étaient stratifiées sur l'IMC en 2 classes ($<25\text{kg/m}^2$ (corpulence normale) vs $\geq 25\text{kg/m}^2$ (surpoids/obèses)). Nous avons testé l'hétérogénéité de l'association chez les participants en surpoids/obèses et les participants de corpulence normale en introduisant un terme d'interaction entre le sexe et l'IMC dans le modèle.

2. *Analyse stratifiée sur l'âge à l'inclusion* : dans l'hypothèse d'un possible rôle des hormones sexuelles féminines dans l'asthme, nous avons effectué une analyse stratifiée sur l'âge à l'inclusion des participants en 3 classes (≤ 30 ans, 31-40 ans, plus de 40 ans) afin de rechercher, après 20 ans de suivi, s'il y a une nouvelle inversion du sexe-ratio au-delà de la période de vie reproductive (après l'âge de 50 ans) lorsque les hormones sexuelles féminines tendent à diminuer chez la femme, ou si la prédominance féminine persiste après cette période. L'interaction de l'âge (en 3 classes) dans l'association entre le genre et le risque de survenue d'asthme était testée.

3. *Analyse stratifiée sur le statut tabagique à la fin du suivi* en deux classes : *Chez les non-fumeurs* afin de prendre en compte le biais résiduel lié au tabac et le biais de diagnostic avec la BPCO, *chez les ex-fumeurs et fumeurs actuels* afin d'apprécier si la susceptibilité biologique de la femme à la fumée de cigarette [344-347] intensifiait la différence hommes/femmes dans le groupe de sujets exposés.

VI.3.2. Facteurs de risque associés à la survenue de l'asthme allergique et non-allergique chez la femme et chez l'homme

Nous avons introduit dans le modèle multinomial mixte final les facteurs associés à l'asthme dans le modèle brut (non-ajusté) et les facteurs de risque cités dans la littérature même quand aucune association n'était trouvée dans notre échantillon. Afin d'apprécier les effets de ces facteurs sur la

survenue de l'asthme de la femme et de l'homme, après ajustement mutuel, un modèle multinomial mixte stratifié sur le sexe était également effectué.

V.3.3. Différences homme/femme dans le pronostic de l'asthme allergique et non-allergique

Les différences hommes/femmes dans la progression de l'asthme étaient évaluées séparément pour l'asthme allergique et pour l'asthme non-allergique et uniquement chez les asthmatiques actifs à l'inclusion. Parmi les critères pronostiques de l'asthme, nous avons regardé le taux de rémission, l'évolution du VEMS (déclin) et l'évolution de l'obstruction bronchique par le rapport VEMS/CVF. Ensuite, les facteurs associés à la rémission étaient étudiés séparément chez les hommes et les femmes. Les différences hommes/femmes dans la progression de l'asthme allergique et non-allergique étaient étudiées par des comparaisons des pourcentages (pour les taux de rémission et l'évolution du score des symptômes respiratoires) et des comparaisons des moyennes pour le déclin du VEMS et le rapport VEMS/CVF.

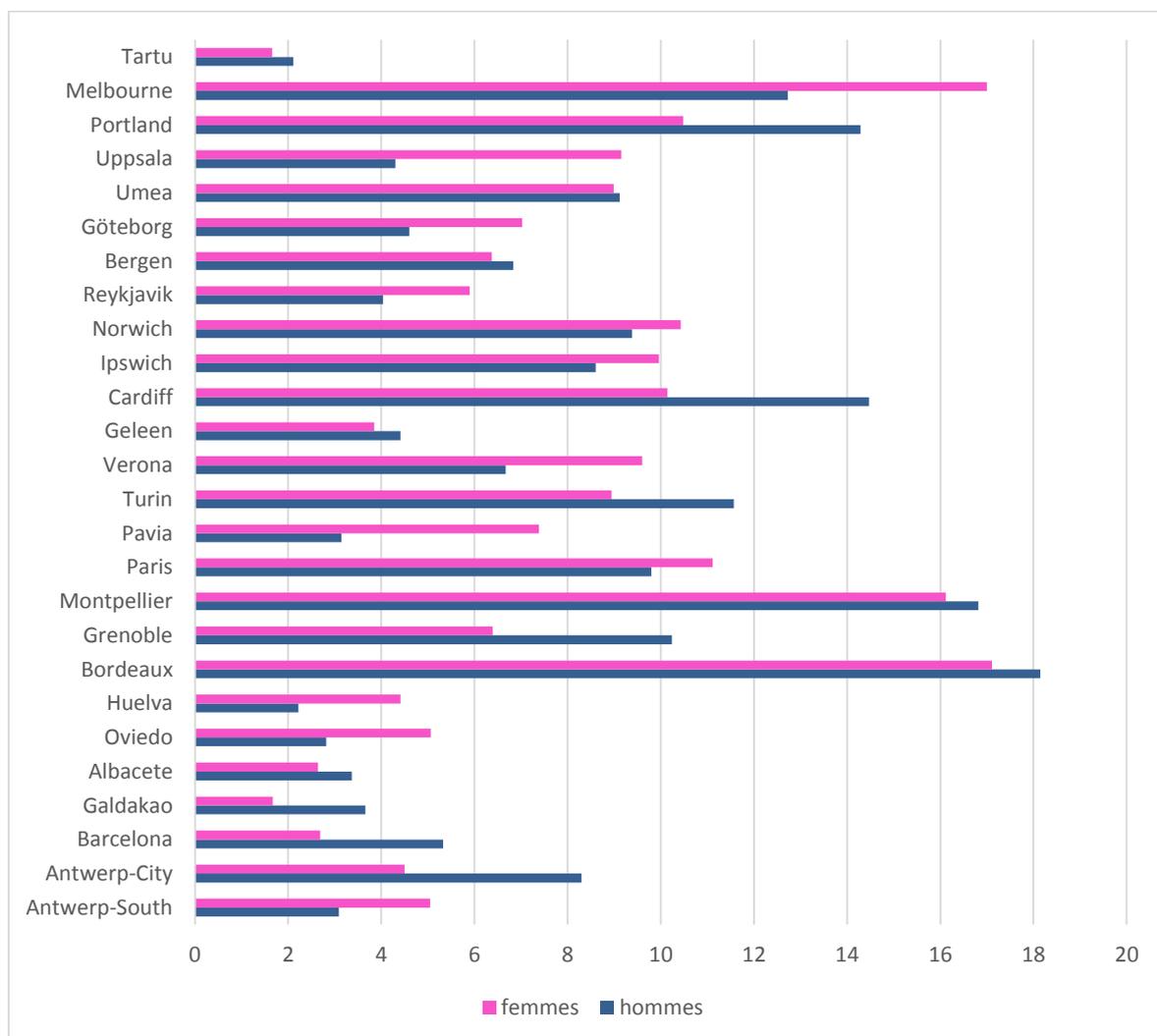
V.4. Résultats

a. Analyses descriptives

Prévalence de l'asthme à ECRHS-1

A l'inclusion, dans l'échantillon randomisé 7,4% des sujets déclaraient avoir déjà eu un asthme confirmé par un médecin. La prévalence de l'asthme confirmé par un médecin variait très fortement en fonction des zones géographiques allant de 1,86% à Tartu (Estonie) à 16,5% à Bordeaux (France) (Figure 11). La prévalence de l'asthme diagnostiqué était de 7,2% chez les hommes et 7,6% chez les femmes ($p=0,33$). L'asthme allergique était un peu plus fréquent chez les hommes (4,2%) que chez les femmes (3,8%) alors que l'asthme non-allergique était plus fréquent chez les femmes (2,23%) que chez les hommes (1,51%), $p=0,001$.

Figure 11 Prévalence de l'asthme dans les villes participantes à ECRHS-I en fonction du sexe



Comparaison des inclus et des non-inclus pour l'analyse de l'incidence de l'asthme dans ECRHS

Pour analyser les différences hommes/femmes dans l'incidence de l'asthme allergique et non-allergique, les sujets qui n'ont pas participé au suivi à 20 ans (ECRHS-III) étaient exclus. Au total 4.409

participants non asthmatiques de l'échantillon randomisé de ECRHS-I, ont été inclus dans nos analyses (dont 2.290 femmes). Il n'y avait pas de différence dans les proportions des hommes et de femmes inclus ou non-inclus dans nos analyses ($p=0,22$). Comparées aux femmes incluses, les femmes non-incluses étaient plus jeunes, étaient plus souvent obèses, avaient plus fréquemment des tests cutanés positifs, rapportaient plus souvent des symptômes respiratoires, avaient un niveau d'éducation plus bas et étaient plus souvent gros fumeurs. Ces différences étaient également observées dans la comparaison des hommes inclus et non-inclus (Tableau 3).

Comparaison des caractéristiques des hommes et des femmes inclus dans nos analyses

L'âge moyen de la population incluse était de 34,3 ans (écart-type(ET) :7,1) au début de l'étude. Comparées aux hommes inclus, les femmes incluses avaient moins fréquemment de tests cutanés positifs, fumaient moins et rapportaient moins d'expositions professionnelles aux fumées, gaz et vapeurs. Il n'y avait pas de différence dans le score de symptômes respiratoires entre les femmes et les hommes inclus dans nos analyses. Cependant les hommes rapportaient un peu plus fréquemment le symptôme d'expectoration chronique ou toux chronique (bronchite chronique) mais cette différence devenait non significative après ajustement sur le tabac ($p=0,19$). Les hommes étaient plus souvent en surpoids, mais au cours du suivi la prise de poids était plus importante chez femmes (Tableau 3). La comparaison des données recueillies au suivi (pour les variables non-disponibles à l'inclusion) montre que les femmes rapportaient plus souvent d'exposition professionnelle aux produits de nettoyage, et la différence hommes/femmes était encore plus marquée pour l'exposition domestique à l'eau de Javel ou aux produits de nettoyage en sprays.

Tableau 3 Caractéristiques des non-asthmatiques à ECRHS-I : comparaison des sujets inclus et non-inclus dans l'analyse longitudinale et comparaison des hommes et des femmes inclus

	Hommes			Femmes			H vs F inclus
N (%)	Inclus 2.119 (36,2)	Non-inclus 3.381 (63,8)	p	Incluses 2.290 (35,1)	Non-incluses 3.522 (64,9)	P	0,22
Age, Moyenne (ET)	34,5 (7,1)	33,6 (7,2)	<10 ⁻³	34,2 (7,1)	33,4 (7,1)	<10 ⁻³	0,08
SPT+ (%)*	26,9	33,4	<10 ⁻³	21,9	26,1	<10 ⁻³	<0,008
IMC, (%)† <20 kg/m ²	5,2	5,5	0,10	17,4	18,7	0,005	<10 ⁻³
20-25 kg/m ²	56,1	53,5		60,2	55,6		
25-30 kg/m ²	33,2	33,9		17,0	18,5		
≥30 kg/m ²	5,6	7,2		5,4	7,2		
Delta IMC, Moy(ET)‡	2,7 (2,8)	-		3,2 (3,9)	-		<10 ⁻³
Tabac (%) Jamais	40,2	37,9	0,006	45,9	46,2	0,001	<10 ⁻³
Ex-fumeurs	20,6	18,7		20,7	17,4		
Fumeurs ≤20gr/jr	21,1	21,8		24,0	24,3		
Fumeurs >20gr/jr	18,1	21,6		9,4	12,1		
Education, ≤15 ans	10,3	13,9	<10 ⁻³	11,9	14,0	<10 ⁻³	0,22
16-18 ans	26,9	33,7		27,3	34,8		
≥18 ans	62,7	52,4		60,8	51,2		
Activ, Physique Actif	40,7	-		47,7	-		<10 ⁻³
Non-actif	59,3			52,3			
Asthme Parental	9,0	9,6	0,43	11,1	11,0	0,89	0,02
Expo. prof : fumées, gaz, vapeurs §	56,5	59,2	0,007	26,3	30,5	0,005	<10 ⁻³
Expo, prof produits de nettoyage**	15,2	-		22,7	-		<10 ⁻³
Javel/spray ménage††	6,3	-		21,8	-		<10 ⁻³
Infection respi, dans l'enfance	7,7	7,8	0,84	8,7	9,1	0,87	0,25
Score symptômes‡‡			0,000			<10 ⁻³	0,52
0	74,6	72,2	3	73,2	68,1		
1-2	22,7	22,7		23,6	25,8		
≥3	2,7	4,9		3,2	6,1		
Toux chronique	6,6	7,5	0,21	5,7	7,3	0,02	0,14
Expectoration chronique	6,2	7,8	0,03	4,4	5,3	0,12	0,02
Toux ou expectoration chronique	10,0	11,8	0,04	8,0	9,7	0,02	0,02

*SPT+ :au moins un des diamètres du test cutané allergique ≥3mm sur au moins 9 tests effectués ; IMC (indice de masse corporelle) ; ‡Delta IMC: différence des IMC à la fin du suivi (IMC à EC2 si incident entre EC1 et EC2 ou IMC à EC3) et de l'IMC à l'inclusion ; § Exposition professionnelle aux poussières, fumées, gaz ou vapeurs ; **exposition professionnelle aux produits de nettoyage ou de désinfection au moins 1x/semaine ; †† exposition à l'eau de Javel ou aux produits en sprays lors de ménage chez soi>3x/semaine. ‡‡ somme des réponses positives sur le sifflement avec essoufflement, le réveil par crise d'essoufflement, l'essoufflement au repos ou après activité, la sensation d'oppression thoracique. Education : âge où le sujet a arrêté ses études. NB: l'activité physique, l'exposition professionnelle et domestiques aux produits de nettoyage n'étaient pas disponibles à ECRHS-I, aussi, la comparaison des inclus et des perdus de vue n'a pas été effectuée pour ces variables.

b. Incidence de l'asthme allergique et non-allergique chez les hommes et les femmes

Après un suivi médian de 20 ans, un total de 223 nouveaux cas d'asthme étaient identifiés (dont 157 chez la femme). Au cours du suivi 62,3 % des asthmes incidents chez les femmes étaient des asthmes non-allergiques contre 46,2% chez les hommes. L'incidence globale de l'asthme à la fin du suivi était de 2,60 pour 1000 personnes-années (intervalle de confiance à 95% (IC95%) :2,26-2,94); le tableau 4 donne les taux d'incidences bruts pour l'asthme allergique et non-allergique chez les hommes et chez les femmes. L'incidence de l'asthme non-allergique était plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes (Tableau 4). L'incidence de l'asthme non-allergique était plus élevée chez les sujets en surpoids/obèses par rapport aux non-obèses, chez les hommes comme chez les femmes. Chez les sujets en surpoids/obèses, l'incidence de l'asthme non-allergique atteignait 4,1 nouveaux cas pour 1000 personnes-années chez les femmes contre seulement 1,8 nouveaux cas pour 1000 personnes-années chez les hommes (Tableau 4).

Tableau 4 Incidence de l'asthme allergique/ non-allergique, chez les hommes et femmes

	Hommes N=2.119	Femmes N=2.290
Personnes-Années	41.549	44.175
N cas incidents		
Asthme allergique	35	58
Asthme non-allergique	30	96
Taux incidence /10³ personnes-années (IC95%)		
Asthme allergique	0,96 (0,66-1,26)	1,40 (1,05-1,75)
Asthme non-allergique	0,75 (0,49-1,01)	2,24 (1,80-2,68)
Incidence stratifiée sur l'IMC à l'inclusion		
Asthme allergique		
IMC <25 kg/m ²	1,23 (0,80-1,66)	0,57 (0,20-0,94)
IMC ≥25 kg/m ²	1,31 (0,92-1,70)	1,85 (0,97-2,73)
Asthme non-allergique		
IMC <25 kg/m ²	0,60 (0,30-0,90)	1,02 (0,52-1,52)
IMC ≥25 kg/m ²	1,81 (1,36-2,26)	4,14 (2,28-5,46)

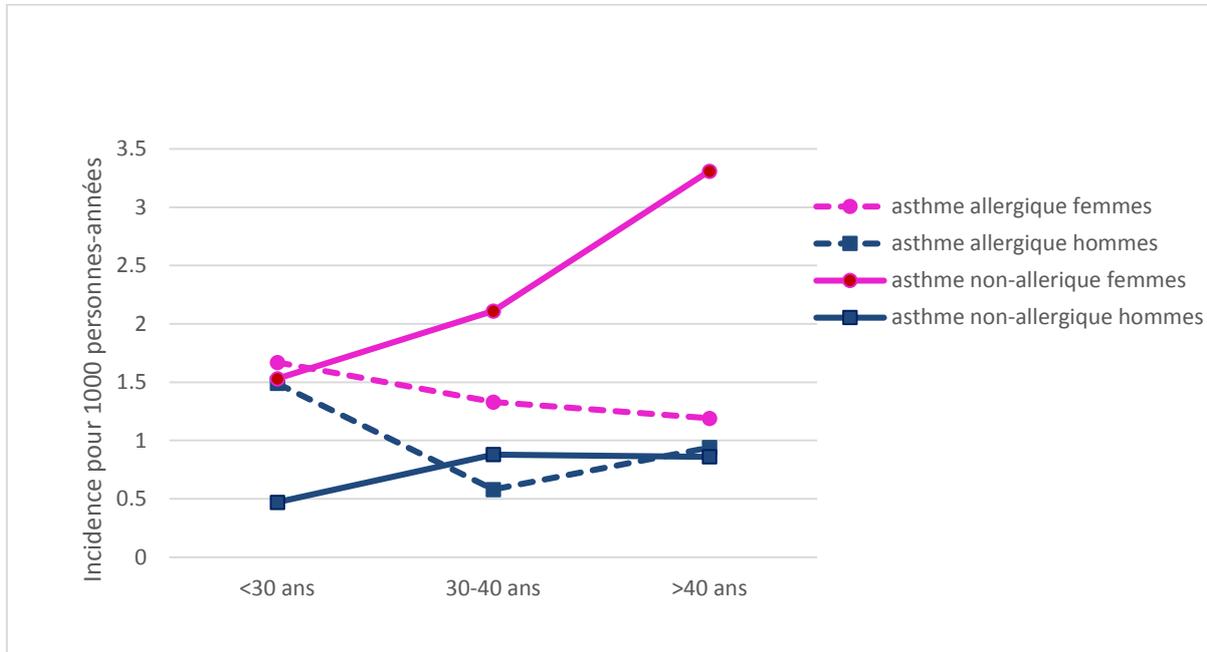
Asthme allergique=asthme avec au moins un test cutané positif sur 9 tests réalisés (diamètre moyen>3mm)

IMC : indice de masse corporelle

En fonction de l'âge à l'inclusion, on observait une tendance à l'augmentation de l'incidence de l'asthme non-allergique surtout chez les femmes avec une incidence de 1,53 pour 10³ personnes-années (IC95% :0,89-2,17) chez les moins de 30 ans et 3.31 pour 10³ personnes-années (IC95% :2,27-4,35) chez les plus de 40 ans. Cette tendance à l'augmentation de l'incidence de l'asthme non-allergique était moins marquée chez les hommes, avec une incidence à 0,47 pour 10³ personnes-années (IC95% :0,10-0,85) chez les moins de 30 ans et de 0,86 pour 10³ personnes-années (IC95% :0,33-1,39) chez les plus de 40 ans (Figure 12). Cependant à tout âge l'incidence de l'asthme non-allergique était plus élevée chez les femmes comparées aux hommes. Pour l'asthme allergique, la

tendance globale était à la diminution de l'incidence et la différence hommes/femmes était moins marquée (Figure 12).

Figure 12 Incidence de l'asthme allergique et non-allergique en fonction de l'âge à l'inclusion des participants



Si l'on considère les taux d'incidence en fonction de l'âge de la survenue de la maladie (plutôt qu'en fonction de l'âge à l'inclusion), le taux d'incidence de l'asthme allergique diminuait de façon très marquée chez l'homme passant de 3 cas pour 10^3 personnes-années (pour l'asthme survenant avant 30 ans) à 0,5 pour 10^3 personnes-années (pour l'asthme survenant après 50 ans). L'incidence de l'asthme allergique diminuait également chez la femme, et ce taux n'était pas différent chez les femmes par rapport aux hommes sauf entre 31-50 ans où il était un peu plus élevé chez les femmes. Contrairement à l'asthme allergique, l'incidence de l'asthme non-allergique restait plus élevée chez la femme comparée à l'homme, quel que soit l'âge de la survenue de la maladie, même au-delà de la période de la vie reproductive (Tableau 5).

Tableau 5 Incidence* de l'asthme allergique et non-allergique en fonction de l'âge de la survenue de la maladie, chez les hommes et les femmes

Age de la survenue de l'asthme	Incidence de l'asthme allergique§ (IC95%)		Incidence de l'asthme non-allergique § (IC95%)	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Avant 30 ans	3,07 (0,94-5,20)	2,06 (0,41-3,71)	0,38 (0,17-1,13)	2,75 (0,85-4,65)
Entre 31-40 ans	0,79 (0,24-1,34)	2,16 (1,30-3,02)	0,69 (0,18-1,20)	1,71 (0,94-2,48)
Entre 41-50 ans	0,63 (0,24-1,02)	1,22 (0,68-1,76)	0,82 (0,38-1,26)	2,08 (1,38-2,78)
Après 50 ans	0,51 (0,10-0,92)	0,52 (0,10-0,94)	0,43 (0,05-0,81)	1,75 (0,99-2,51)

§Incidence=nombre de nouveaux cas par le nombre de personnes-années à risque dans le groupe d'âge

*taux d'incidence pour 1000 personnes-années

c. Comparaison de l'incidence cumulée de l'asthme, après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels

Différence hommes/femmes dans l'asthme allergique

Dans le modèle logistique multinomial à effet mixte, après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels, l'incidence cumulée de l'asthme allergique était plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes (Odds-ratio ajusté (ORa) : 1,80 (intervalle de confiance à 95% (IC95%) :1,09-2,97)) (Tableau 6). La différence hommes/femmes restait significative après exclusion des participants ayant déjà présenté des symptômes de type asthmatique à l'inclusion, et était encore plus marquée après exclusion des sujets ayant une obstruction bronchique à l'inclusion (VEMS/CVF<70%), mais cette différence devenait non significative dans certains sous-groupes, notamment après exclusion des sujets rapportant une exposition professionnelle aux produits de nettoyage ou de désinfection ; ou après exclusion des participants ayant exercé un métier où ils ont été exposés aux fumées, poussières, gaz ou vapeurs ; et chez les non-fumeurs (Tableau 6). Après stratification sur l'âge à l'inclusion, le risque de développer un asthme allergique restait significativement plus élevé chez les femmes que dans le groupe des participants âgés de 30-40 ans, mais il n'y avait pas d'interaction avec l'âge (p d'interaction 0,87). En revanche, une interaction significative était observée avec l'IMC (p=0,004). Chez les sujets en surpoids et obèses, les femmes avaient un plus grand risque que les hommes de développer un asthme allergique (OR : 4,53 [1,82-11,27]), alors qu'il n'y avait pas de différence chez les participants de corpulence normale (OR : 1,31 [0,78-2,20]) (Tableau 6).

Tableau 6 Odds-ratios pour la survenue de l'asthme allergique et non-allergique chez les femmes par rapport aux hommes

	Asthme allergique (N=91) femmes vs hommes	Asthme non-allergique (N=126) femmes vs hommes
OR brut (IC95%)	1,49 (1,00-2,23)	3,11 (2,06-4,68)
*OR ajusté (N=4.409)	1,80 (1,09-2,97)	3,98 (2,45-6,47)
Analyses de sensibilité		
Participants avec Score symptômes=0 à l'inclusion (N=3.270)	1,90 (1,03-3,52)	3,23 (1,85-5,62)
Exclusion si VEMS/CVF<70 (N=3.961)	2,55 (1,38-4,71)	4,71 (2,62-8,47)
Exclusion des femmes sous Contraception/THM (N=4.090)	1,82 (1,08-3,06)	3,71 (2,25-6,12)
Non exposés prof, aux Fumées, gaz ou vapeurs (N=2.632)	1,50 (0,74-3,07)	2,34 (1,44-5,58)
Non exposés prof, Produits de nettoyage/désinfection (N=3.579)	1,54 (0,90-1,01)	3,65 (2,11-6,31)
Non exposés aux sprays et javel domestiques (N=3.789)	1,85 (0,93-3,65)	3,73 (2,26-6,18)
Analyse stratifiée sur le statut tabagique à la fin du suivi		
Jamais fumé (N=1.807)	1,59 (0,76-3,35) §	2,99 (1,37-6,52)
Ex ou Fumeurs actuel (N=2.463)	2,22 (1,07-4,61) §	4,98 (2,63-9,42)
Analyse stratifiée sur l'âge à l'inclusion		
≤30 ans (N=1.394)	1,29 (0,69-2,40) ‡	3,69 (1,47-9,30)
]30-40] ans (N=1.802)	2,47 (1,15-5,29) ‡	3,19 (1,69-5,99)
>40 ans (N=1.213)	1,29 (0,55-3,05) ‡	3,97 (1,90-8,26)
Analyse stratifiée sur l'IMC à l'inclusion		
IMC <25 (N=3.006)	1,31 (0,78-2,20) †	3,52 (1,89-6,55) ‡
IMC ≥25 (N=1.284)	4,53 (1,82-11,27) †	4,47 (2,27-8,79) ‡

*Les OR sont ajustés sur l'âge, l'IMC (en 4 classes), le delta IMC (en variable continue), l'histoire du tabagisme en (6 classes : Débutants= non-fumeurs à l'inclusion ayant commencé à fumer, ou ex fumeurs qui se sont remis à fumer ; arrêt récent = qui ont arrêté de fumer entre inclusion et suivi; arrêt avant inclusion = déjà ex-fumeurs à l'inclusion et ne se sont pas remis à fumer ; fumeur actuel séparé suivant le nombre de paquets années entre inclusion et fin de suivi <15 paquets années ou ≥15 paquets années), la durée et la fréquence de l'activité physique par semaine (2 classes), le niveau d'éducation (3 classes), les infections respiratoires grave dans l'enfance, l'asthme parental, l'exposition professionnelle aux fumées gaz et vapeur (2 classes) ; l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage (2 classes), l'exposition domestique aux produits en spray et à l'eau de Javel (2 classes) et le centre en variable aléatoire.

§p d'interaction=0,19 ; ‡P d'interaction=0,87 ; † P d'interaction=0,004 ; ‡ P d'interaction =0,29

Différence hommes/femmes dans l'asthme non-allergique

La prédominance féminine était encore plus marquée pour le risque de développer de l'asthme non-allergique (OR 3.98, IC95% [2,45-6,47]). Contrairement à l'asthme allergique, l'excès de risque chez la femme pour l'asthme non-allergique restait significatif dans toutes les analyses de sensibilité. Après stratification sur l'âge ou sur le statut tabagique, le risque de survenue de l'asthme non-allergique était plus élevé chez les femmes dans toutes les strates. Après stratification sur l'IMC, chez les sujets en surpoids/obèses comme chez les sujets d'IMC normal, le risque de survenue d'asthme était toujours plus élevé chez la femme et aucune interaction n'a été observée (Tableau 6).

d.Facteurs de risques associés au risque de survenue d'asthme chez les hommes et chez les femmes

L'allergie était un facteur de risque associé à la survenue de l'asthme chez les hommes ($p=0,001$) et chez les femmes ($p=0,002$). L'association entre l'asthme et l'obésité variait en fonction du statut allergique chez les hommes, mais pas chez les femmes (p d'interaction= $0,05$ et $0,72$ respectivement). Chez les hommes de poids normal, il y avait une association forte entre le risque de développer de l'asthme et le statut allergique (ORa : $2,85$ [$1,90-7,36$]), cette association n'a pas été trouvée chez les hommes en surpoids ou obèses (ORa : $1,33$ [$0,56-3.18$]). Chez les femmes, l'association entre le risque de survenue d'asthme et le statut allergique était de ($1,98$ [$1,25-2,93$]) et $1,60$ [$0,83-3.10$] respectivement chez les femmes de poids normaux et chez les femmes en surpoids et obèses.

En considérant les phénotypes allergiques et non-allergiques de l'asthme, hormis l'âge qui était négativement associé au risque de développer un asthme allergique (Tableau 7), nous n'avons pas trouvé d'autres facteurs associés au risque de survenue de l'asthme allergique. Quant à l'asthme non-allergique, l'âge était positivement associé au risque de développer un asthme non-allergique, dans les deux sexes. L'asthme parental était positivement associé au risque de survenue d'asthme non-allergique dans les deux sexes (Tableau 7). Cependant, l'obésité était positivement associée au risque de développer un asthme non-allergique uniquement chez la femme (p interaction sexe= $0,02$). Les femmes étaient moins exposées professionnellement aux fumées, gaz, poussières et vapeurs par rapport aux hommes (Tableau 3), cependant ces expositions augmentaient le risque d'asthme non-allergique chez la femme mais pas chez l'homme. L'exposition professionnelle aux produits de nettoyage et de désinfection et le fait d'être ex-fumeur étaient également associés au risque d'asthme non-allergique chez la femme mais pas chez l'homme. Chez l'homme, les infections respiratoires dans l'enfance ainsi que le manque d'activité physique étaient associés au risque de survenue d'un asthme non-allergique, alors que ces associations n'étaient pas significatives chez la femme.

Tableau 7 Facteurs de risques associés à l'incidence de l'asthme allergique et non-allergique chez les hommes et les femmes dans le modèle multinomial mixte

OR exposés /non exposés	OR pour l'asthme allergique		OR pour l'asthme non-allergique	
	Hommes N=2.119	Femmes N=2.290	Hommes N=2.119	Femmes N=2.290
AGE	0,95 (0,89-1,00)	0,95 (0,91-0,99)	1,05 (0,98-1,13)*	1,02(0,99-1,05)†
Histoire du tabagisme				
Jamais	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)
Ex-Ex fumeur	0,35 (0,10-1,27)	1,08 (0,50-2,31)	0,83 (0,31-2,24)	2,25 (1,29-3,93)
Fumeurs≤15 pq/an	0,31 (0,04-2,43)	0,39 (0,09-1,73)	1,22 (0,25-6,03)	1,11 (0,41-2,99)
Fumeurs>15 pq/an	0,32 (0,07-1,47)	0,44 (0,10-1,97)	1,07 (0,28-4,10)	0,23 (0,03-1,76)
Rechutes ou Débutants	0,91 (0,38-2,19)	1,39 (0,69-2,81)	0,30 (0,06-1,37)	1,28 (0,67-2,44)
Ex-fumeurs récents	NA	0,64 (0,08-4,98)	2,31 (0,46-11,7)	1,14 (0,25-5,19)
IMC inclusion				
Normal	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)
Maigre	1,13 (0,25-5,02)	0,49 (0,19-1,29)	1,28 (0,16-10,3)	0,57 (0,25-1,28)
Surpoids	0,54 (0,21-1,40)	1,28 (0,63-2,62)	1,84 (0,79-4,23)	1,63(0,94-2,84)‡
Obèse	0,50 (0,06-4,01)	0,97 (0,28-3,33)	0,57 (0,06-4,71)	3,00 (1,47-6,11)
Delta IMC	0,88 (0,76-1,03)‡	0,97 (0,90-1,04)	0,88 (0,75-1,04)**	1,04 (0,98-1,10)‡‡
Asthme parental	Non	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)
	Oui	0,80 (0,18-3,55)	2,00 (0,97-4,12)§	2,88 (1,08-7,67) 2,51 (1,46-4,31)
Education	<15ans	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)
	15-18 ans	0,35 (0,10-1,24)	0,41 (0,17-1,03) §	1,48 (0,29-7,60)
	≥18 ans	0,34 (0,11-1,05)	0,44 (0,19-1,03)	1,63 (0,35-7,56)
Activité physique				
Actif	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)
Non actif	1,04 (0,46-2,35)	1,03 (0,57-1,86)	3,29 (1,20-9,00)	1,50 (0,94-2,40)†
Infections respiratoires sévères dans l'enfance				
Non	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)
Oui	1,87 (0,62-5,66)	0,66 (0,20-2,16)	3,72 (1,47-9,41)	1,69(0,89-3,23)‡
Exposition domestique spray/ Javel				
Non	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)
Oui	1,07 (0,24-4,72)	0,93 (0,45-1,91)	0,74 (0,10-5,64)	0,85 (0,48-1,52)
Exposition professionnelle aux produits de nettoyage/désinfection				
Non	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)
Oui	0,36 (0,08-1,58)	0,86 (0,44-1,68)	1,05 (0,35-3,19)	1,68 (1,04-2,73)
Exposition professionnelle aux fumées gaz vapeurs				
Non	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)
Oui	0,92 (0,42-2,01)	1,16 (0,62-2,19)	0,98 (0,43-2,21)	1.71(1,08-2,72)

Odds-ratios mutuellement ajustés sur l'âge, l'IMC, le delta IMC, le tabac, l'asthme parental, le niveau d'éducation, l'activité physique, les infections respiratoires sévères dans l'enfance, les expositions domestiques à l'eau de Javel ou aux produits en sprays, les expositions professionnelles aux produits de nettoyage et de désinfection, les expositions professionnelles aux poussières, fumées, gaz ou vapeurs.
 *p=0,15 ; † p=0,09 ; ‡p=0,08 ; § p=0,06 ; ¶ p=0,11, **p=0,13, ††p=0,19

e. Caractéristiques des asthmatiques à ECRHS-I : comparaison des sujets inclus et non-inclus dans l'analyse de l'évolution de l'asthme et comparaison des hommes et des femmes inclus

A ECRHS-I, 1 633 participants avaient un asthme actif. Les asthmatiques participants dans les centres qui n'avaient pas réalisé de tests cutanés ont été exclus de l'analyse. Les asthmatiques actifs qui n'avaient pas d'information sur l'activité de leur asthme à la fin du suivi ou qui n'ont pas été revus à ECRHS-III (N=1119) ont été également exclus (Figure 10, flow chart). Au total, pour l'analyse de la progression de l'asthme, nous avons inclus 514 sujets ayant un asthme actif à ECRHS-I et suivis entre ECRHS-I et ECRHS III (dont 58,2% de femmes). Le taux de suivi à 20 ans des asthmatiques (31,5%) n'était pas différent chez les hommes et chez les femmes et correspondait au taux de suivi des non-asthmatiques. De façon générale, les facteurs associés à la non-participation n'étaient pas différents chez les hommes et les femmes. Parmi les femmes asthmatiques incluses, 37% avaient un asthme non-allergique, alors que seulement 17,5% des hommes asthmatiques avaient un asthme non-allergique. Les autres caractéristiques générales différentielles entre les hommes et les femmes asthmatiques sont également reprises dans le tableau 8.

Chez les hommes comme chez les femmes, l'asthme allergique était de survenue plus précoce que l'asthme non-allergique, moins souvent associé à une toux ou une expectoration chronique ; le score de symptômes était comparable entre les deux phénotypes d'asthme, cependant les femmes ayant un asthme allergique rapportaient plus de traitement pour l'asthme au moment du questionnaire par rapport aux femmes ayant un asthme non-allergique ($p=0,007$). En ce qui concerne les différences de genre, nous n'avons pas observé de différence hommes/femmes dans l'activité de l'asthme (allergique ou non-allergique) à l'inclusion dans l'étude (Tableau 9). Le VEMS en valeur absolue était plus élevé chez les hommes ayant un asthme allergique ou non-allergique par rapport aux femmes, mais cette différence n'était pas significative quand on considérait le VEMS en pourcentage de la valeur prédite (Tableau 9). Chez les hommes présentant un asthme allergique, 67% avaient un rapport VEMS/CVF < 70% contre 49% des femmes. Il y avait également plus d'hommes ayant un rapport VEMS/CVF < 70% par rapport aux femmes chez les asthmatiques non-allergiques (Tableau 9).

Tableau 8 Caractéristiques des asthmatiques à ECRHS-I : comparaison des sujets inclus et non-inclus dans l'analyse longitudinale et comparaison des hommes et des femmes inclus

	Hommes		p	Femmes		P	H vs F inclus
N (%)	Inclus	Non-inclus		Incluses	Non-incluses		0,23
Age, Moyenne (ET)	33,8 (7,2)	32,3 (7,2)	0,007	33,8 (7,1)	33,5 (7,1)	0,63	0,92
Age asthme ≥18 ans	31,6	28,0	0,32	48,7	50,3	0,44	<10 ⁻³
SPT+ (%)*	82,5	77,5	0,13	63,4	65,5	0,55	<10 ⁻³
IMC, (%)† <20 kg/m ²	6,8	6,0	0,66	16,3	13,3	0,35	<10 ⁻³
20-25 kg/m ²	52,1	51,4		55,3	52,8		
25-30 kg/m ²	34,7	33,6		17,8	20,6		
≥30 kg/m ²	6,4	9,0		10,6	13,3		
Delta IMC, Moy(ET)‡	2,77 (3,1)	-		3,60 (3,8)	-	0,008	
Tabac (%) Jamais	45,8	47,7	0,09	53,4	46,2	0,03	0,28
Ex-fumeurs	22,3	19,1		19,1	17,4		
Fumeurs ≤20gr/jr	22,7	18,3		21,3	24,7		
Fumeurs >20gr/jr	9,2	14,9		6,2	11,7		
Education, ≤15 ans	7,1	9,8	0,02	13,3	15,7	<10 ⁻³	0,06
16-18 ans	29,0	37,2		25,3	39,1		
≥18 ans	63,9	53,0		61,4	45,2		
Activ. Physique Actif	47,5	-		46,5	-		0,83
Non-actif	52,5			53,5			
Asthme Parental	27,9	26,7	0,76	28,7	30,5	0,58	0,84
Expo, prof, fumées, gaz, vapeurs §	61,2	64,3	0,41	39,1	39,1	0,99	<10 ⁻³
Expo, prof produits de nettoyage**	13,4	-		22,9	-		0,006
Javel/spray ménage††	5,4	-		19,6	-		<10 ⁻³
Infection respi, dans l'enfance	10,4	10,8	0,98	20,1	20,2	0,58	0,46
Score symptômes‡‡			0,54			0,34	0,93
0	5,0	6,2		4,3	5,1		
1-2	44,2	40,3		44,4	39,4		
≥3	50,8	53,5		51,3	55,5		
Toux chronique	13,3	19,8	0,03	23,3	26,2	0,35	0,004
Expectoration chronique	15,8	21,9	0,05	15,4	18,3	0,29	0,89

* SPT (test cutané allergique): au moins un des diamètres du test cutané allergique ≥3mm sur au moins 9 tests effectués ; †IMC (indice de masse corporelle) ; ‡Delta IMC: différence des IMC à la fin du suivi et de l'IMC à l'inclusion ; § Exposition professionnelle aux poussières, fumées, gaz ou vapeurs ; **exposition professionnelle aux produits de nettoyage ou de désinfection au moins 1x/semaine ; †† exposition à l'eau de Javel ou aux produits en sprays lors de ménage chez soi >3x/semaine. ‡‡ somme des réponses positives sur le sifflement avec essoufflement, le réveil par crise d'essoufflement, l'essoufflement au repos ou après activité, la sensation d'oppression thoracique. Education : âge où le sujet a arrêté ses études. NB: l'activité physique, l'exposition professionnelle et domestiques aux produits de nettoyage n'étaient pas disponibles à ECRHS-I, aussi, la comparaison des inclus et non-inclus n'a pas été effectuée pour ces variables.

Tableau 9 Caractéristiques de l'asthme à l'inclusion chez les hommes et les femmes en fonction du statut allergique

Caractéristiques	Asthme allergique			Asthme non-allergique		
	Hommes, N=197	Femmes, N=173	p	Hommes, N=42	Femmes, N=102	p
Age de la première crise, moyenne (ET)	11,9 (10,0)	16,2 (11,0)	0,0002	21,4 (13,1)	20,6 (12,3)	0,75
Age de la première crise >=18 ans, n (%)	54 (27,4)	74 (43,0)	0,002	26 (61,9)	62 (62,0)	0,99
Symptômes dans les 12 derniers mois n (%)						
Essoufflement avec sifflement	145 (73,6)	125 (72,7)	0,87	31 (73,8)	68 (68,0)	0,49
Réveil par sensation de gêne respiratoire	121 (61,4)	96 (55,5)	0,25	21 (50,0)	57 (55,9)	0,52
Essoufflement au repos	65 (33,0)	62 (35,8)	0,56	10 (23,8)	39 (38,2)	0,10
Essoufflement après exercices	122 (61,9)	121 (69,9)	0,11	24 (57,1)	72 (70,6)	0,12
Réveil par crise d'essoufflement	78 (39,6)	69 (39,9)	0,95	13 (31,0)	34 (33,3)	0,78
Score de symptômes respiratoires						
0-1, n (%)	48 (24,4)	43 (24,9)	0,98	12 (28,6)	25 (24,5)	0,64
Score 2, n (%)	45 (22,8)	38 (22,0)		13 (31,0)	27 (26,5)	
Score ≥3, n (%)	104 (52,8)	92 (53,1)		17 (40,4)	50 (49,0)	
Toux chronique n (%)	21 (10,8)	34 (19,7)	0,02	11 (26,2)	31 (30,4)	0,61
Expectoration chronique (n) %	25 (12,8)	21 (12,2)	0,87	13 (31,0)	20 (19,6)	0,14
Nombre de crise dans les 12 derniers mois						
0	69 (37,1)	60 (36,6)	0,46	22 (56,4)	44 (45,4)	0,15
1-3	47 (25,3)	50 (30,5)		8 (20,5)	37 (38,1)	
4-11	32 (17,2)	30 (18,3)		6 (15,4)	7 (7,2)	
>=12	38 (20,4)	24 (14,6)		3 (7,7)	9 (9,3)	
Traitement actuel pour asthme n (%)	109 (58,9)	108 (64,7)	0,27	25 (59,5)	48 (48,0)	0,21
Types de traitement dans les 12 derniers mois						
Corticostéroïdes inhalés	47 (23,9)	48 (27,8)	0,39	17 (40,5)	34 (33,3)	0,41
Beta2 agoniste inhalés	132 (67,0)	125 (72,3)	0,27	26 (61,9)	60 (58,8)	0,73
Corticoïdes oraux	5 (2,5)	18 (10,4)	0,002	2 (4,8)	7 (6,9)	0,64
Consultation pour problèmes respiratoires	54 (27,4)	51 (29,7)	0,63	18 (42,9)	29 (28,4)	0,09
Hospitalisation pour problèmes respiratoires	37 (18,8)	28 (16,2)	0,51	9 (21,4)	24 (23,5)	0,78
Fonction respiratoire						
VEMS (valeur absolue), moyenne (ET)	3,89 (0,84)	2,89 (0,58)	<0,001	3,79 (0,96)	2,94 (0,56)	<0,0001
VEMS % prédit	88,8 (17,2)	90,5 (15,9)	0,33	89,1 (19,6)	93,1 (15,2)	0,19
VEMS/CVF, moyenne (ET)	75,5 (9,9)	79,1 (10,0)	0,0009	76,1 (11,3)	79,1 (8,4)	0,09
VEMS/CVF<70%, (n) %	49 (27,2)	27 (16,5)	0,02	10 (25,6)	14 (14,1)	0,11

VEMS : volume expiratoire à la première seconde, CVF : capacité vitale forcée

f. Différences hommes/femmes dans la progression de l'asthme allergique et non-allergique chez les asthmatiques à l'inclusion

A la fin du suivi, 18,6% des asthmatiques actifs à l'inclusion étaient en rémission et les proportions de rémission n'étaient pas différentes chez les hommes et chez les femmes. En fonction du statut allergique, 20% des asthmatiques non-allergiques et 18 % des asthmatiques allergiques étaient en rémission à la fin du suivi ($p=0,59$), et les taux de rémission de l'asthme allergique et non-allergique n'étaient pas non plus différents chez les hommes et les femmes (Tableau 10). Il n'y avait pas de différences hommes/femmes dans le taux de rémission d'asthme allergique ou non-allergique en fonction de l'IMC ; les taux de rémission de l'asthme non-allergique étaient respectivement de 22,2% chez les hommes en surpoids/obèses et de 13,8% chez les femmes en surpoids/obèses, mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,45$). Il n'y avait pas de différence hommes/femmes dans l'évolution du score des symptômes respiratoires (en termes de détérioration, amélioration ou stabilité), quel que soit le statut allergique des participants (Tableau 10).

Chez les asthmatiques allergiques et non-allergiques, le déclin du VEMS, pris en valeur absolue, était plus accéléré chez les hommes par rapport aux femmes. Quand on considérait le pourcentage prédit, chez les asthmatiques allergiques, cette différence n'était plus significative, mais restait significative chez les asthmatiques non-allergiques.

Dans les deux sexes, la présence de symptômes individuels et le score de symptômes pris en classe diminuait la probabilité d'avoir un asthme en rémission à la fin du suivi et il y avait une tendance entre le nombre de symptômes respiratoires rapporté et la probabilité de rémission. Un rapport VEMS/CVF < 70% étaient associés à moins de rémission chez la femme mais pas chez l'homme alors que la toux chronique était associée à moins de rémission chez l'homme mais pas chez la femme, cependant aucune interaction avec le sexe n'était significative. Ni l'âge des participants, ni l'âge de début de la maladie, l'IMC ou le changement d'IMC, le statut tabagique, la présence de rhume des foies ou de test cutané allergique, n'étaient des facteurs prédictifs de la rémission de l'asthme chez les hommes comme chez les femmes (Tableau 11).

Tableau 10 Différence hommes/femmes dans la progression de l'asthme allergique et non-allergique chez les asthmatiques actifs à l'inclusion

Critère pronostic	Asthme allergique			Asthme non-allergique		
	Hommes (N=197)	Femmes (N=173)	p	Hommes (N=42)	Femmes (N=102)	p
Rémission à la fin du suivi, (n)%	37 (18,8)	30 (17,3)	0,72	10 (23,8)	19 (18,6)	0,48
Rémission en fonction de l'IMC d'inclusion N(%)						
- IMC<25	26 (21,5)	24 (19,2)	0,65	6 (26,1)	15 (20,6)	0,57
- IMC≥25	11 (14,7)	6 (12,8)	0,77	4 (22,2)	4 (13,8)	0,45
Evolution du score des symptômes * N (%)						
Stable	46 (23,6)	41 (23,7)	0,99	9 (21,4)	20 (19,6)	0,85
Favorable	115 (59,0)	102 (59,0)		26 (61,9)	61 (59,8)	
Défavorable	34 (17,4)	30 (17,3)		7 (16,7)	21 (20,6)	
Delta VEMS (ml/an) moyenne (ET)	-35,4 (25,22)	-25,4 (22,4)	0,01	-45,6 (28,0)	-29,5 (19,3)	0,0007
Delta VEMS %pred	-0,121 (0,59)	-0,133 (0,78)	0,88	-0,467 (0,69)	-0,214(0,66)	0,07
Delta VEMS/CVF	-0,236(0,338)	-0,328(0,441)	0,05	-0,449(0,368)	-0,270(0,340)	0,02

*delta symptômes : différence entre le score des symptômes respiratoires à la fin du suivi et le score des symptômes à l'inclusion, détérioration si le delta >1, amélioration si <1 et stable si =0.

Tableau 11 Facteurs associés à la rémission de l'asthme, chez les hommes et chez les femmes

Facteurs de risque	Taux de rémission chez les hommes		Taux de rémission chez les femmes		
	%	p	%	p	
Age	<30ans	20,2	0,91	22,2	0,27
	30-40 ans	19,5		18,3	
	>40 ans	17,7		13,5	
Age de début d'asthme	<18 ans	18,7	0,73	18,3	0,96
	>=18 ans	20,4		18,6	
IMC	<25kg/m ²	22,1	0,37	19,7	0,61
	25-30 kg/m ²	16,0		15,3	
	>=30 kg/m ²	12,5		14,7	
Delta IMC	Perte de poids	17,1	0,86	23,5	0,28
	1 ^{er} T gain	22,0		13,5	
	2 ^e T gain	17,1		22,7	
	3 ^e T gain	19,8		16,3	
Tabac	Jamais	19,2	0,75	15,9	0,15
	Ex-fumeurs	17,5		14,9	
	Fumeurs <15PA	23,4		27,5	
	Fumeurs ≥15PA	15,2		21,7	
Allergie	SPT-	23,8	0,46	18,6	0,78
	SPT+	18,8		17,3	
Rhinite	Non	20,0	0,84	16,0	0,54
	Oui	19,0		19,1	
Sifflement	Non	25,0	0,06	18,2	0,46
	oui	13,6		14,6	
Gêne thoracique	Non	19,7	0,05	20,0	0,03
	Oui	11,5		11,6	
Essoufflement au Repos	Non	17,3	0,13	18,0	0,06
	Oui	10,5		10,7	
Essoufflement après effort	Non	17,5	0,35	22,8	0,007
	Oui	13,6		11,7	
Réveil crise d'essoufflement	Non	17,5	0,14	19,0	0,011
	Oui	11,1		9,0	
Score de symptômes	0-1	31,2	0,01**	32,0	0,0003*
	2	18,3		21,1	
	≥3	13,4		10,6	
VEMS prédit	≥70%	30,3	0,007	22,3	0,009
	<70%	10,9		6,1	
VEMS/CVF	≥70%	42,2	0,17	70,8	0,004
	<70%	57,8		29,2	
Toux chronique	non	20,7	0,05	19,3	0,41
	oui	6,1		15,1	
Expectoration chronique	Non	17,4	0,27	16,5	0,15
	Oui	10,9		8,9	

* trend<0,0001 ** trend=0,005

Pa : paquet années

En prenant le score en variable continue, chez les femmes le p de tendance entre le nombre de symptômes respiratoires à l'inclusion et la probabilité de rémission=<0,0001 (30,8%, 31,2%, 21,4%, 13,6%, 10,2%, 5,8 % de rémission chez les participantes avec respectivement 1, 2, 3, 4, 5 symptômes) et p= 0,009 chez les hommes (30,8 ; 31,2 ; 18,3 ; 13,2 ; 16,7 ; 9,4)

V.5. Discussion

a. Résumé des résultats

Dans cette étude en population générale de sujets âgés de 20 à 44 ans, la prévalence globale de l'asthme en début de l'étude était de 7,4% et l'asthme allergique était plus prévalent chez les hommes alors que l'asthme non-allergique l'était chez les femmes. Après 20 années de suivi, respectivement 5,5% des femmes et 4,2% des hommes ont développé de l'asthme. Chez les femmes 62,3 % de nouveaux cas d'asthme étaient non-allergiques contre 46,2% chez les hommes. L'incidence de l'asthme allergique diminuait avec l'âge dans les deux sexes alors que l'incidence de l'asthme non-allergique augmentait avec l'âge surtout chez la femme. Après ajustement sur les facteurs confondants potentiels, l'incidence de l'asthme allergique était plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes, mais cette différence hommes/femmes devenait non significative dans certains sous-groupes. Par contre, l'incidence de l'asthme non-allergique restait significativement plus élevée chez la femme dans toutes les analyses de sensibilités et dans toutes les analyses stratifiées. Chez la femme, l'âge, l'obésité, certaines expositions environnementales étaient positivement associés au risque de développer de l'asthme non-allergique alors que ces facteurs ne modifiaient pas ce risque chez l'homme. Parmi les participants qui avaient déjà eu de l'asthme à l'inclusion, notre analyse a montré que pour un asthme qui était actif à l'âge adulte, il n'y avait pas de différence hommes/femmes ni dans la présentation de la maladie à l'inclusion dans l'étude, ni dans le pronostic à la fin du suivi, quel que soit le statut allergique. Un score de symptômes respiratoires élevé, une toux chronique et une mauvaise fonction respiratoire à l'inclusion dans l'étude étaient associés à un mauvais pronostic de l'asthme. Ni l'âge, ni l'IMC ou le tabagisme n'étaient associés à la probabilité de rémission de l'asthme.

b. Comparaison avec les autres études

La plupart des études ayant évalué les différences hommes/femmes dans l'incidence ou le pronostic de l'asthme n'ont pas considéré séparément l'asthme allergique et l'asthme non-allergique. Les études ont rapporté soit que l'asthme allergique survenait plus souvent chez l'homme (le garçon) ou que l'asthme non-allergique survenait plus fréquemment chez la femme [64, 176, 381, 385], et d'autres n'ont pas identifié le sexe comme étant un facteur de risque de survenue de l'asthme chez des sujets allergiques et non-allergiques [178]. Cependant, l'ampleur de la différence homme/femme dans l'asthme allergique et non-allergique n'a été que peu évaluée. Très récemment, Hansen et coll. ont montré avec les données de la cohorte SALPADIA [60] qu'il y avait une prédominance féminine dans l'asthme chez les sujets allergiques, mais que cette prédominance féminine était plus marquée chez les sujets non-allergiques avec des odds-ratios dans les mêmes ordres de grandeurs que ceux trouvés dans nos analyses. Cependant, les auteurs ont stratifié les analyses sur le statut allergique mais n'ont

pas pris séparément l'asthme allergique et l'asthme non-allergique. Avec les données de ECRHS-I et II, Leynaert et coll. n'ont pas trouvé de différence hommes/femmes dans la survenue de l'asthme allergique. Cette discordance avec nos résultats peut s'expliquer par la différence de la définition de l'allergie. Leynaert coll. ont défini l'allergie par les IgE spécifiques alors que nous avons défini l'allergie par le SPT et les études suggèrent que les IgE spécifiques et les SPT pourraient ne pas avoir la même pertinence clinique et biologique et que les résultats de ces deux marqueurs de l'allergie pourraient ne pas être interchangeables [386]. Cependant comme nous, les auteurs ont également montré que les femmes avaient un plus grand risque à développer de l'asthme non-allergique [61].

La proportion d'asthme attribuable à l'allergie chez l'adulte varie en fonction du sexe et de l'âge, aussi les différences hommes/femmes dans l'asthme allergique et non-allergique peuvent se modifier avec l'âge [62-64]. La différence hommes/femmes dans l'asthme allergique observée chez les sujets âgés de 31 à 40 ans est cohérent avec les résultats de De Marco et coll. qui ont rapporté que l'incidence de l'asthme atteignait son pic autour de 30 ans chez la femme [172]. Comme dans notre analyse, Leynaert et coll. ont rapporté que l'incidence de l'asthme allergique diminuait avec l'âge dans les deux sexes, alors que l'incidence de l'asthme non-allergique augmentait avec l'âge, surtout chez la femme. Cependant au deuxième suivi ECRHS, la plupart des participants n'avaient pas atteint 50 ans d'âge et les auteurs n'ont pas pu conclure sur les écarts hommes/femmes après l'âge de 50 ans [61]. Hansen et coll. ont rapporté que chez les femmes (allergiques et non-allergiques) la probabilité de développer un asthme diminuait avec l'âge des participants à l'inclusion dans l'étude ; cependant, les auteurs n'ont considéré la probabilité de développer un asthme en fonction de l'âge de la survenue de la maladie [60]. Nous avons montré pour la première fois dans la littérature qu'en fonction de l'âge de la survenue de la maladie, l'incidence de l'asthme allergique survenant après 50 ans n'était pas différente chez l'homme et chez la femme, alors que l'incidence de l'asthme non-allergique survenant après la période de vie reproductive était 4 fois plus forte chez la femme. Si l'on considère que l'âge médian à la ménopause naturelle est autour de 51 ans [387, 388], ces résultats suggèrent que l'excès de risque de l'asthme non-allergique de la femme ne serait pas l'effet des hormones sexuelles féminines.

L'association entre l'obésité à l'inclusion et le risque de survenue de l'asthme non-allergique à la fin du suivi chez la femme a été précédemment rapportée [60]. Certaines autres études ont rapporté soit que l'obésité était associée au risque de survenue de l'asthme non-allergique mais pas de l'asthme allergique [107-109] ou que l'obésité était associée à une plus forte incidence de l'asthme chez la femme mais pas chez l'homme [109, 110]. L'effet du tabagisme sur l'incidence de l'asthme est complexe et les résultats sont parfois contradictoires [64, 176, 178, 195, 257, 389, 390]. L'association entre le fait d'être ex-fumeur et le risque de survenue de l'asthme non-allergique a été précédemment rapporté dans ECRHS [64], mais que cette association ne soit significative que chez la femme est nouveau et pourrait refléter un "Healthy smokers effect" [391] qui serait plus prononcé chez la femme,

c'est-à-dire les femmes percevraient plus fortement l'altération de leur santé respiratoire et s'arrêteraient plus de fumer. Comme proposé par les études de l'asthme professionnel, l'exposition professionnelle aux asthmogènes (poussières, gaz, vapeur, fumées, produits de nettoyage et de désinfection) était positivement associée à l'asthme non-allergique [52, 353, 392] mais cette association n'était significative que chez la femme suggérant une plus grande susceptibilité de la femme aux agressions environnementales [183, 226, 344-349]. Alors que nous avons identifié les infections respiratoires sévères dans l'enfance comme facteurs de risque de la survenue de l'asthme non-allergique avec une association plus forte chez les hommes, Hansen et coll. ont rapporté que ces infections pourraient plutôt protéger de l'asthme chez les hommes et être un facteur de risque pour l'asthme de la femme. Hasen et coll. n'ont pas stratifié cette association sur le statut allergique [60] et cela peut expliquer la discordance de ce résultat, parce que l'association n'était significative que pour l'asthme non-allergique. Toutefois, les mécanismes par lesquels passeraient ces associations ne sont clairement élucidés.

Le contrôle de l'asthme est resté longtemps l'objectif principal de traitement dans l'asthme, cependant pour une maladie qui peut totalement disparaître comme l'asthme, la rémission et les facteurs qui lui sont associés devraient être ciblés pour des actions à long terme. Les études cliniques ont souvent rapporté que l'asthme de la femme ou l'asthme non-allergique était plus sévère et de mauvais pronostic [65]. Cependant, nous n'avons pas trouvé de différence hommes/femmes dans le taux de rémission de l'asthme allergique et non-allergique, et ce résultat est cohérent avec certaines autres études en population [61, 165, 169, 176-179, 215]. Le mauvais pronostic de l'asthme de la femme ou de l'asthme non-allergique chez l'adulte rapporté dans certaines études [393] pourrait refléter la confusion avec une durée de suivi courte ou avec l'âge de début de la maladie. En effet, l'asthme de la femme et l'asthme non-allergique sont souvent de survenue tardive (comme le montrent les résultats de cette analyse et d'autres études précédentes), il y a de ce fait moins de recul pour la femme/ou pour le sujet non-allergique, diminuant de ce fait leur probabilité à se remettre de la maladie au moment de l'étude. L'absence d'association entre le genre et le pronostic de l'asthme, après 20 années de suivi, observée dans notre analyse suggère que pour les études de l'effet du genre dans la rémission de l'asthme, les analyses devraient prendre en compte l'âge de début de la maladie (surtout si l'observation est faite sur une durée de suivi courte ou si les phénotypes allergiques et non-allergiques ne sont pas considérés séparément). Le pourcentage global de rémission (18,6%), chez des sujets ayant un asthme actif au début du suivi, rapporté dans notre analyse est assez proche des taux rapportés dans certaines études en population [61, 170, 176-178, 394]. Cependant d'autres études rapportent des taux très élevés [172, 395-397] ou des taux très bas [179, 215]. La différence dans les taux de rémission peut s'expliquer par la différence de l'âge de la population incluse, la différence dans la durée de suivi, le type de suivi (prospective ou rétrospective) et la définition de la rémission dans

l'étude. Les études qui ont regardé la rémission chez les asthmatiques quelle que soit l'activité de leur asthme à l'entrée dans l'étude (y compris les asthmes de l'enfance parfois en rémission) rapportent des taux de rémission très élevés, parfois plus forts chez les hommes ou chez les sujets allergiques reflétant encore une fois la confusion avec l'âge de début de la maladie [172, 395-397]. En effet, l'asthme de l'enfance est souvent allergique, plus fréquent chez le garçon et plus susceptible de se remettre à l'âge adulte [395, 397]. Les études qui définissent la rémission de manière plus stricte (pas de symptômes respiratoires ni traitement et une EFR normale) rapportent des taux de rémission plus bas [179, 215]. Le pronostic de l'asthme évalué par des données objectives notamment le déclin du VEMS et le delta VEMS/CVF n'a également pas montré de différence hommes/femmes. L'association entre un mauvais score de symptômes respiratoires à l'inclusion ou une fonction respiratoire altérée à l'inclusion et une faible probabilité de rémission est également en accord avec d'autres résultats [174, 179, 215, 394]. L'association inverse entre la toux chronique et la rémission a été rapportée [174], mais nous avons trouvé que cette association n'était significative que chez les hommes. Peu d'études ont considéré l'obésité comme facteur susceptible de modifier le pronostic de l'asthme [174, 215, 395]. L'étude de De Marco et coll. a rapporté moins de rémission chez les participants qui gagnaient plus de poids au cours du suivi, mais comme dans notre analyse, aucune association avec l'IMC de départ n'a été trouvée.

c. Forces et faiblesses de notre étude

L'une des plus grandes forces de cette analyse réside dans la qualité des données ECRHS, avec une bonne caractérisation de l'asthme, le recueil standardisé des données sur des marqueurs objectifs de l'allergie et de la fonction respiratoire à l'inclusion et à la fin du suivi. L'inclusion des hommes et des femmes issues de la population générale, des diverses zones géographiques avec des niveaux d'expositions environnementales variées est également une grande force de cette étude. Nous avons rapporté de façon prospective, l'incidence spécifique de l'asthme (allergique et non-allergique) par sexe, par groupe d'âge et en fonction de l'âge de la survenue de la maladie et de l'IMC, ce qui permet de mieux comprendre le phénotype de l'asthme de l'adulte en fonction du statut allergique.

La plupart des études sur le pronostic de l'asthme, en population générale, ont été réalisées sur des durées de suivi assez courtes, le plus souvent moins de 10 ans [61, 170, 174, 176-179, 215, 394, 395] ou sur des cohortes rétrospectives [172]. Aussi, le suivi prospectif à 20 ans dans notre étude constitue une force dans l'analyse de l'histoire naturelle de l'asthme de l'adulte.

Le design longitudinal de notre étude réduit la possibilité de biais de mémoire. Cependant, comme dans toutes les études longitudinales, que ce soit pour l'analyse de l'incidence ou de la progression, l'un des problèmes majeurs est l'attrition de la population au cours du suivi. Globalement, le taux de suivi à 20 ans dans ECRHS III est de 30%. Ce taux peut apparaître relativement bas, mais n'est pas

étonnant au regard du type de sélection des participants (étude en population générale, incluant des sujets, tirés au sort sur des listes électorales, invités à réaliser des examens à l'hôpital 10 puis 20 ans après l'inclusion). La majorité des sujets perdus de vue étaient des sujets qui n'ont pas été retrouvés (car ayant déménagé), plutôt que des refus de participation. En dépit de ce taux de suivi bas, le taux de participation était comparable chez les hommes et chez les femmes, chez les asthmatiques et les non-asthmatiques à l'entrée dans l'étude. Et de façon plus importante, l'analyse des facteurs liés à la non-participation montre des associations similaires chez les hommes et chez les femmes, suggérant qu'il n'y a pas de biais de sélection dans l'analyse de la différence hommes/femmes. Un autre biais peut être dû à la définition de l'asthme basé sur le questionnaire. Cependant, il a été suggéré que la définition de l'asthme basée sur le questionnaire avait une meilleure spécificité mais une moins bonne sensibilité par rapport à l'asthme défini sur base de diagnostic clinique [398].

d. Plausibilité biologique et interprétation

La différence hommes/femmes rapportée dans notre étude pourrait être l'effet d'un biais de classement ; si les symptômes respiratoires chez la femme sont plus souvent étiquetés comme asthme tel que suggéré par certaines études [336, 338]. Cependant, Leynaert et coll. ont montré avec les données de ECRHS-I et II que le biais de diagnostic pour l'asthme n'était pas différent chez l'homme et chez la femme mais que ce biais dépendait plutôt du statut allergique avec un sous-diagnostic chez les sujets non-allergiques hommes et femmes [61]. Il est dès lors invraisemblable que la différence hommes/femmes observée dans l'asthme non-allergique soit due à un sous-diagnostic de l'asthme chez l'homme. Nous pouvons plutôt penser que l'incidence de l'asthme non-allergique rapportée dans cette analyse pourrait avoir été sous-estimée chez l'homme comme chez la femme et que le ratio hommes/femmes ne serait de ce fait pas biaisé. De façon intéressante, la différence hommes/femmes dans l'asthme allergique devenait plus forte après exclusion des participants chez qui le rapport VEMS/CVF était <70% suggérant qu'il y aurait plus de biais de classification (asthme/BPCO) chez les hommes ou que ces derniers auraient plus souvent une coexistence de l'asthme et de BPCO, mais conforte nos résultats de la prédominance féminine même dans l'incidence de l'asthme allergique. Il a été suggéré que l'inclusion des sujets présentant des symptômes respiratoires en début de l'étude pourrait conduire à une surestimation de l'incidence [399]. L'exclusion des participants qui rapportaient des symptômes de type asthmatiques à l'inclusion, n'a pas modifié les différences hommes/femmes dans l'incidence de l'asthme allergique et non-allergique. Après exclusion de différentes expositions environnementales (fumée de tabac, exposition professionnelle ou domestique), il n'y avait plus de différence hommes/femmes dans l'asthme allergique, suggérant que l'excès de risque de l'asthme allergique de la femme par rapport à l'homme serait plus attribuable aux

expositions environnementales ou à la susceptibilité de celles-ci aux agressions environnementales [183, 344-347, 400]. Le rôle des hormones sexuelles féminines dans l'asthme a souvent été évoqué. L'inversion du sexe-ratio dans l'incidence de l'asthme est l'argument épidémiologique de base qui soutient cette hypothèse. Toutefois, les études qui ont examiné le niveau d'hormones sexuelles et l'incidence de l'asthme n'ont pas pu mettre en évidence un effet des hormones sexuelles féminines [193, 381]. Nous n'avons également pas observé une nouvelle inversion du sex-ratio de l'asthme après 50 ans. La survenue de l'asthme non-allergique après la période de vie reproductive est restée plus élevée chez la femme, suggérant qu'il n'y aurait pas d'effet des hormones sexuelles féminines au moins pour l'asthme non-allergique. De plus, nos résultats restaient également inchangés après exclusion des femmes sous contraceptifs et sous THM suggérant que la prédominance féminine dans l'incidence de l'asthme ne serait pas liée à un apport exogène d'hormones sexuelles féminines. Les études proposent de plus en plus un rôle protecteur des androgènes dans l'asthme [219]. Le niveau d'androgène chez l'homme atteint un pic autour de 30-40 ans puis il y a une diminution progressive avec l'âge [401]. L'évolution de la différence hommes/femmes dans l'asthme allergique avec l'âge observée dans notre analyse (notamment une différence plus marquée autour de 30-40 ans et un ratio homme/femme quasi égal à 1 après 50 ans) est compatible avec l'hypothèse selon laquelle les androgènes protégeraient de l'asthme allergique [188, 193, 219, 223, 244, 402].

Dans l'analyse stratifiée sur l'IMC à l'inclusion, le risque de survenue de l'asthme non-allergique était plus élevé chez les femmes que chez les hommes dans les deux strates ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ et $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$), cependant pour l'asthme allergique seules les femmes en surpoids/obèses avaient un plus grand risque par rapport aux hommes en surpoids/obèses. Il y avait une interaction de l'IMC dans la survenue de l'asthme allergique. A notre connaissance, la différence hommes/femmes dans l'incidence de l'asthme allergique et non-allergique en fonction de l'IMC en population générale ainsi que l'interaction de l'IMC dans cette différence hommes/femmes pour l'asthme allergique n'ont pas encore été rapportées.

L'excès de risque d'asthme non-allergique chez la femme ne semble pas s'expliquer simplement par l'obésité. Cependant pour l'asthme allergique, l'interaction significative rapportée dans notre analyse suggère que l'obésité serait un facteur de risque de l'asthme allergique de la femme mais pas de l'homme. Le mécanisme par lequel l'obésité conduirait à l'asthme uniquement chez la femme n'a pas encore été élucidé. Le rôle pro-inflammatoire de la leptine sur l'inflammation bronchique peut-être évoqué [46, 120-122]. On sait par exemple que pour un même IMC, le niveau de leptine est plus élevée chez la femme et le niveau de leptine serait même modulé par les hormones sexuelles [124, 127]. L'obésité agirait par un effet mécanique en réduisant la compliance du système respiratoire ainsi que les diamètres bronchiques conduisant à une augmentation de l'hyperréactivité des voies respiratoires due à des modifications de la structure du muscle lisse et une diminution de la perfusion pulmonaire

[128, 129]. On peut dès lors imaginer que cet effet mécanique serait plus accentué chez la femme chez qui les calibres bronchiques sont moins importants par rapport aux hommes [219].

Au total, cette étude montre que l'asthme non-allergique survient plus fréquemment chez la femme. Nos données n'ont pas permis de confirmer l'hypothèse d'un possible effet des hormones sexuelles féminines dans l'asthme, parce que même après la période de vie reproductive l'incidence de l'asthme restait plus élevée chez la femme. Une partie de cet excès de risque de l'asthme de la femme pourrait s'expliquer par les expositions environnementales et une susceptibilité plus marquée de la femme aux agressions de l'environnement. Nous avons également montré que chez la femme, l'obésité était un facteur de risque quel que soit le statut allergique et que chez l'homme l'allergie était le déterminant majeur de la survenue de l'asthme. Nos données montrent également qu'un mauvais contrôle des symptômes d'asthme, prédit un mauvais pronostic de l'asthme. Au total même si le genre féminin est un facteur de risque de la survenue de l'asthme non-allergique, nos résultats ne suggèrent pas que les femmes présentant ce phénotype auraient un moins bon pronostic par rapport aux femmes ayant un asthme allergique actif à l'âge adulte ou par rapport aux hommes (ayant un asthme actif allergique ou non-allergique).

VI. ASSOCIATION ENTRE LA MENOPAUSE ET L'INCIDENCE DE L'ASTHME DANS LA COHORTE E3N

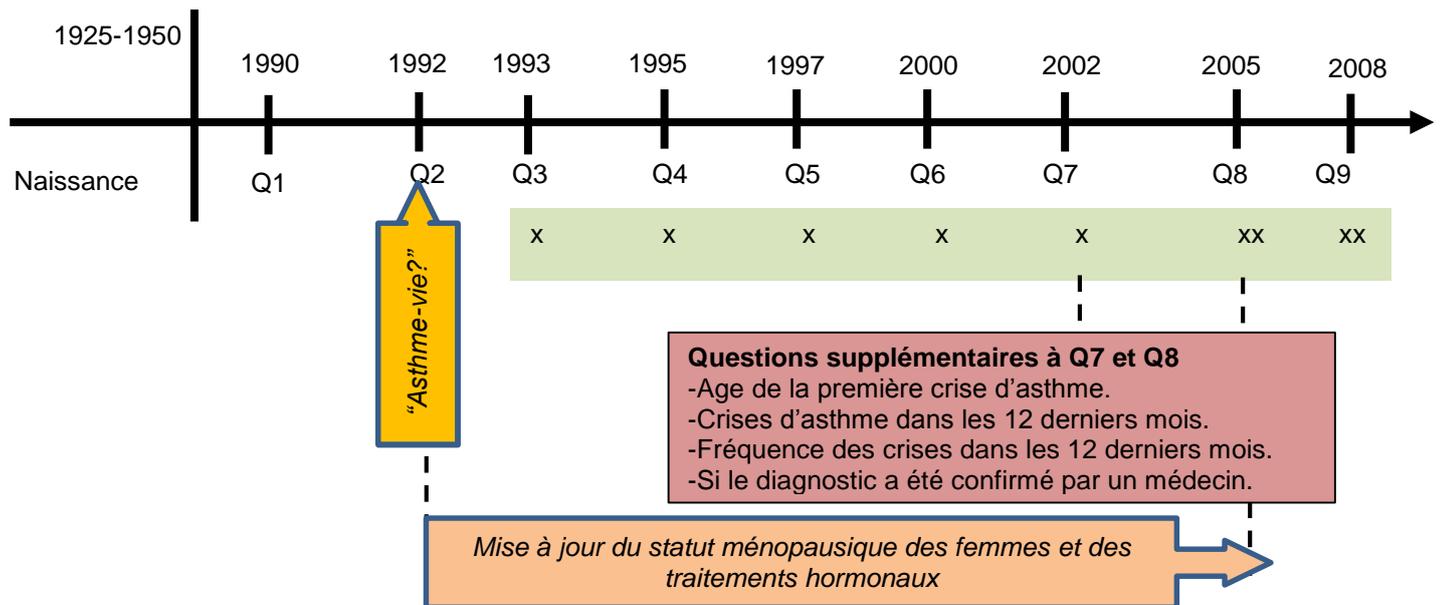
VI.1. Design de la cohorte E3N

L'Etude Epidémiologique auprès des femmes de l'Education Nationale (E3N) est une enquête de cohorte prospective portant sur environ 100.000 femmes françaises nées entre 1925 et 1950. E3N est la composante française de la grande cohorte européenne EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), une étude portant sur les liens entre l'alimentation et le cancer, associant 10 pays européens : l'Allemagne, le Danemark, l'Espagne, la France, la Grèce, la Hollande, l'Italie, la Norvège, le Royaume-Uni et la Suède. Dans E3N, les données relatives au mode de vie (alimentation, prise de traitements hormonaux, activité physique, tabac, le statut génital) et à l'évolution de l'état de santé des participantes sont recueillies par auto-questionnaires. En Juin 1990, 500.000 femmes âgées de 40 à 65 ans assurées par la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN) étaient invitées à participer à l'enquête E3N et environ 20% de femmes avaient accepté de participer. La description des répondantes et des non-répondantes n'a pas montré de différences statistiquement significatives et la population incluse représentait bien les caractéristiques générales des femmes de la MGEN [403, 404]. Au total, 98 995 femmes avaient répondu au premier questionnaire (Q1) en 1990 et depuis neuf autres auto-questionnaires (Q2 à Q10) ont été envoyés aux participantes tous les deux à trois ans. Le taux de participation dépasse à chaque fois 70% de la population de départ. Entre Q1 et Q4, les questionnaires (Qx) n'étaient envoyés qu'aux participantes ayant répondu aux précédents questionnaires (Qx-1). Depuis 1997 (Q5), la nouvelle stratégie consiste à envoyer les questionnaires à toutes les femmes ayant accepté de participer (les 98.995 de Q1), ce qui a fait remonter le taux de participation à environ 85% (Annexe 12). Le protocole E3N a été approuvé par la commission nationale Française de la protection des données.

Quoique l'objectif initial de la cohorte E3N était d'étudier les facteurs de risque des cancers, plusieurs analyses ont exploité ces données pour étudier l'incidence de l'asthme notamment en association avec les facteurs de risques hormonaux de la femme [55, 256, 261]. La question sur l'asthme a été introduite à partir du deuxième questionnaire E3N (Q2). Les femmes répondaient si oui ou non elles avaient eu de l'asthme avant et depuis leur réponse au Q1 et précisaient l'âge du diagnostic, le cas échéant. Entre Q2 (1992) et Q4 (1995), les participantes renseignaient si elles avaient eu de l'asthme depuis le questionnaire précédent auquel cas, elles précisaient également l'âge du diagnostic. A partir de Q5 (1997), administré non pas aux seules répondantes à Q4 mais à toutes les participantes de Q1, les femmes rapportaient si elles ont eu des crises d'asthme depuis le précédent questionnaire ou depuis le dernier questionnaire auquel elles avaient répondu. Les questionnaires successifs permettaient de mettre à jour l'état de santé des femmes. Afin d'améliorer la caractérisation phénotypique de l'asthme,

il a été inclus à partir de Q7 (en 2002) des questions permettant de définir l'asthme à partir d'outils internationaux, dont plusieurs questions tirées de l'étude ECRHS. Les questions supplémentaires comprenaient notamment l'âge de la première crise d'asthme (de façon plus explicite), l'utilisation des médicaments pour l'asthme, si un médecin avait confirmé le diagnostic et la présence et la fréquence des crises dans les 12 derniers mois (Figure 13).

Figure 13 Questions sur l'asthme dans la cohorte E3N



Dans les données de la cohorte E3N, les profils hormonaux des femmes sont bien définis grâce aux diverses informations recueillies à intervalle régulier (tous les 2-3 ans), permettant de mettre à jour le statut des femmes. Les données sur l'IMC, le statut tabagique, l'utilisation de la contraception orale, de traitement hormonal pour la ménopause, le statut ménopausique et l'âge à la ménopause le cas échéant sont bien détaillés et mis à jour régulièrement. Le tableau 12 (repris dans le chapitre VI) répertorie toutes les données utilisées pour définir le statut ménopausique d'une femme dans E3N et précise à quel questionnaire les données étaient disponibles. La définition du statut ménopausique et de l'âge à la ménopause tels que définis dans E3N ont été précédemment validés [405].

VI.2. Variables d'intérêts et population d'étude

Dans ce paragraphe nous décrivons les données de la cohorte E3N. Ces données sont utilisées pour étudier l'incidence de l'asthme en fonction du statut ménopausique chez des femmes initialement âgées de 40-65 ans. En fonction des données disponibles, la définition de certaines variables diffère de celle de la base précédente (ECRHS) et plusieurs détails sur le statut hormonal des femmes sont décrits dans la base E3N.

VI.2.1. Variables d'intérêts

a. L'asthme : Dans le cadre de ce travail de thèse nous avons exploité la question sur les crises d'asthme de Q2 (1992) à Q8 (2005), pour définir "l'incidence de l'asthme-vie". Nous avons également exploité les questionnaires 7 et 8 plus détaillés pour définir "l'incidence d'un asthme-vie diagnostiqué par un médecin" suivant les critères de l'American Thoracic Society (ATS): réponses positives aux questions "Avez-vous déjà eu de l'asthme?" et "Le diagnostic a-t-il été confirmé par un médecin?". L'âge de début d'asthme était considéré comme l'âge renseigné par la femme dans le questionnaire où elle rapportait des crises d'asthme pour la première fois au cours du suivi.

b. Le statut ménopausique et l'âge à la ménopause : les profils hormonaux des femmes ont été bien définis grâce aux diverses informations recueillies régulièrement tous les 2-3 ans, permettant de mettre à jour le statut des femmes. Le tableau 12 répertorie toutes les données utilisées pour définir le statut ménopausique d'une femme dans E3N et précise à quel questionnaire les données étaient disponibles.

La définition du statut ménopausique tenait compte des considérations ci-après :

La ménopause se définit à posteriori après un arrêt définitif des règles depuis plus de 12 mois. Cependant une femme prenant de THM peut être réglée artificiellement, bien qu'elle soit ménopausée. En revanche, une femme hystérectomisée n'a plus de règles, qu'elle soit ménopausée ou non. Une ovariectomie bilatérale provoque quant à elle la ménopause, mais une ovariectomie unilatérale (ablation d'un seul ovaire) ne provoque pas la ménopause à moins que l'ovaire restant soit non fonctionnel. Une radiothérapie ou une chimiothérapie peuvent également induire l'arrêt du fonctionnement ovarien (et donc la ménopause).

Tableau 12 Données utilisées pour définir le statut ménopausique

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8
Statut ménopausique auto-déclaré ¹	•					•	•	•
Type de ménopause ²	•					•	•	•
Age de la ménopause (ou date de ménopause)	•					•	•	•
Utilisation de traitements hormonaux (THM, contraceptifs oraux, progestatifs seuls)		•	•	•	•	•	•	•
Cycles menstruels ³		•	•	•	•	•	•	•
Date des dernières règles		•	•	•		•	•	
Antécédents d'effets secondaires de la ménopause		•	•	•	•	•	•	
Age aux premiers effets secondaires de la ménopause		•	•	•	•	•	•	
Antécédent d'hystérectomie et âge au moment de cette opération	•	•			•	•	•	•
Antécédent d'ovariectomie simple et âge au moment de cette opération		•			•			•
Antécédent d'ovariectomie bilatérale et âge au moment de cette opération		•			•			•
Antécédent de radiothérapie (ayant entraîné l'arrêt définitif des règles) et âge au moment de la radiothérapie		•						
Antécédent de chimiothérapie (ayant entraîné l'arrêt définitif des règles) et âge au moment de la chimiothérapie		•						
Causes d'hospitalisation			•	•	•	•	•	

¹ D'après la question : « Etes-vous ménopausée ? (Oui / non / en cours) »

² Naturelle / par ovariectomie bilatérale / par chimiothérapie ou radiothérapie / autre

³ Régulée sans traitement hormonal / réglée sous traitement hormonal / plus réglée

En tenant compte des informations reprises dans le tableau 12 le statut ménopausique de chaque participante a été défini jusqu'en 2005 (Q8) et le cas échéant, l'âge de la ménopause. Les dates d'hospitalisations et leurs causes ont également été utilisées pour identifier une ovariectomie ou une hystérectomie éventuelles, non signalées par ailleurs.

1. Une femme était considérée comme :

Pré-ménopausée si :

- elle se déclarait pré-ménopausée et n'avait jamais utilisé de THM.
- elle était réglée et ne prenait pas de traitement hormonal.
- elle était réglée et sous pilule contraceptive ou sous progestatif seul.
- elle était hystérectomisée et se déclarait pré-ménopausée

Ménopausée si :

- elle se déclarait ménopausée.
- elle prenait un THM.

- elle n'était plus réglée depuis au moins un an et :
- n'était pas hystérectomisée.
- ne prenait pas de progestatif seul
- si elle avait subi une ovariectomie bilatérale ou une radiothérapie/chimiothérapie ayant provoqué l'arrêt définitif des règles.

Statut indéterminé si :

- elle n'était plus réglée et sous progestatif seul, sans autre information permettant de déterminer son statut ménopausique.
- elle était hystérectomisée, sans autre information permettant de déterminer son statut ménopausique.
- elle se déclarait réglée et sous traitement hormonal, sans en préciser la nature (contraceptif oral, progestatif seul ou THM), et sans autre information permettant de déterminer son statut ménopausique.
- elle avait, au cours du suivi, donné des informations incohérentes qui avaient conduits à la considérer successivement comme ménopausée puis pré-ménopausée.
- elle n'avait fourni aucune donnée nous permettant de déterminer son statut ménopausique.

Une fois le statut ménopausique déterminé, le type de ménopause a été défini comme naturelle ou artificielle. La ménopause était qualifiée d'artificielle si elle faisait suite à une ovariectomie bilatérale, ou à une radiothérapie ou une chimiothérapie ayant provoqué l'arrêt définitif des règles.

2. L'âge à la ménopause pour les femmes ménopausées était défini en utilisant les informations suivantes par ordre décroissant de priorité :

- l'âge au moment d'une éventuelle ovariectomie bilatérale, d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie ayant provoqué l'arrêt définitif des règles, si ces interventions avaient eu lieu avant l'arrêt définitif des règles et avant toute prise de THM.
- l'âge d'arrêt définitif des règles si celui-ci avait lieu avant toute prise de THM.
- l'âge auto-déclaré de ménopause.
- l'âge au début de la prise d'un THM.
- l'âge aux premiers effets secondaires de la ménopause.

Le statut ménopausique et l'âge à la ménopause définis dans E3N ont été précédemment validés [405]. Dans le cadre de ce travail de thèse, les femmes étaient considérées comme ménopausées si elles avaient eu 12 mois consécutifs d'aménorrhée (non due à l'hystérectomie) si elles avaient subi une ovariectomie bilatérale, si elles reportaient avoir déjà utilisé des THM ou si elles reportaient être ménopausées [405]. Nous n'avons considéré que les ovariectomies bilatérales avec ou sans hystérectomie pour définir la ménopause chirurgicale. Les femmes avec une ménopause artificielle autre que par ovariectomie bilatérale, notamment par radiothérapie et chimiothérapie résultant en

un arrêt définitif des règles étaient exclues de nos analyses. Les hystérectomies sans ovariectomie étaient également exclues, car une femme hystérectomisée sans ovariectomie, peut avoir un profil hormonal de femme pré-ménopausée, et il était difficile de classer ces femmes comme pré ou post-ménopausée.

c. Le traitement hormonal de la ménopause (THM) : Les données sur le traitement hormonal de la ménopause étaient recueillies à partir du questionnaire de 1992 (Q2). Les femmes devaient y indiquer si elles étaient réglées et si elles étaient sous traitement (contraceptifs ou THM), des informations sur d'autres traitements hormonaux comme les traitements pour les maladies du sein, de l'utérus, de l'ovaire, ou pour toutes autres causes étaient également recueillies. Les femmes précisaient également, pour chaque épisode de traitement, le nom du médicament, l'âge au début de l'utilisation, la date de début pour un traitement donné et la durée d'utilisation (en mois). Tous les questionnaires suivants proposaient une mise à jour de l'utilisation de traitements hormonaux (nom des médicaments, date de début d'utilisation, durée d'utilisation). Ainsi pour chaque participante à partir des données de chaque questionnaire, l'historique d'utilisation des THM pouvait être tracée jusqu'à Q8 inclus. Nous avons exploité la date de début de traitement pour définir les profils hormonaux des femmes et avons défini 4 types de traitement : -le traitement aux œstrogènes seuls ; -aux œstrogènes combinés aux micro-progestatifs ou à la dydrogestérone ; -aux œstrogènes combinés à un autre progestatif ou -tout autre THM. L'utilisation de THM était actualisée à chaque suivi.

d. Le poids et la taille : Dans E3N, les femmes rapportaient leurs poids à chaque questionnaire et la taille était recueillie aux questionnaires Q1, Q4, Q6, Q7 et Q8. L'indice de masse corporelle (IMC), était défini comme le poids rapporté à la taille au carré et était actualisé également à chaque suivi. A chaque questionnaire, nous avons regroupé les femmes en 4 classes selon leur IMC : maigres si $IMC < 20 \text{ Kg/m}^2$, normales si IMC entre 20 et $24,9 \text{ Kg/m}^2$, surpoids si IMC entre 25 et $29,9 \text{ Kg/m}^2$ et obèses si IMC supérieur ou égal à 30 Kg/m^2 . Deux autres catégories regroupant les deux premières et les deux dernières étaient générées pour les analyses stratifiées (normal si $IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$ et surpoids-obèse si $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$).

e. L'activité physique : Nous avons défini le niveau d'activité physique des participantes en utilisant les informations recueillies aux questionnaires Q3, Q5, Q7 et Q8. Dans chacun de ces questionnaires, les participantes indiquaient combien de temps par semaine elles consacraient en moyenne à diverses activités comme le sport, le bricolage, le ménage etc. A partir des données recueillies, les dépenses énergétiques étaient converties en "équivalent métabolique, (MET, pour Metabolic Equivalent Task) " [406]. Le MET est une unité universelle qui fournit une estimation du niveau d'activité physique. Il s'interprète comme un ratio entre : la consommation d'énergie (kilocalories) durant une heure d'activité et la consommation d'énergie durant une heure de repos (c'est-à-dire en position assise).

Ainsi, par exemple, une personne qui a marché pendant une heure dépensera trois fois plus d'énergie que si elle était restée assise durant une heure. L'activité « repos » correspond à un coût énergétique de 1 MET/heure, alors qu'une heure de marche correspond à 3 METs, une heure de vélo correspond à 6 METs, et une heure d'activités ménagères modérées à 2,5 METs. Plus l'activité est intensive, plus la dépense d'énergie est grande et plus les METs sont élevés. Aussi, le MET permet d'effectuer des sommes ou des comparaisons d'activités différentes, comparaisons qui n'auraient aucun sens en une autre unité telle que le nombre d'heures par semaine (par exemple, faire deux heures de ménage n'est pas pareil que faire deux heures de sport). Les données sur l'activité physique recueillies au cours du suivi E3N n'incluaient pas les mêmes items. Par exemple à Q3 les femmes renseignaient le temps passé à faire du sport, du vélo, du jardinage, de la marche, du bricolage et le nombre de marches d'escalier qu'elles montaient tous les jours et à Q5, un item sur les activités ménagères était ajouté. Afin de prendre la variable activité physique en variable dépendante du temps dans les analyses longitudinales, les METs de chaque questionnaire étaient subdivisés en tertiles et les femmes étaient (à chaque questionnaire où l'activité physique était renseignée) classifiées dans l'un des trois tertiles (inférieur, moyen ou supérieur).

f. Le statut socio-économique : Le niveau d'études était utilisé comme indicateur du niveau socio-économique des femmes dans E3N. Au questionnaire 1 en 1990, le niveau d'études des femmes était rapporté en utilisant une question qui comportait les modalités de réponses suivantes : pas d'étude, certificat d'études primaires, BEPC-CAP (brevet d'études professionnelles, certificat d'aptitude professionnelle), Baccalauréat (Bac), Bac+2, Bac+3 à Bac +4, supérieure à Bac+4. Dans le cadre de cette thèse, les 2 premières catégories étaient regroupées en "au moins étude primaire", les 2 suivantes en "bac à bac+2", et les deux dernières en "Bac +3 ou plus".

g. La cohorte de naissance : En fonction de leur date de naissance, nous avons classé les femmes en 5 cohortes de naissance : née avant 1934 inclus, nées entre 1934 et 1939 inclus, entre 1939 et 1944 inclus, entre 1944 et 1946 inclus et nées après 1946. Ces classes sont basées sur les quintiles afin d'avoir les mêmes proportions des femmes dans chaque cohorte de naissance. Nous avons ensuite regroupé ces cohortes de naissance en deux, les femmes nées en 1945 ou avant "cohorte la plus ancienne" et celles nées après 1945 "cohorte plus récente".

h. Le statut allergique : Nous ne disposons pas de mesure objective de l'allergie dans les données E3N, la question sur le rhume des foins recueillie à Q2, Q3, Q7 et Q8 était utilisée comme marqueur de la sensibilisation allergique. Les femmes qui rapportaient un rhume des foins à l'un de ces questionnaires étaient considérées comme allergiques.

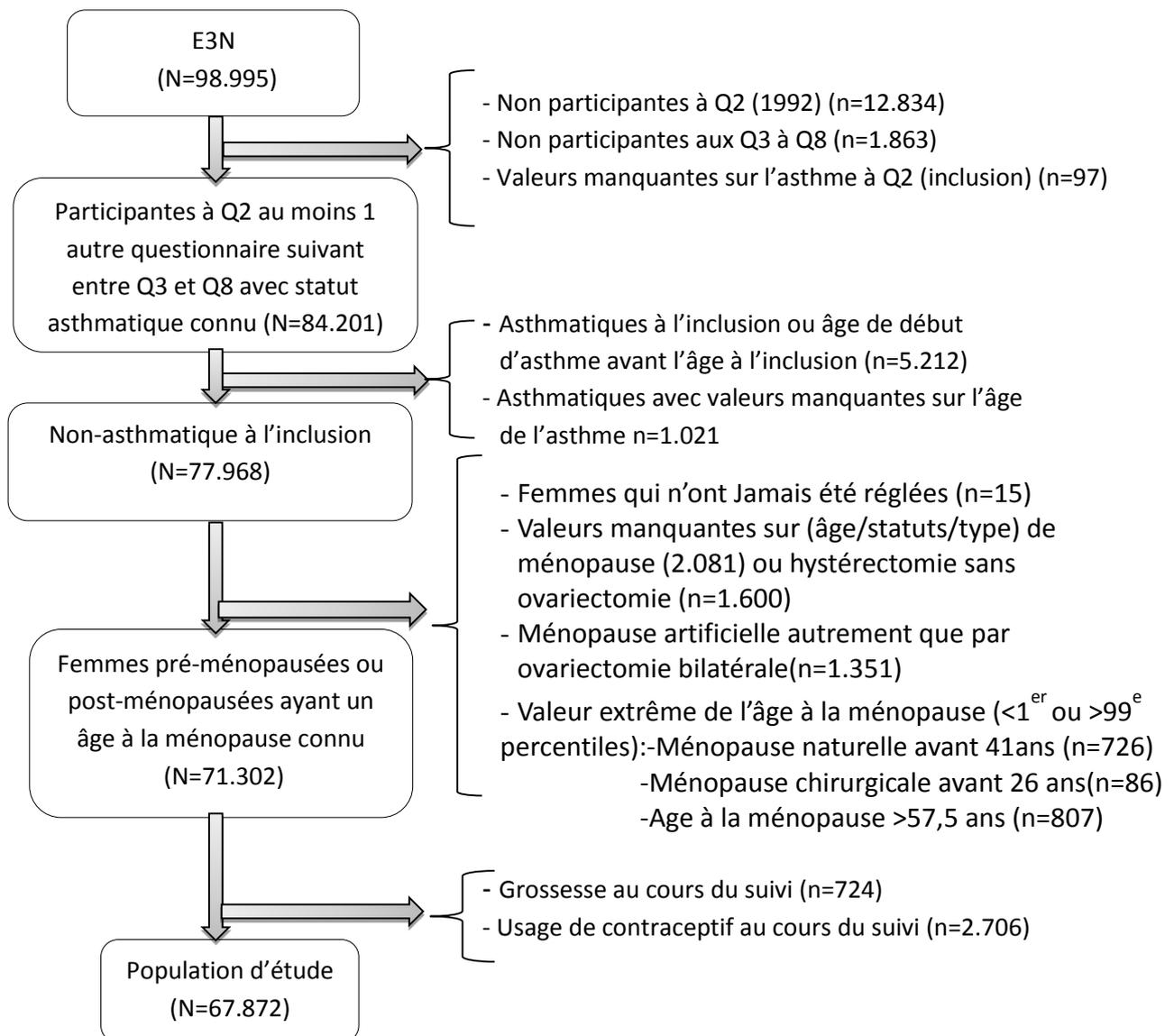
i. Le statut tabagique : Tous les questionnaires E3N comprenaient des questions sur le tabagisme actif permettant de mettre à jour le statut tabagique tous les 2-3 ans. Ainsi à chaque questionnaire une femme pouvait être classée en non fumeuse, ex-fumeuse si elle avait arrêté de fumer depuis un an ou

plus et en fumeuse actuelle. Des questions portant, pour les fumeuses, sur la durée de tabagisme ou la durée depuis l'arrêt permettaient de faire des vérifications de cohérence au sein d'un même questionnaire, mais aussi entre questionnaires ; aussi, par exemple une fois qu'une femme avait fumé, elle ne pouvait aux questionnaires suivants que rester fumeuse ou passer en ex-fumeuse. Les questions sur la quantité de tabac consommée permettaient de classer les fumeuses actuelles suivant le nombre de paquets consommés par année. Nous avons choisi un seuil à 15 paquets années (fumeuse actuelle de moins de 15 paquets années, fumeuse actuelle de 15 paquets années ou plus).

VI.2.2. Population d'étude

Pour l'analyse de l'incidence de l'asthme en association avec le statut ménopausique, nous avons défini notre inclusion à Q2 (Janvier 1992), questionnaire auquel la question sur l'asthme a été renseignée pour la première fois et notre date de fin de suivi à Q8 (décembre 2005). Nous n'avons inclus que les femmes ayant répondu au moins à Q2 et à un des questionnaires subséquents (entre Q3 à Q8). Les femmes ayant rapporté un asthme-vie à Q2 (1992) ou celles qui rapportaient un âge de début d'asthme avant Q2, celles dont le statut asthmatique n'était pas connu à Q2, celle qui rapportaient un asthme au cours du suivi sans renseigner l'âge du début de la maladie étaient exclues de nos analyses (Figure 14). Les participantes ayant rapporté un âge d'asthme supérieur à leur âge à Q8 étaient considérées comme non-asthmatiques à la date de point (Q8). Nous avons ensuite exclu les participantes qui n'avaient pas renseigné leur statut ménopausique ou l'âge à la ménopause. Dans les données E3N, le statut ménopausique et l'âge à la ménopause ont été imputés suivant un algorithme précis. Toutefois, dans nos analyses, nous avons exclu les femmes dont le statut ou l'âge à la ménopause avaient été imputés. Les femmes avec hystérectomie sans ovariectomie étaient exclues car leur statut hormonal ne pouvait être défini. Celles qui n'avaient jamais été réglées étaient également exclues car on ne pouvait pas cliniquement savoir quand elles devenaient ménopausées. Nous avons également exclu les participantes qui avaient rapporté des grossesses au cours du suivi car les fluctuations hormonales au cours de la grossesse peuvent influencer sur l'asthme. Les non-asthmatiques à l'inclusion étaient suivi jusqu'à l'âge où elle rapportait une crise d'asthme pour la première fois ou jusqu'au dernier questionnaire répondu ou jusqu'en décembre 2005 (Q8). Le tableau 13 reprend les caractéristiques au début du suivi des femmes incluses et non-incluses et compare également les caractéristiques des femmes restées jusqu'à la date de point (Q8, Juillet 2005) à celles des femmes perdues de vue au cours du suivi (avant Q8).

Figure 14 Flow chart de la population E3N pour l'étude des associations entre l'asthme et le statut ménopausique



VI.2.3. Gestion des données manquantes

Nous avons exclu les femmes qui avaient des données manquantes sur nos variables d'intérêt principales : statut ménopausique et statut asthmatique, âge à la ménopause et âge de début d'asthme les cas échéants. Pour les femmes ayant participé à un questionnaire Qx donné, les valeurs manquantes pour les variables mises à jour tous les 2-3 ans, étaient imputées en utilisant les valeurs des questionnaires précédents (Qx-1). Dans quelques rare cas (<2%) c'est la valeur du Qx+1 qui était imputée à Qx. Nous n'avons imputé de valeurs que si la femme avait participé au questionnaire. Les

femmes n'ayant pas répondu à un questionnaire Qx n'étaient pas incluses dans le calcul du risque à ce questionnaire.

VI.3. Analyses statistiques

VI.3.1. Calcul de l'incidence de l'asthme en fonction du statut ménopausique

Les femmes ayant rapporté n'avoir jamais eu d'asthme à Q2 (1992) étaient considérées comme à risque d'asthme à l'entrée dans l'étude. Les cas incidents étaient les femmes n'ayant jamais rapporté de crises d'asthme à Q2 et rapportant des crises d'asthme entre décembre 1992(Q2) et juillet 2005(Q8), avec un âge de début d'asthme situé entre l'âge à Q2 et l'âge à Q8. Pour les cas d'asthme survenant chez les femmes encore non-ménopausées à la fin du suivi ou chez les femmes déjà ménopausées à l'inclusion, leur asthme était classé en asthme en pré-ménopause ou en post-ménopause respectivement. Pour les femmes ménopausées au cours du suivi, les cas d'asthme incidents étaient définis comme cas pré-ménopausée, post-ménopausée naturelle ou post-ménopausée chirurgicale suivant que l'âge à la première crise se situait avant ou après l'âge à la ménopause et selon le type de ménopause. Pour chaque femme, le nombre de personnes années à risque était calculé à partir de Janvier 1992 jusqu'à la première des dates suivantes : la date de survenue d'asthme, la date du dernier questionnaire auquel elle a répondu ou la date de point (Juillet 2005). Une même femme pouvait compter, en personnes-années à risque, d'abord comme pré-ménopausée, puis à partir de la date de sa ménopause comme personnes-années à risque post-ménopausée (naturelle ou chirurgicale). L'incidence a été calculée en rapportant le nombre de cas incidents de chaque catégorie (pré-ménopausées/post-ménopausées naturelles ou post-ménopausées chirurgicales) au nombre de personnes-années à risque de la catégorie.

VI.3.2. Comparaison des incidences de l'asthme

a Choix du modèle de Cox

Nous avons utilisé le modèle semi-paramétrique de COX pour comparer l'incidence de l'asthme en pré et en post ménopause. Le modèle de Cox est un modèle adapté à l'analyse des données censurées permettant de prendre en compte simultanément plusieurs variables explicatives qualitatives ou quantitatives dans la modélisation de l'incidence instantanée de l'événement étudié. L'événement considéré dans nos analyses est la survenue d'une crise d'asthme. L'incidence instantanée de l'événement, aussi appelée risque instantané, à l'instant t , représente la probabilité d'apparition de l'événement dans un intervalle de temps $[t, t+\Delta t]$ sachant que l'événement n'a pas eu lieu avant l'instant t . Ce risque instantané, noté ici $\lambda(t)$, est lié à la probabilité $S(t)$ d'être indemne de la maladie à l'instant t et est défini par la relation suivante : $S(t) = \exp\left(-\int \lambda(t) dt\right)$

Le modèle de Cox exprime le risque instantané $\lambda(t)$ en fonction de l'instant t et de l'ensemble des n variables explicatives et s'écrit dans le cadre d'un modèle multi varié comme ci-dessous:

$$h(t, Z) = h_0(t) \cdot \exp(\beta_1 Z_1 + \beta_2 Z_2 + \beta_3 Z_3 \dots + \beta_n Z_n)$$

Où chaque Z représente une variable explicative et les coefficients β mesurent les effets des variables explicatives.

Le modèle est dit semi-paramétrique car il ne fait aucune hypothèse sur la forme de la fonction de risque de base $h_0(t)$, cette partie est donc non paramétrée. Le modèle de Cox permet d'estimer un hazard ratio (HR), correspondant au ratio entre deux risques instantanés de sujets ayant des caractéristiques différentes (équivalent au risque relatif). L'hypothèse sur laquelle repose le modèle de Cox est celle de la proportionnalité des risques qui suppose que le rapport de risques instantanés pour 2 sujets a et b (exemple a =pré-ménopausée et b =post-ménopausée), de caractéristiques Z_{aj} et Z_{bj} , $j=1, \dots, p$ ne dépend pas du temps c'est-à-dire que à chaque instant t le rapport de risques entre une femme ménopausée et une femme non-ménopausée doit rester constant.

Plusieurs méthodes sont proposées pour vérifier cette hypothèse de proportionnalité de risque :

1° Les méthodes de validation graphique sont peu puissantes mais constituent une première approche intéressante. Il s'agit de tracer les courbes de survie ($\ln[-\ln(S(t))]$) de chaque groupe à risque et de vérifier que les courbes obtenues, pour chaque modalité, présentent un écart constant au cours du temps. On peut également examiner les résidus de Schoenfeld. Cependant, cette méthode n'est pas applicable lorsque la variable d'exposition dépend du temps, comme le statut ménopausique qui peut changer au cours du suivi.

2° L'introduction de l'interaction avec le temps : cette approche consiste pour les covariables dépendantes du temps à introduire dans le modèle un terme d'interaction entre le temps et la covariable. Cette deuxième méthode a été utilisée dans ce travail et nous n'avons pas observé d'interaction entre le statut ménopausique et l'échelle de temps choisi dans notre modèle de Cox. Ainsi le modèle de Cox a été choisi pour cette analyse.

L'intérêt du modèle de Cox réside dans la possibilité de prendre en compte les variables qui changent de valeur aux différents instants $t_0, t_1 \dots$ à t_x . Une variable est dite dépendante du temps si elle peut changer de valeur au cours de la période d'observation dans l'étude. Il peut s'agir de données qui varient naturellement au cours du temps (comme le poids, le statut ménopausique) ou de variables cumulées d'exposition comme l'exposition aux THM. Dans notre modèle de Cox, notre variable d'intérêt principal "la ménopause" pouvait bien se modifier au cours du temps de sorte qu'une femme pouvait entrer dans l'étude pré-ménopausée et devenir post-ménopausée au cours du suivi. Ce modèle nous a permis également de prendre en compte les autres variables changeant avec le temps notamment, l'IMC, le statut tabagique, l'usage de THM (avec considération des différents types des THM), l'activité physique, nous permettant ainsi de prendre en compte la mise à jour des ces

informations recueillies de façon biannuelle. L'information déclarée à un questionnaire donné était utilisée pour catégoriser, de façon prospective, les participantes jusqu'à la réponse au questionnaire suivant (par exemple la catégorie de BMI à Q3 est utilisée jusqu'à Q4). Un exemple de macro utilisée est repris en annexe 13, avec la procédure PHREG SAS utilisée.

b Choix de l'échelle de temps dans le modèle de Cox

Le choix de l'échelle de temps dans un modèle de Cox peut fortement influencer les résultats obtenus. En effet, le modèle de Cox a été initialement conçu pour les essais cliniques avec comme application le suivi des individus depuis le diagnostic d'une pathologie, ou depuis la mise en place d'un traitement jusqu'au décès, à la rechute ou à la rémission. Dans cette optique, il paraît tout à fait justifié de considérer comme échelle de temps, la durée depuis l'inclusion aussi appelée *durée de suivi*. Cette durée correspond à l'écart entre l'origine (le début de l'exposition à risque de survenue de l'événement d'intérêt) et la sortie de l'étude (fin de l'observation ou de l'exposition à risque). La durée d'observation correspond au délai écoulé entre l'entrée et la sortie, et représente la durée pendant laquelle le sujet est susceptible d'être enregistré comme un nouveau cas. Ainsi, le nombre de sujets à risque de décès (de rechute ou autre événement) diminue avec le temps de suivi. Dans ces types d'études (essais cliniques) un ajustement sur l'âge en variable continue ou en variables catégorielles est souvent effectué. Cependant, dans les études de cohorte, l'événement d'intérêt correspond plus souvent à la survenue d'une maladie dont le risque augmente avec l'âge surtout pour les maladies chroniques. L'effet de l'âge nécessite d'être très bien contrôlé au risque d'engendrer des biais considérables. De plus, l'entrée et l'origine sont rarement superposables dans une cohorte car pour un grand nombre de maladies, les sujets sont à risque de développer la maladie étudiée dès leur naissance (origine) et non pas au moment où débute l'étude, mais ne sont observés qu'à partir du moment où ils répondent à un questionnaire qui marque le début d'entrée dans l'étude. En effet Thiébaud et coll. ont montré grâce à des données simulées qu'un biais survenait dans l'estimation du hazard-ratio dans le modèle de Cox quand on considérait comme échelle de temps la durée depuis l'inclusion dans la cohorte [407]. Ce biais était d'autant plus important que l'exposition étudiée dépendait de l'âge (comme la ménopause) et encore plus importante si l'exposition variait avec le temps. Les auteurs ont appliqué différents modèles sur les données E3N, dans l'étude de l'association entre la ménopause et le cancer du sein. Le biais persistait même après ajustement sur l'âge (en variable continue ou en variable catégorielle) et même après stratification sur l'âge [407]. L'échelle qui répond au mieux aux études de cohorte est l'âge des sujets, ce qui permet de fixer l'origine de tous les sujets à la date de naissance de l'individu et d'étudier le rapport de risque des sujets exposés et non exposés pour un même âge et non pas depuis leur entrée dans l'étude. C'est ce qui a été fait dans ce travail de thèse. Les sujets déjà malades à l'inclusion dans l'étude (cas prévalent) ne sont pas inclus

comme population à risque et l'incidence instantanée s'interprète comme l'incidence âge-dépendante de la maladie étudiée. L'intérêt de considérer l'âge comme échelle de temps c'est également qu'aucune hypothèse paramétrique n'est réalisée sur l'effet de l'âge puisque celui-ci est pris en compte dans la partie non-paramétrique du risque instantané [408]. On vérifie en particulier que l'âge à l'inclusion vérifie l'hypothèse des risques proportionnels, ce qui a été fait dans cette thèse grâce à la méthode de l'interaction avec l'âge.

c Différentes considérations du statut ménopausique dans le modèle de Cox

Tous les hazard-ratios sont calculés par un modèle de Cox utilisant l'âge comme l'échelle de temps et la ménopause est définie comme une variable dépendante du temps.

Modèle 1 : Dans une première analyse, nous avons utilisé un modèle de Cox dans lequel la variable statut ménopausique était considéré comme une variable dépendante du temps en 3 classes. Dans ce modèle les post-ménopausées naturelles et les post ménopausées chirurgicales étaient comparées aux pré-ménopausées (catégorie de référence) pour leur risque de développer l'asthme au même âge. Dans cette analyse, une femme pré-ménopausée pouvait devenir soit ménopausée naturelle ou ménopausée chirurgicale au cours du suivi (Figure 15). Nous avons considéré séparément la ménopause naturelle et la chirurgicale parce que d'une part la ménopause chirurgicale résulte d'un arrêt brutal des apports hormonaux alors que la ménopause naturelle est un processus continu. D'autre part parce que Jarvis et Leynaert ont rapporté une augmentation du risque de l'asthme chez les femmes avec une ménopause chirurgicale [267].

Modèle 2 : Considérant que la ménopause naturelle est un processus continu et non pas un événement brutal, nous avons défini une période de transition entre la période pré et post-ménopause adaptée de la classification de "Stages of Reproductive Aging workshop classification (STRAW)" [387]. Cette période de transition allait de deux ans avant l'âge à la ménopause à une année après. Dans ce modèle, la ménopause était également considérée comme une variable dépendante du temps de sorte qu'une femme pouvait passer de pré-ménopausée (catégorie de référence) puis par les 3 années de transition avant d'être ensuite considérée comme post-ménopausée. Ce modèle 2 n'a été utilisé que chez les femmes qui ont atteint naturellement leur ménopause. Dans ce travail de thèse, les termes "transition vers la ménopause" et "péri-ménopause" sont utilisés indifféremment. Les femmes ayant subi une ovariectomie bilatérale étaient exclues dans les analyses utilisant ce modèle (Figure 15).

Modèle 3 : Afin de comparer nos résultats avec la toute première étude de Troisi et coll. qui a été menée sur les associations entre l'asthme et la ménopause [257], nous avons également défini un statut ménopausique en 5 classes dépendant du temps en prenant en compte l'âge de début d'utilisation de THM. Dans ce modèle, une femme était considérée comme pré-ménopausée (catégorie de référence) jusqu'à l'âge de sa ménopause (naturelle ou chirurgicale). Ensuite, après la

date de la ménopause, elle était considérée comme post-ménopausée non-utilisatrice de THM jusqu'à la date de début de THM (si elle les utilise) à partir de laquelle nous la considérons comme post-ménopausée ayant utilisé des THM.

Modèle 4 : afin de tester l'effet de la ménopause naturelle comparée à celle de la ménopause chirurgicale, nous avons refait le modèle 1 en prenant comme catégorie référence la post-ménopause naturelle à la place de la pré-ménopause.

Les modèles de Cox sont ajustés sur :

1°. Des variables dépendantes du temps mis à jour tous les 2-3 ans :

-L'IMC (variable catégorielle à 4 classes) : <20, 20-24,9, 25-29,9, et >=30 Kg/m².

-Le statut tabagique (variable catégorielle à 4 classes) : les femmes qui n'ont jamais fumé, les ex-fumeuses, les fumeuses actuelles avec moins de 15 paquets année et les fumeuses actuelles avec 15 paquets années ou plus.

-L'usage actuel des THM (variable catégorielle à 5 classes) : pas de THM, les œstrogènes seuls, œstrogènes associés aux micro progestatifs (ou à la déhydroépiandrostérone), les œstrogènes associés aux autres progestatifs et autres THM.

-L'activité physique (variable catégorielle en tertiles) : activité physique forte, modérée ou faible

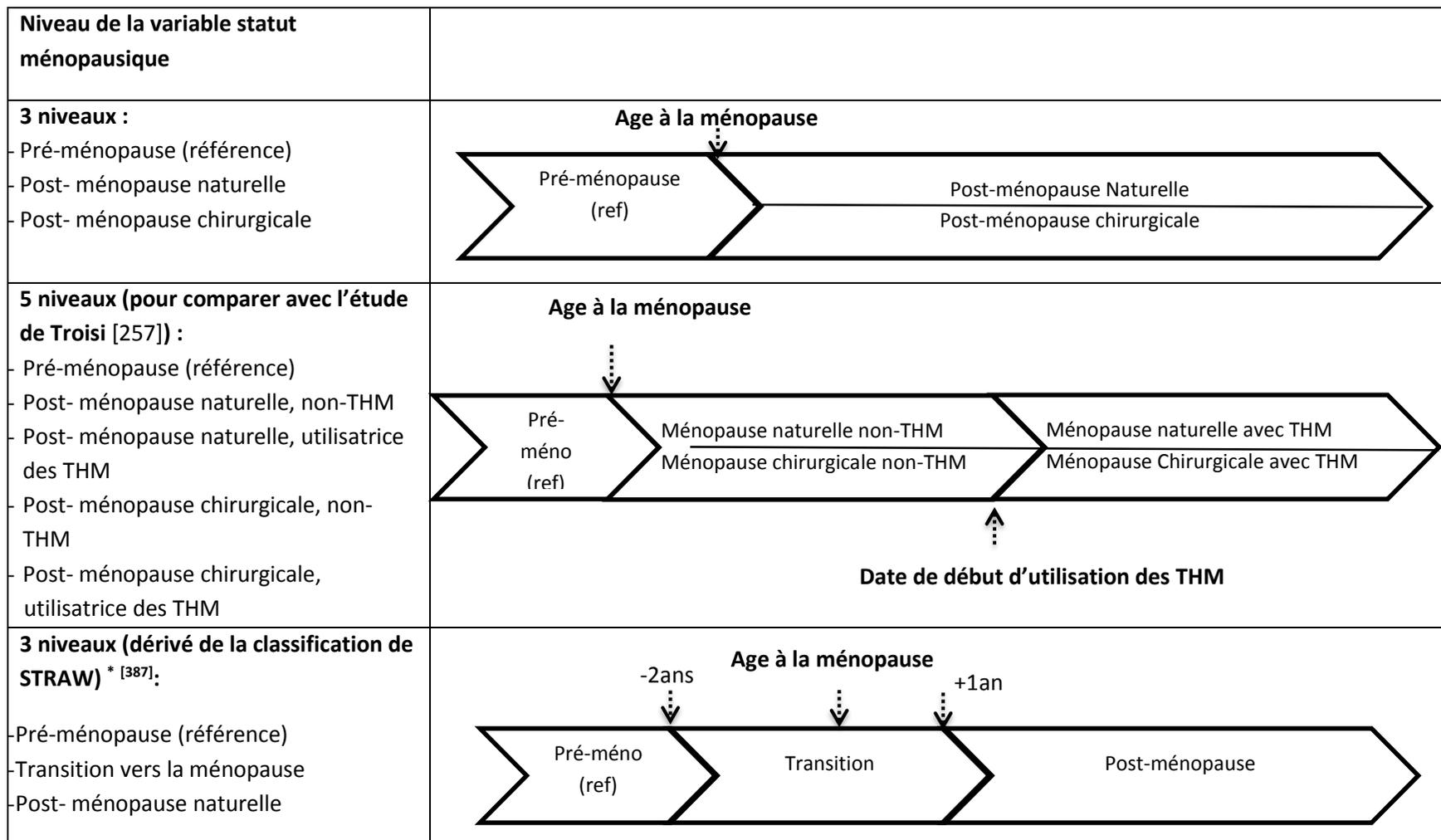
2°. Des variables fixes :

-Le niveau d'éducation renseigné à Q1 (variable catégorielle à 3 niveaux) :

-La cohorte de naissance (variable catégorielle à 5 niveaux) en fonction de la date de naissance

-Le statut allergique (variable catégorielle à 2 niveaux).

Figure 15 Considération du statut ménopausique dans le modèle de COX



*les femmes ayant une ménopause chirurgicale sont exclues de cette analyse.

d Analyses de sensibilité : rationnels et méthodes

1. Considérant l'incidence de l'asthme diagnostiqué par un médecin selon les critères de l'ATS [409].

Dans cette analyse, les femmes ayant rapporté de crises d'asthme au cours du suivi mais n'affirmant pas que leur asthme a été confirmé par un médecin étaient exclues. Les femmes n'ayant pas répondu aux questionnaires 7 ou 8 étaient également exclues car c'est à ces questionnaires que la question sur la confirmation du diagnostic a été renseignée.

2. Chez les femmes n'ayant jamais fumé : Quoiqu'il existe également des BPCO des non-fumeurs, le tabac reste le facteur de risque le plus important dans la BPCO et cette analyse permet d'exclure un éventuel biais de diagnostic ainsi que les cas d'ACOS. En outre, cette analyse chez les non-fumeurs permet également de prendre en compte un éventuel biais résiduel dû au tabac parce que à cause de son effet anti-œstrogénique, le tabac est associé à une ménopause précoce [410].

3. Chez les femmes n'ayant pas utilisé de THM : parce que la prise de THM pourrait être associée à un biais de sélection (d'indication). Les THM sont peut-être prescrits aux femmes présentant un syndrome climatérique sévère. On ne sait pas si les symptômes respiratoires autour de l'âge à la ménopause peuvent être interprétés comme syndrome climatérique et indiquer la prescription des THM. Ainsi, nous avons choisi de garder dans nos analyses les utilisatrices des THM (plutôt que de les exclure) et avons ajusté sur les différents types des THM en variable dépendante du temps. Cependant, pour s'affranchir d'un effet résiduel lié au THM et d'un biais éventuel lié au diagnostic plus fréquent chez les utilisatrices de THM (à cause de la fréquence de leur consultation médicale), nous avons effectué une analyse de sensibilité chez les femmes n'ayant jamais ou pas encore utilisé les THM. Dans cette analyse, les femmes ayant utilisé des THM à l'entrée dans l'étude étaient exclues. Les femmes ayant commencé à utiliser les THM au cours du suivi comptaient, en nombre de personnes-années à risque, jusqu'à la date où elles débutaient leur traitement et étaient ensuite censurées.

e Analyses stratifiées : rationnels et méthodes

1. Sur la cohorte de naissance : parce que l'incidence de l'asthme semble augmenter avec la cohorte de naissance (incidence plus forte dans les jeunes cohortes) [60] et aussi parce que les femmes des cohortes plus récentes sont surreprésentées dans la catégorie des pré-ménopausées.

2. Sur le statut allergique : parce que certaines études rapportent que la femme serait à plus grand risque que les hommes à développer de l'asthme non-allergique [61]. Dans l'hypothèse où les hormones sexuelles influenceraient plus l'incidence de l'asthme non-allergique, nous avons effectué une analyse stratifiée sur le rhume des foins utilisé ici comme marqueur de l'allergie.

3. Sur l'IMC : parce qu'avec la ménopause la répartition des masses adipeuses de la femme change et le changement de la morphologie gynoïde en androïde de la femme après la ménopause a été associé à d'autres pathologies comme les pathologies cardiovasculaires et le syndrome

métabolique [163, 327-329, 411]. Parce qu'aussi l'obésité est un facteur de risque de l'asthme et plus particulièrement de l'asthme de la femme [72, 108, 109, 117-119, 382]. De plus, les précédentes études ont rapporté des interactions avec l'IMC dans les associations entre l'asthme et les statuts hormonaux des femmes, notamment les interactions avec la ménarche précoce [273], avec l'oligoménorrhée [282] et avec la ménopause [319, 323]. Ainsi, nous avons effectué une analyse stratifiée sur l'IMC regroupé en deux catégories (les femmes maigres ou de corpulence normale ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$) et les femmes en surpoids ou obèses ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$). L'hétérogénéité était testée en introduisant un terme d'interaction entre l'IMC et le statut ménopausique des femmes. Dans ce cas, les Hazard-ratios étaient ajustés en plus sur l'IMC à chaque questionnaire traité comme une variable continue dépendante du temps.

VI.4. Résultats

a. Analyses descriptives

Dans E3N, un total de 5.309 femmes a rapporté des crises d'asthme survenues avant 1992, soit une prévalence de 5,4% à l'inclusion. Parmi les non asthmatiques à l'inclusion, les femmes non-incluses dans nos analyses (N=25.814) étaient plus jeunes, plus fréquemment fumeuses, avaient plus souvent utilisé des THM, avaient un niveau d'éducation plus bas et avaient plus souvent subi une ovariectomie bilatérale comparées aux femmes incluses (Tableau 13).

Tableau 13 Comparaison des femmes incluses et non-incluses dans l'analyse des associations entre l'asthme et le statut ménopausique, parmi les non asthmatiques à l'inclusion dans E3N

Caractéristiques à l'inclusion	Non-incluses N=25.814	Incluses N=67.872		P*	p†	
		à tous les Q	PDV au cours du suivi			
N(%)		50.026 (73,7)	17.846 (26,3)			
Age, moyenne (ET)	48,0 (6,2)	51,7 (6,7)	51,4 (6,7)	10 ⁻³	10 ⁻³	
Age à la ménopause, moyenne (ET)	50,0 (4,8)	50,4 (3,6)	50,2 (3,6)	10 ⁻³	10 ⁻³	
Statut ménopausique %						
Pré-ménopausées	67,7	47,6	48,5	10 ⁻³	0,04	
Post-ménopausées naturelles	22,0	45,6	44,3			
Post-ménopausées chirurgicales	10,3	6,8	7,2			
IMC‡, %						
<25 kg/m ²	80,2	81,5	75,9	0,7	10 ⁻³	
≥25 kg/m ²	19,8	18,5	24,1			
Tabac, %						
Jamais	65,0	69,4	65,0	10 ⁻³	10 ⁻³	
Ex-fumeuses	25,2	23,1	23,6			
Fumeuses actuelles avec <15 cig/jr	5,4	4,6	6,0			
Fumeuses actuelles avec ≥15 cig/jr	4,4	2,8	5,4			
Niveau d'éducation %						
Primaires	16,6	12,1	16,5	10 ⁻³	10 ⁻³	
Bac à Bac+2	47,0	52,1	48,2			
Bac+3 et plus	36,4	35,8	35,3			
Activités physiques§						
Aucune ou faible	39,1	36,6	43,5	0,03	10 ⁻³	
Modérée	30,5	31,8	27,7			
intense	30,4	31,6	28,8			
Rhume des foies	oui	6,7	7,3	5,5	0,66	10 ⁻³
Usage de THM	oui	11,8	24,1	20,0	10 ⁻³	10 ⁻³
Nouveaux cas d'asthme	-	1,88	1,49	-	0,0008	

PDV : perdue de vue au cours du suivi

*p comparaison incluses vs non-incluses

†p comparaison des participantes à tous les questionnaires et des perdues de vue au cours du suivi

§, l'activité physique a été évaluée en utilisant des questions sur plusieurs type d'activités qui ont été converties en équivalent métabolique (MET) calculé sur la semaine. La somme des METS a été ensuite catégorisée en tertiles.

‡ THM : traitement hormonal de la ménopause

Pour l'analyse de l'association entre le statut ménopausique et l'incidence de l'asthme, nous avons inclus 67.872 femmes indemnes d'asthme en 1992 (Q2) ayant complété les informations sur l'asthme et sur le statut ménopausique au cours du suivi (Figure 14). La moyenne d'âge à l'inclusion était de 51,7 ans avec un écart type de 6,7 ans. En comparant les caractéristiques des femmes à l'inclusion en fonction du statut ménopausique, comme attendu, les ménopausées étaient en moyenne plus âgées que les non ménopausées à l'inclusion. Les femmes ménopausées étaient également plus fréquemment en surpoids ou obèses, fumaient moins, avec un niveau d'éducation moins élevé, effectuaient plus d'activités physiques comparées aux pré-ménopausées. Ces différences persistaient après ajustement sur l'âge des participantes. Cependant la proportion plus grande de rhume des foies chez les non ménopausées par rapport aux post-ménopausées disparaissait après prise en compte de l'âge des participantes.

Tableau 14 Caractéristiques de la population d'étude en fonction du statut ménopausique à l'inclusion

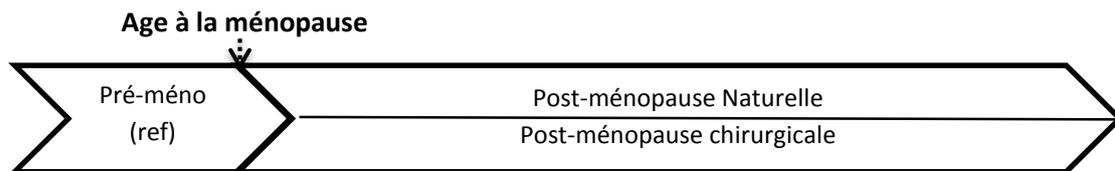
Caractéristiques à l'inclusion	Pré-ménopause N=32.489	Ménopause Naturelle N=30.710	Ménopause Chirurgicale N=4.673
Age à l'inclusion, moyenne (ET)	46,4 (3,1)	56,6 (5,1)	56,2 (6,0)
Age à la ménopause, moyenne (ET)	-	50,1 (3,0)	44,8 (5,8)
Cohorte de naissance %			
Naissance ≤ 1945	43,0	98,2	93,4
Naissance après 1945	57,0	1,8	6,6
IMC, %			
<25 kg/m ²	84,6	76,5	69,4
≥25 kg/m ²	15,4	23,5	30,6
Tabac, %			
Jamais	63,8	71,9	73,4
Ex-fumeuses	26,1	20,6	20,7
Fumeuses actuelle avec <15 cig/jr	5,9	4,4	3,7
Fumeuses actuelle avec ≥15 cig/jr	4,2	3,1	2,2
Niveau d'éducation %			
Etudes primaires	9,9	15,8	21,8
Bac à Bac+2	48,0	53,7	53,5
Bac+3 et plus	42,1	30,5	24,7
Activités physiques, %			
Aucune ou faible	40,7	35,1	36,2
Modérée	31,8	30,6	29,3
Intense	27,5	34,4	34,5
Rhume des foies	8,1	7,2	7,7
Usage actuel de THM, %			
Pas de THM	-	48,1	41,7
Œstrogènes seuls	-	10,5	19,0
Oestro- combinés aux micro progt/dydrogest	-	18,2	17,7
Œstrogènes avec autre progestatifs	-	20,5	16,4
Autres THM	-	2,7	5,2

IMC : indice de masse corporelle, THM : traitement hormonal de la ménopause

Comparées aux post-ménopausées naturelles à inclusion, les post-ménopausées chirurgicales étaient plus fréquemment en surpoids ou obèses, elles utilisaient plus fréquemment les œstrogènes seuls

comme THM (Tableau 14). Ces différences persistaient après ajustement sur l'âge. Au total 50.026 femmes (soit 73%) ont participé aux sept questionnaires E3N. A la fin du suivi, 2.088 (3,1%) femmes étaient encore pré-ménopausées ; 59.519 femmes (soit 87,7%) étaient ménopausées naturellement et 6.265 femmes (soit 9,2%) avaient subi une ovariectomie bilatérale avec ou sans hystérectomie. Au cours du suivi, 1.205 femmes avaient développé de l'asthme.

b. Incidence de l'asthme chez les post-ménopausées naturelles ou chirurgicales comparées aux pré-ménopausées (modèle 1, Figure 15)

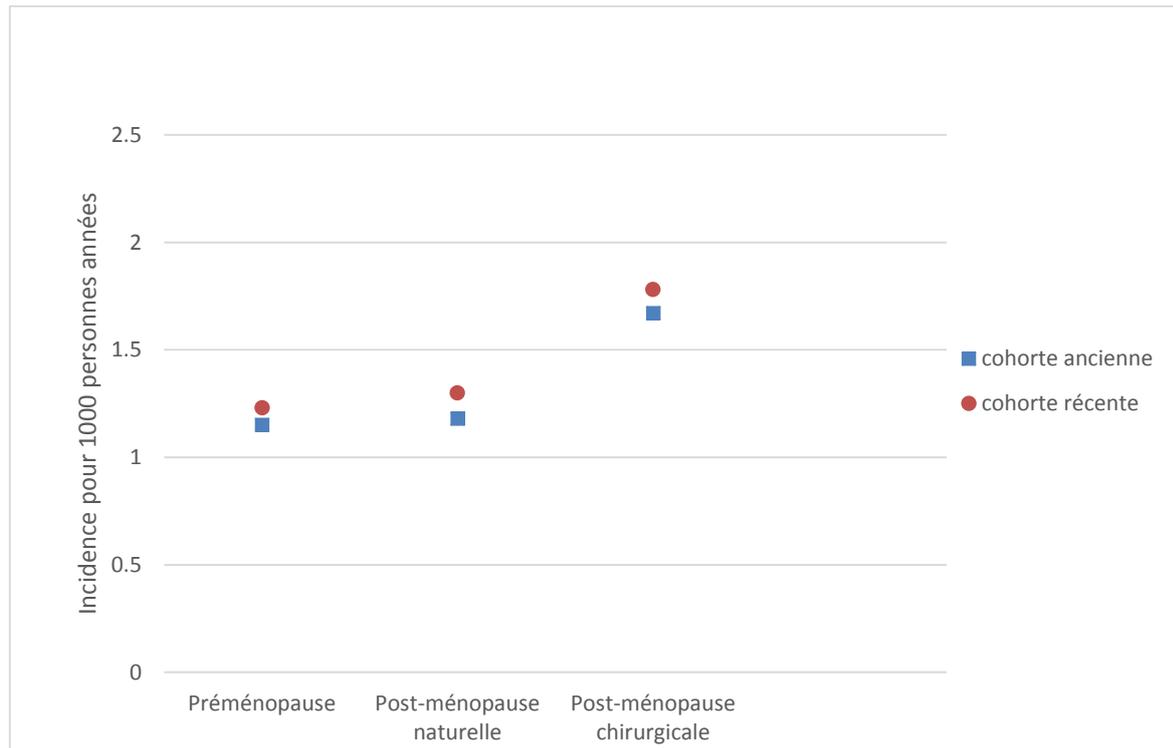


L'incidence de l'asthme était de 1,20 nouveaux cas pour 1000 personnes années (NC/10³ Personnes-années) avec un intervalle de confiance à 95% (IC95%) de [1,04-1,36] en pré-ménopause, de 1,43 NC/10³ Personnes-années [IC95% :1,33-1,53] en post-ménopause naturelle et de 1,94 NC/10³ Personnes-années [IC95% :1,61-2,27] en post-ménopause chirurgicale. Dans le modèle de Cox ajusté simplement sur l'âge (en échelle de temps), nous n'avons pas trouvé de différence dans l'incidence de l'asthme chez les post-ménopausées naturelles comparées aux pré-ménopausées (classe de référence), le hazard-ratio (HR) était de 1,13 [IC95% : 0,90-1,40], l'ajustement sur les autres variables de confusion potentielle n'a pas modifié le résultat (HR ajusté (HRa)= 1,05 [IC95% : 0,84-1,32]) (Tableau 15). Cependant, comparées aux pré-ménopausées, les ménopausées chirurgicales avaient un plus grand risque de développer l'asthme au cours du suivi avec des hazard-ratio à 1,55 [IC95% : 1,19-2,03] et 1,33 [IC95% : 1,01-1,75] respectivement pour le modèle de Cox ajusté sur l'âge et ajusté sur toutes les autres variables de confusion. L'analyse de sensibilité conduite chez les participantes n'ayant jamais fumé a également montré une association positive entre la ménopause chirurgicale et l'incidence de l'asthme. Quand l'analyse a été restreinte chez les femmes qui n'avaient pas utilisé de THM au cours du suivi, l'association entre la ménopause chirurgicale et l'incidence de l'asthme était à la limite de la significativité (p=0,07). L'analyse de "l'incidence de l'asthme confirmé par un médecin" selon les critères de l'ATS a également montré une augmentation de risque d'asthme après une ménopause chirurgicale.

L'incidence brute globale de l'asthme était plus élevée dans la cohorte plus récente (1,78 NC/10³ Personnes-années [IC95% : 1,53-2,03]) comparée à la cohorte plus ancienne (1,43 NC/10³ Personnes-années, [IC95% : [1,33-1,53])). Et quelle que soit le statut ménopausique, les femmes nées après 1945 avaient une plus forte incidence, comparées à celles nées avant 1945 (Figure 16). Après ajustement

dans le modèle de Cox, l'augmentation du risque d'asthme associée à la ménopause chirurgicale était non significative dans la cohorte plus jeune ($HRa=1,04$ [IC95% :0,61-1,77]) et à la limite de la significativité dans la cohorte plus ancienne ($HRa=1,47$ [IC95% : 1,47 [0,96-2,24]) (Tableau 15). La ménopause naturelle n'était pas associée au risque d'asthme dans les deux cohortes de naissance dans le modèle ajusté.

Figure 16 Incidence de l'asthme en fonction du statut ménopausique stratifiée sur la cohorte de naissance



Lorsque nous avons stratifié l'analyse sur le rhume des foins, comme indicateur du statut allergique, l'incidence globale brute de l'asthme était plus forte chez les femmes rapportant un rhume des foins ($6,75 \text{ cas} \times 10^{-3} \text{ PA}$, [IC95%: 6,08-7,42]) comparées à celles qui n'en rapportaient pas ($1,04 \text{ NC}/10^3 \text{ Personnes-années}$ [IC95%: 0,97-1,11]) et pour chacun des statuts ménopausiques l'incidence était toujours plus élevée chez les femmes allergiques (Figure 17). Dans le modèle de Cox, l'augmentation du risque d'asthme associée à la ménopause chirurgicale n'était restée significative que chez les femmes allergiques ($HRa=1,95$ [IC95% : 1,22-3,13]). Cependant, le test de l'hétérogénéité n'a pas montré d'interaction de l'allergie dans l'association entre l'asthme et le statut ménopausique (p d'interaction=0,67). L'association avec la ménopause naturelle est restée non significative dans toutes ces différentes strates.

Figure 17 Incidence de l'asthme en fonction du statut ménopausique stratifiée sur le statut allergique

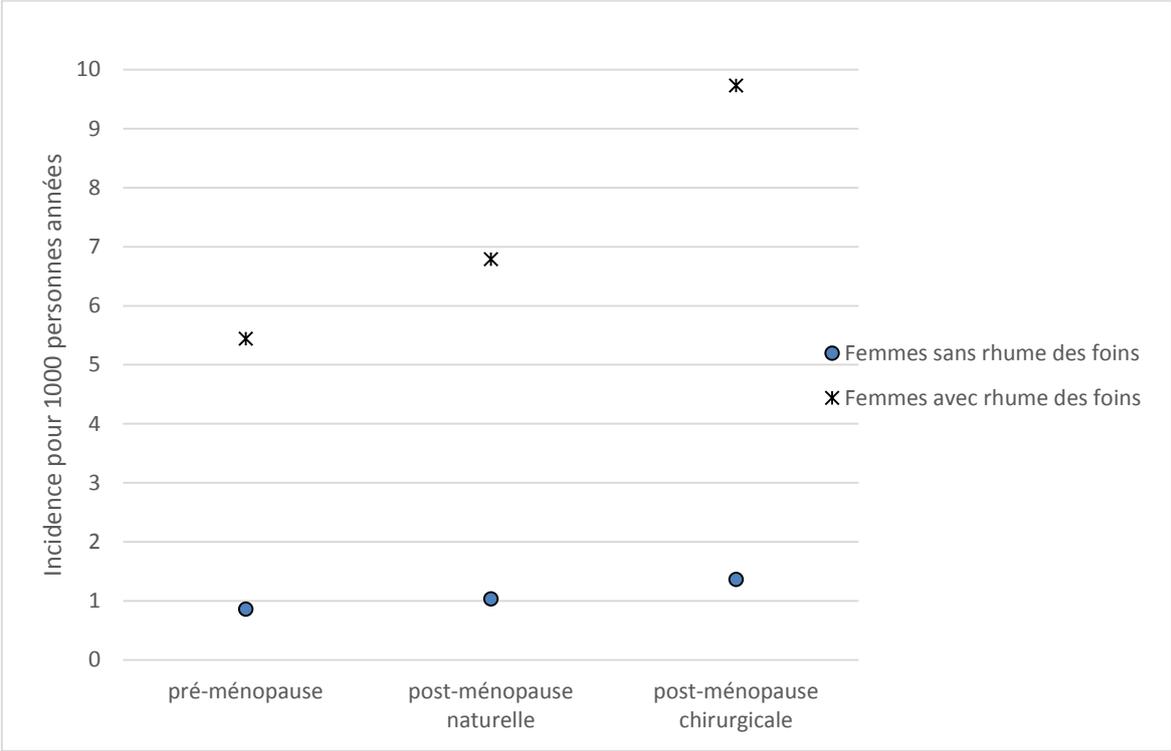


Tableau 15 Hazard-ratio pour le risque d'asthme chez les post-ménopausées naturelles ou chirurgicales comparées aux pré-ménopausées

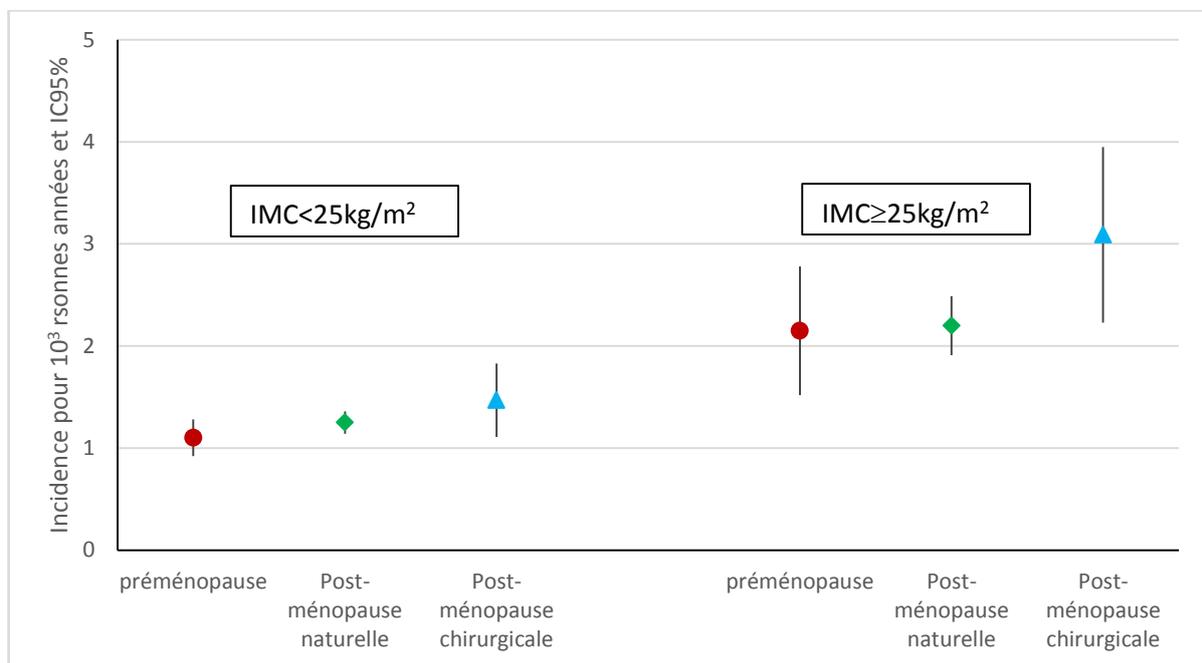
	Incident	Personnes-années	HR (IC95%) *
	N=1.205		Total N=67.872
Pré-ménopause	203	169.797	1,00 (ref)
Ménopause Naturelle	865	602.959	1,05 (0,84-1,32)
Ménopause chirurgicale	137	70.487	1,33 (1,01-1,75)
Analyses de sensibilité			
Femmes n'ayant jamais fumé †			Total N=44.742
Pré-ménopause	110	102.745	1,00 (ref)
Ménopause Naturelle	511	405.320	1,12 (0,82-1,53)
Ménopause chirurgicale	96	49.540	1,58 (1,10-2,26)
Femmes n'ayant pas utilisé de THM ‡			Total N=54.180
Pré-ménopause	203	169.797	1,00 (ref)
Ménopause Naturelle	264	204.668	1,11 (0,88-1,41)
Ménopause chirurgicale	45	23.788	1,44 (0,97-2,13) [§]
Asthme confirmé par un médecin **			
Pré-ménopause	143	123.598	1,00 (ref)
Ménopause Naturelle	545	470.232	1,12 (0,82-1,53)
Ménopause chirurgicale	85	53.429	1,30 (1,00-1,82)
Analyse stratifiée sur la cohorte de naissance †			
Naissance ≤1945			Total N=48.584
Pré-ménopause	47	604.906	1,00 (ref)
Ménopause Naturelle	682	499.888	1,10 (0,74-1,62)
Ménopause chirurgicale	119	60.364	1,47 (0,96-2,24) [§]
Naissance >1945			Total N=19.288
Pré-ménopause	156	238.336	1,00 (ref)
Ménopause Naturelle	183	103.071	1,12 (0,83-1,50)
Ménopause chirurgicale	18	10.122	1,04 (0,61-1,77)
Analyse stratifiée sur le statut allergique#			
Allergique			Total N=63.261
Pré-ménopause	136	157.481	1,00 (ref)
Ménopause Naturelle	277	40.808	1,37 (0,93-2,03)
Ménopause chirurgicale	48	4.936	1,95 (1,22-3,13)
Non-allergique			Total N=4.611
Pré-ménopause	67	12.315	1,00 (ref)
Ménopause Naturelle	588	562.150	0,922 (0,70-1,22)
Ménopause chirurgicale	89	65.551	1,10 (0,78-1,54)

* HR calculés par un modèle de Cox dans lequel l'âge est inclus comme échelle de temps et le statut ménopausique en variable dépendante du temps. Les femmes ménopausées naturellement ou ménopausées chirurgicales sont comparées aux femmes pré-ménopausées pour leur risque de développer l'asthme au même âge. Les HR sont ajustés sur des variables dépendantes du temps : -l'IMC (variable catégorielle à 4 niveaux), -le statut tabagique (variable catégorielle à 4 niveaux), -l'usage de THM au moment de la réponse à un questionnaire (variable catégorielle à 5 niveaux), -l'activité physique (variable catégorielle à 3 niveaux) et sur des variables fixes : -le rhume des foins (variable catégorielle à 2 niveaux), -la cohorte de naissance (variable catégorielle à 5 niveaux) et le niveau d'éducation comme indicateur du statut socio-économique (variable catégorielle à 3 niveaux). † chez les femmes qui n'avaient jamais fumé durant toute la vie. § p=0,07 ‡ les femmes rapportant avoir déjà utilisé des THM à l'inclusion ont été exclues. Les femmes n'ayant pas encore utilisé des THM à Q2 étaient incluses. Les femmes qui commençaient à utiliser des THM entre 1992 (Q2) et 2005 (Q8), comptaient en PA à risque jusqu'à l'âge où elles commençaient à utiliser les THM (si THM avant asthme, les cas échoués) et étaient censurées après. † ajusté sur toutes les variables sauf la cohorte de naissance. # ajustée sur toutes les variables sauf le rhume des foins ** uniquement chez les femmes qui ont participé à tous les questionnaires E3N

c. Analyse stratifiée sur l'IMC : Incidence de l'asthme chez les post-ménopausées naturelles ou chirurgicales comparées aux pré-ménopausées (modèle 1, Figure 15)

Indépendamment du statut ménopausique, l'incidence de l'asthme était plus élevée chez les femmes en surpoids/obèses comparées aux femmes de corpulence normale (2,20 NC/10³ Personnes-années [IC95% :1,16-1,32] et 1,24 NC/10³ Personnes-années [IC95% : 1,97-2,43] ; respectivement). Et pour chaque statut ménopausique, l'incidence était toujours plus élevée chez les femmes en surpoids/obèses (Figure 18).

Figure 18 Taux d'incidence et intervalle de confiance à 95% en fonction du statut ménopausique : stratifié par l'IMC à l'inclusion



Taux d'incidence en pré-ménopause (cercle), en post-ménopause naturelle (diamant) et en post-ménopause chirurgicale (triangle) ; IMC < 25 kg/m² correspond à la corpulence normale et IMC ≥ 25 kg/m² correspond au surpoids/obèse

Dans le modèle de Cox, l'augmentation du risque d'asthme observée chez les post-ménopausées chirurgicales comparées aux pré-ménopausées n'est restée significative que chez les femmes en surpoids/obèse (HRa=1,73 [IC95% :1,04-2,87]). Cependant, nous n'avons pas observé d'interaction de l'IMC dans l'association entre l'incidence de l'asthme et la ménopause chirurgicale (p d'interaction=0,26). Cette analyse stratifiée sur l'IMC a été ensuite reprise dans les différents sous-groupes notamment chez les femmes non-fumeuses, chez les femmes ayant répondu à tous les questionnaires ou en considérant l'incidence de l'asthme confirmé par un médecin. Et encore une fois, seules les femmes en surpoids/obèses avaient un risque augmenté de développer l'asthme après une ménopause chirurgicale comparées aux pré-ménopausées de même âge. Le Hazard-ratio de

l'association entre l'asthme et la ménopause naturelle était de 0,99 [IC95% : 0,76-1,29] chez les femmes de corpulence normale alors qu'il était de 1,25 [IC95% : 0,79-1,97] chez les femmes en surpoids ou obèses (Tableau 16).

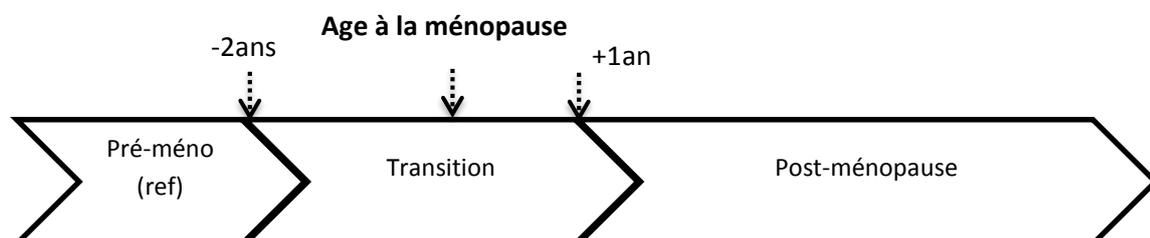
Tableau 16 Hazard-ratio pour le risque d'asthme chez les post-ménopausées naturelles ou chirurgicales comparées aux pré-ménopausées : analyses stratifiées par l'IMC à l'inclusion

	Incidents (N)	IMC< 25 (N=54.308) Hazard-ratio (95% CI)	IMC≥25 (N=13.551) Hazard-ratio (95% CI)	P d'interaction
Toutes les femmes				
Pré-ménopause	203	1,00 (ref)	1,00 (ref)	
Ménopause Naturelle	865	0,99 (0,76-1,29)	1,25 (0,79-1,97)	0,63
Ménopause chirurgicale	137	1,16 (0,83-1,62)	1,73 (1,04-2,87)	0,26
Les femmes n'ayant Jamais fumé				
Pré-ménopause		1,00 (ref)	1,00 (ref)	
Ménopause Naturelle		1,13 (0,78-1,62)	1,10 (0,60-1,99)	0,65
Ménopause chirurgicale		1,22 (0,77-1,94)	2,09 (1,11-3,93)	0,11
Les femmes n'ayant pas utilisé de THM				
Pré-ménopause		1,00 (ref)	1,00 (ref)	
Ménopause Naturelle		1,08 (0,77-1,52)	0,84 (0,48-1,46)	0,52
Ménopause chirurgicale		1,19 (0,68-2,09)	1,48 (0,78-2,84)	0,07
Les participantes à tous les questionnaires				
Pré-ménopause	163	1,00 (ref)	1,00 (ref)	
Ménopause Naturelle	668	0,83 (0,62-1,13)	1,35 (0,80-2,29)	0,91
Ménopause chirurgicale	108	0,97 (0,66-1,43)	2,13 (1,20-3,77)	0,26
Asthme confirmé par un médecin				
Pré-ménopause	143	1,00 (ref)	1,00 (ref)	
Ménopause Naturelle	545	0,79 (0,56-1,11)	1,54 (0,86-2,78)	0,37
Ménopause chirurgicale	85	0,90 (0,57-1,41)	2,22 (1,16-4,29)	0,08

Les HR sont ajustés sur toutes les variables de confusion comme dans le tableau 15 et sur l'IMC en continue inclus comme une variable dépendante du temps.

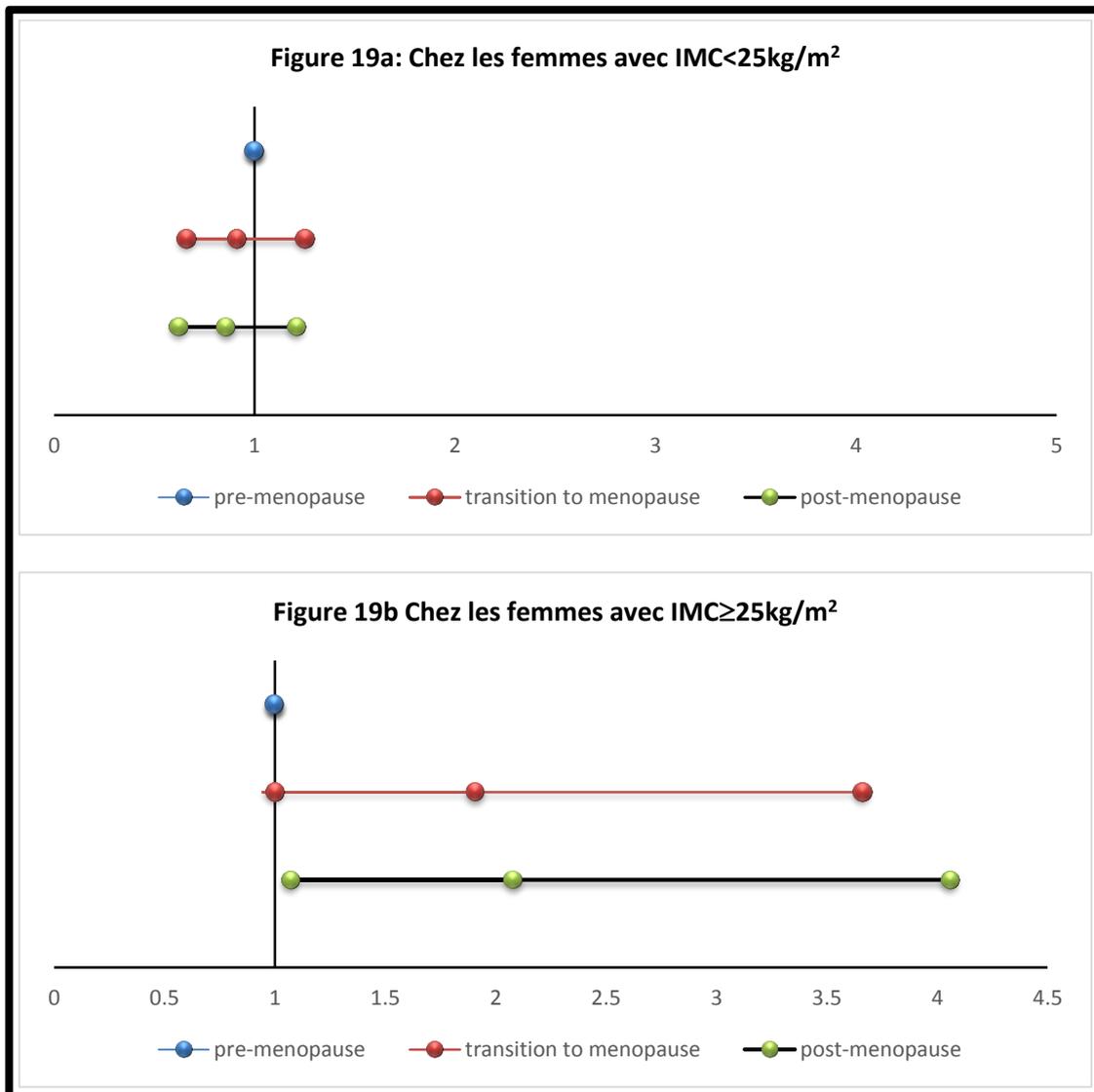
d. Incidence de l'asthme en péri-ménopause naturelle et en post-ménopause tardive comparée à l'incidence avant la ménopause (modèle 2, Figure 15)

Etant donné que la ménopause naturelle est un processus continu et non pas un évènement brutal, nous avons effectué, uniquement chez les femmes ménopausées naturellement, une analyse considérant une période de transition entre la pré- et la post-ménopause, suivant une classification adaptée de STRAW [387].



Dans cette analyse, l'incidence brute de l'asthme était de 1,07 NC/10³ Personnes-années [IC95% : 0,86-1,28] en pré-ménopause, de 1,46 NC/10³ Personnes-années [IC95% : 1,20-1,72] durant la transition vers la ménopause naturelle et de 1,42 NC/10³ Personnes-années [IC95% : 1,32-1,51] après que la ménopause soit installée. Après ajustement sur les variables de confusion potentielle dans le modèle de Cox, nous n'avons pas trouvé de différence dans l'incidence de l'asthme durant la période de transition (HRa=1,06 [IC95% :0,79-1,41]) et en post-ménopause tardive (HRa=1,04 [IC95% : 0,77-1,40]) comparée à avant la ménopause dans l'échantillon globale. Lorsque nous avons stratifié l'analyse sur l'IMC d'inclusion, nous n'avons pas observé de changement dans l'incidence de l'asthme durant la période de transition vers la ménopause naturelle ni en post-ménopause chez les femmes de corpulence normale (Figure 19a). Cependant, chez les femmes en surpoids ou obèses, la transition vers la ménopause et la post-ménopause tardive étaient associées à un plus grand risque de développer l'asthme, avec des hazard-ratio de 1,91 [IC95% : 1,00-3.66] et jusqu'à 2,08 [IC95% : 1,07-4,06], respectivement pour les péri-ménopausées et les post-ménopausées comparées aux pré-ménopausées (Figure 19b). Le test d'hétérogénéité a mis en évidence l'interaction de l'IMC dans l'association entre l'incidence de l'asthme et le statut ménopausique défini suivant la classification de STRAW (voir les p d'interaction dans le Tableau 17). Ce modèle a été également effectué dans les différents sous-groupes (les non-fumeuses, les participantes à tous les questionnaires) et a montré à chaque fois une augmentation de risque d'asthme chez les péri-ménopausées et les post-ménopausées en surpoids ou obèses (Tableau 17). Alors que chez les femmes de corpulence normale, nous avons dans certains sous-groupes observé une diminution de l'incidence de l'asthme après la ménopause, mais cette diminution est restée non-significative (Tableau 17).

Figure 19 Hazard-ratios et IC95% pour le risque d'asthme chez les post-ménopausées naturelles et péri-ménopausées comparées aux pré-ménopausées



Hazard-ratios et IC95% pour l'incidence de l'asthme chez les femmes qui ont atteint naturellement la ménopause : en péri-ménopause (rouge), en post-ménopause tardive (vert) comparée à avant la ménopause (bleu=classe de référence), analyse stratifiée sur l'IMC d'inclusion, Figure 19a : chez les femmes de corpulence normale (IMC < 25 kg/m²). Figure 19b: chez les femmes en surpoids ou obèses (IMC ≥ 25 kg/m²). La Pré-ménopause est définie comme la période allant jusqu'à 2 ans avant l'âge à la ménopause ; la Transition vers la ménopause correspond à une période de 3 ans allant de 2 ans avant l'âge à la ménopause à une année après cet âge. Et la post-ménopause correspond à la période suivant 1 année d'aménorrhée. Les Hazard-ratios sont calculés avec un modèle de Cox incluant le statut ménopausique comme une variable dépendante du temps et sont ajustés sur l'IMC (en variable continue), le THM, l'activité physique, le tabac, tous inclus comme des variables dépendantes du temps et le rhume des foies, la cohorte de naissance et le niveau d'éducation inclus comme des variables fixes.

Tableau 17 Associations entre la péri-ménopause et le risque de développer l'asthme : analyses stratifiées sur l'IMC d'inclusion et analyses de sensibilités

	Incidents (N)	IMC< 25 Hazard-ratio* (95% CI)	IMC≥25 Hazard-ratio* (95% CI)	p interaction
Toutes les femmes (n=61.607)				
Pré-ménopause	104	1,00 (ref)	1,00 (ref)	
Péri-ménopause	119	0,91 (0,66-1,25)	1,91 (1,00-3,66)	0,11
Post-ménopause	832	0,86 (0,62-1,21)	2,08 (1,07-4,06)	0,09
Les femmes n'ayant Jamais fumé † (n=40.395)				
Pré-ménopause	55	1,00 (ref)	1,00 (ref)	
Péri-ménopause	75	1,26 (0,82-1,94)	2,43 (1,02-5,79)	0,14
Post-ménopause	485	0,98 (0,62-1,57)	2,13 (0,85-5,32) ‡	0,09
Les femmes n'ayant pas utilisé les THM ‡ (n=43.364)				
Pré-ménopause	104	1,00 (ref)	1,00 (ref)	
Péri-ménopause	104	0,87 (0,62-1,23)	1,87 (0,74-2,92)	0,38
Post-ménopause	297	1,06 (0,68-1,64)	1,47 (0,52-2,64)	0,40
Les femmes ayant répondu à tous les questionnaire (n=45.480)				
Pré-ménopause	83	1,00 (ref)	1,00 (ref)	
Péri-ménopause	93	0,97 (0,68-1,39)	2,07 (0,99-4,31)	0,12
Post-ménopause	645	0,75 (0,51-1,11)§	2,81 (1,32-5,97)	0,07
Incidence de l'asthme confirmé par un médecin** (n=44.779)				
Pré-ménopause	74	1,00 (ref)	1,00 (ref)	
Péri-ménopause	83	1,06 (0,72-1,56)	2,30 (1,05-5,01)	0,10
Post-ménopause	521	0,78 (0,51-1,19)	3,09 (1,38-6,93)	0,06

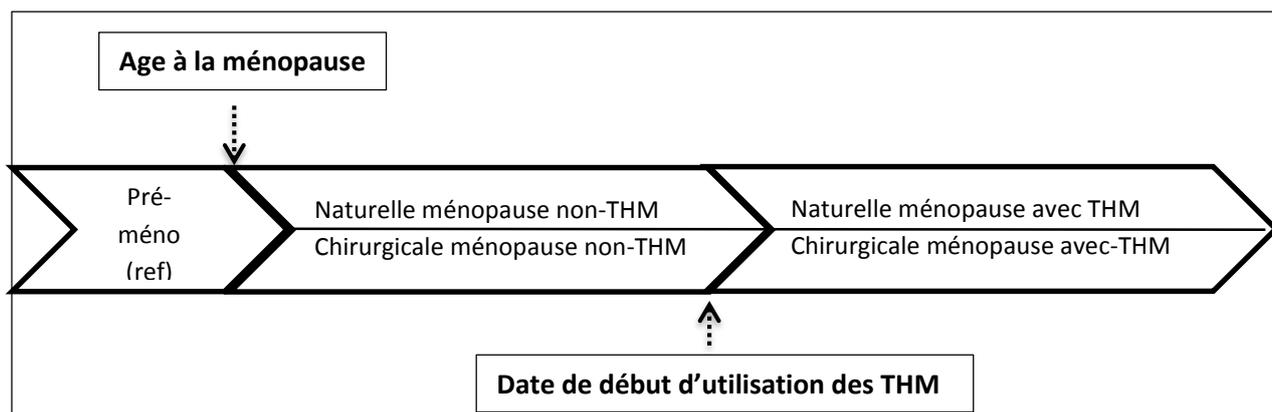
La Pré-ménopause est définie comme la période allant jusqu'à 2 ans avant l'âge à la ménopause ; la Transition vers la ménopause correspond à une période de 3 ans allant de 2 ans avant l'âge à la ménopause à une année après cet âge. Et la post-ménopause correspond à la période suivant 1 année d'aménorrhée.

* Les Hazard-ratios sont calculés avec un modèle de Cox incluant le statut ménopausique comme une variable dépendante du temps et sont ajustés sur toutes les autres covariables (utilisées pour les HR de la table 15) et sur l'IMC en variable continue inclus comme une variable dépendante du temps. †chez les femmes qui n'ont Jamais fumé. ‡ p=0,10 ; ‡ les femmes rapportant avoir déjà utilisé des THM à l'inclusion étaient exclues. Les femmes n'ayant pas encore utilisé de THM à Q2 étaient incluses. Les femmes qui commençaient à utiliser des THM entre 1992 (Q2) et 2005 (Q8), comptaient en personnes-années à risque jusqu'à l'âge où elles commençaient à utiliser les THM (si THM avant asthme, les cas échéants) et étaient censurées après. §p=0,15

** uniquement chez les femmes qui ont participé à tous les questionnaires E3N

e. Analyses supplémentaires

1. Analyse avec statut ménopausique en variable dépendante du temps à 5 niveaux



Afin de comparer nos résultats avec celle de la toute première analyse ayant étudié l'association entre le statut ménopausique et l'incidence de l'asthme dans un design longitudinal [257], nous avons également effectué une analyse dans laquelle, le statut hormonal des femmes était défini comme une variable dépendante du temps à 5 niveaux incluant l'apport exogène ou pas d'hormones sexuelles féminines dans le définition même du statut et non pas comme variable d'ajustement (modèle 3).

Cette analyse n'a pas montré de différence dans l'incidence de l'asthme chez les femmes ménopausées naturellement n'utilisant pas de THM (HRa=1,01, [IC95% :0,79-1,29]), cependant une légère augmentation de risque à développer l'asthme a été observée chez les femmes utilisant un THM (aHR=1,23 [IC95% :0,95-1,42], p=0,10). Après la ménopause chirurgicale, nous avons observé une augmentation de risque d'asthme dans les deux groupes de femmes utilisant et n'utilisant pas de THM (Tableau 18).

Tableau 18 Association entre le statut ménopausique défini comme une variable dépendante du temps à 5 niveaux et le risque de développer l'asthme (pour comparaison avec les résultats de la NHS‡)

	Asthme incident, N	Personnes années	Hazard Ratio (95%CI)*
Pré-ménopause	203	169.797	1,00 (ref)
Ménopause naturelle sans THM	264	204.668	1,01 (0,79-1,29)
Ménopause naturelle MHT sous THM	601	398.291	1,23 (0,95-1,42)
Ménopause chirurgicale sans THM	45	23.788	1,46 (1,02-2,09)
Ménopause chirurgicale sous THM	92	46.699	1,30 (0,94-1,79)†

*Dans ce modèle, les femmes ménopausées rapportant avoir utilisé des THM étaient considérées comme non-utilisatrices jusqu'à la date de la première utilisation de THM, et après cette date comme utilisatrices. Les HR sont ajustés sur l'IMC (variable catégorielle à 4 niveaux), le statut tabagique (variable catégorielle à 4 niveaux), l'activité physique (en tertiles), tous inclus comme des variables dépendantes du temps et le niveau d'éducation, le rhume des foins et la cohorte de naissance inclus comme des variables fixes.

†p=0,10

‡ NHS : Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study [257]

2. Analyse pour comparer l'effet de la ménopause chirurgicale par rapport à la ménopause naturelle sur l'incidence de l'asthme

Nous avons effectué une autre analyse afin de comparer directement les deux types de ménopause (naturelle vs ovariectomie bilatérale) pour leurs effets dans l'incidence de l'asthme (modèle 4). Dans cette analyse, nous avons refait le modèle 1 mais en utilisant comme catégorie de référence la ménopause naturelle. Nous avons observé que les femmes ménopausées chirurgicales avaient un plus grand risque de développer l'asthme comparées aux femmes ménopausées naturellement de même âge (HRa=1,26 [IC95% :1,05-1,52]). Les analyses dans les différents sous-groupes (des non-fumeuses, des répondantes à tous les questionnaires, des non utilisatrice de THM) ont également montré une incidence plus forte chez les femmes avec ovariectomie bilatérale (Tableau 19). Quand l'analyse a été

stratifiée sur l'IMC d'inclusion, l'augmentation de risque d'asthme associé à la ménopause chirurgicale n'est restée significative que chez les femmes en surpoids ou obèse. Le test d'hétérogénéité a montré une interaction significative de l'IMC dans l'association entre la ménopause chirurgicale (comparée à la ménopause naturelle) dans l'incidence de l'asthme.

Tableau 19 Association entre les types de ménopause (chirurgicale ou naturelle) et le risque de développer l'asthme

Type de ménopause	incidents	Personnes années	Hazard-ratio
Ménopause naturelle	865	602.959	1,00 (ref)
Ménopause chirurgicale	137	70.487	1,26 (1,05-1,52)
Analyses de sensibilité			
Les femmes n'ayant Jamais fumé*			
Ménopause naturelle	511	405.320	1,00 (ref)
Ménopause chirurgicale	96	49.540	1,41 (1,12-1,76)
Les femmes n'ayant pas utilisé de THM †			
Ménopause naturelle	264	204.668	1,00 (ref)
Ménopause chirurgicale	45	23.788	1,42 (1,04-1,96)
Incidence de l'asthme confirmé par un médecin ‡			
Ménopause naturelle	545	470.232	1,00 (ref)
Ménopause chirurgicale	85	53.429	1,25 (0,99-1,61)
Analyse stratifiée sur l'IMC d'inclusion ‡			
IMC < 25			
Ménopause naturelle	610	483.134	1,00 (ref)
Ménopause chirurgicale	76	50.944	1,17 (0,91-1,49)§
IMC ≥ 25			
Ménopause naturelle	255	119.789	1,00 (ref)
Ménopause chirurgicale	61	19.543	1,39 (1,04-1,85)§

Les HR sont ajustés sur des variables dépendantes du temps : -l'IMC (variable catégorielle à 4 niveaux), -le statut tabagique (variable catégorielle à 4 niveaux), -l'usage de THM au moment de la réponse à un questionnaire (variable catégorielle à 5 niveaux), -l'activité physique (variable catégorielle à 3 niveaux) et sur des variables fixes : -le rhume des foies (variable catégorielle à 2 niveaux), -la cohorte de naissance (variable catégorielle à 5 niveaux) et le niveau d'éducation comme indicateur du statut socio-économique (variable catégorielle à 3 niveaux)

*chez les femmes qui n'avaient jamais fumé durant toute la vie

† les femmes rapportant avoir déjà utilisé des THM à l'inclusion étaient exclues. Les femmes n'ayant pas encore utilisé de THM à Q2 étaient incluses. Les femmes qui commençaient à utiliser des THM entre 1992 (Q2) et 2005 (Q8), comptaient en personnes-années à risque jusqu'à l'âge où elles commençaient à utiliser les THM (si THM avant asthme, les cas échéants) et étaient censurées après.

‡ uniquement chez les femmes qui ont participé à tous les questionnaires E3N

‡ les HR sont ajustés sur toutes les autres covariables et sur l'IMC en variable continue inclus comme une variable dépendante du temps.

§p d'interaction : 0.06

VI.5. Discussion

a. Résumé des résultats

Dans cette large étude longitudinale, incluant environ 68.000 femmes avec 1.205 nouveaux cas d'asthmes, nous n'avons pas trouvé, chez les femmes de corpulence normale, de différence dans l'incidence de l'asthme entre les ménopausées naturelles et les non-ménopausées de même âge. Les différentes analyses de sensibilité effectuées soutiennent la robustesse de ce résultat et confortent l'hypothèse que chez les femmes de corpulence normale il n'y aurait pas de différence d'incidence de l'asthme en pré et en post ménopause. Cependant, chez les femmes en surpoids et obèses, une augmentation du risque d'asthme était observée durant la période de transition vers la ménopause naturelle et en post-ménopause naturelle. L'augmentation du risque d'asthme associée à la ménopause naturelle chez les femmes en surpoids/obèses ne devenait évidente que lorsque nous avons considéré une période de transition entre la pré- et la post-ménopause. Les femmes ménopausées chirurgicales avaient également un plus grand risque de développer l'asthme comparées aux femmes pré-ménopausées et aux femmes post-ménopausées naturellement de même âge. Cette augmentation de risque associée à la ménopause chirurgicale était également plus marquée chez les femmes ayant un $IMC \geq 25 \text{kg/m}^2$ et devenait non significative chez les femmes avec un $IMC < 25 \text{kg/m}^2$; mais il n'y avait pas d'interaction statistiquement significative.

b. Comparaison avec les résultats de la littérature

L'augmentation du risque d'asthme associée à la ménopause chirurgicale est en accord avec les résultats de l'analyse transversale de Jarvis et Leynaert (dans la Health Survey of England) qui montraient également que l'arrêt des règles consécutif à la chirurgie était associé à un plus grand risque d'asthme par rapport aux femmes normalement réglées [267]. Chez les femmes de corpulence normale, nous n'avons pas trouvé d'éléments suggérant un changement de l'incidence de l'asthme après une ménopause naturelle. La méta-analyse de Zemp et coll. concluait également à une absence d'association entre le statut ménopausique et le risque d'asthme; excepté chez les femmes utilisant de THM chez qui une augmentation de risque d'asthme était rapportée [321]. Cependant, cette méta-analyse n'était pas stratifiée sur l'IMC et n'incluait que 6 études dont une seule étude longitudinale. Quoique les études transversales ne permettent pas de distinguer les nouveaux cas d'asthme des asthmes persistants, deux études transversales ont rapporté une plus forte prévalence de l'asthme et des symptômes respiratoires, de toux ou d'expectoration chronique chez les femmes ménopausées par rapport aux femmes régulièrement réglées [319, 320]. Contrairement à nos résultats, une de ces études (réalisée avec les données ECRHS-II) trouvait que cette association était plus marquée chez les

femmes ayant un $IMC < 23 \text{ Kg/m}^2$ (le tertile inférieure de la population d'étude) [319]. L'autre étude n'était pas stratifiée sur l'IMC [320]. Ces deux études ne montraient pas d'association avec l'asthme. Notre étude n'est que la troisième étude longitudinale sur l'association entre l'incidence de l'asthme et la ménopause. La plus récente étude longitudinale (avec les données de la cohorte RHINE), a rapporté un plus grand risque d'asthme incident chez les femmes qui devenaient ménopausées au cours du suivi, comparées aux femmes qui étaient encore régulièrement réglées. Comme dans nos analyses, cette association était également limitée chez les femmes ayant un IMC élevé (le plus haut tertile de la population d'étude) [323]. Cependant, dans l'analyse des données de RHINE, les auteurs ont utilisé un modèle de régression logistique et n'ont pas pris en compte la chronologie de la survenue des événements : pour les cas incidents qui sont devenues ménopausées au cours du suivi l'asthme a aussi bien pu se développer avant plutôt qu'après la survenue de la ménopause. De plus les auteurs n'ont pas analysé séparément la ménopause naturelle et la ménopause chirurgicale. Contrairement à nos résultats et à ceux de RHINE, la toute première étude longitudinale sur l'asthme et la ménopause (dans la NHS) indiquait une diminution de l'incidence de l'asthme chez les femmes ménopausées naturellement n'utilisant pas de THM comparées aux femmes non ménopausées [257]. La différence entre nos résultats et ceux de la NHS pourrait s'expliquer par des différences dans les caractéristiques de la population étudiée. Malheureusement, l'analyse des données de la NHS n'était pas stratifiée sur l'IMC et les auteurs ne donnent pas d'information sur la prise de poids moyenne chez les femmes ménopausées dans cet échantillon d'infirmières. Aussi, il n'est pas possible d'apprécier la part de la composition corporelle dans l'association négative entre la ménopause et l'incidence de l'asthme rapportée dans la NHS. Un biais de sélection peut également être envisagé. Alors que la plupart des femmes de notre étude (E3N) sont des enseignantes, la NHS incluait des infirmières, qui sont reconnues comme un groupe à risque élevé d'asthme du fait de l'exposition aux produits de nettoyage et de désinfection [351, 366]. Aussi est-il possible d'imaginer que les femmes de la NHS les plus susceptibles, pourraient avoir développé leur asthme de façon plus précoce, en pré-ménopause, ou que la soustraction de l'exposition en âge plus avancé pourrait contribuer à une diminution de l'incidence de l'asthme [257]. Hormis les caractéristiques de la population, le modèle statistique utilisé peut aussi expliquer la différence entre les résultats observés. En effet, comme indiqué précédemment (paragraphe VI.2), Thiébaud et Benichou ont montré que le choix de l'échelle de temps utilisée dans un modèle de Cox peut fortement biaiser les résultats lors de l'analyse des données de cohortes épidémiologiques [407]. Ces auteurs ont notamment montré que suivant que l'on choisit la durée de suivi depuis l'inclusion dans l'étude ou l'âge comme échelle de temps, on peut aboutir respectivement à des associations négatives ou positives entre un facteur de risque et un événement de santé donné. Ce biais est plus marqué si la variable d'exposition est une variable dépendante du temps (telle que la ménopause). Malheureusement dans l'analyse de la NHS, les auteurs ne précisent pas clairement

l'échelle de temps qui a été utilisée dans leur modèle de Cox. Cette étude a cependant longtemps été référencée pour suggérer un effet néfaste des hormones sexuelles féminines dans l'asthme.

c. Forces et faiblesses de notre étude

Les forces de notre étude résident dans le design prospectif du recueil des données avec une mise à jour régulière (tous les 2-3 ans) de l'asthme, du statut ménopausique, du THM et de l'IMC. Nous avons étudié le risque de développer de l'asthme dans un échantillon de 68.000 femmes suivies pendant 13 ans en moyenne et avons identifié plus de 1.200 cas d'asthme incidents, ce qui a permis de réaliser les analyses de sous-groupes avec un nombre conséquent de sujets. Le changement d'adiposité avec l'âge et la ménopause est un facteur non négligeable dans l'étude des associations entre l'asthme et le statut ménopausique. Ce changement a été pris en compte dans nos analyses. D'abord nous avons pris en compte les modifications de la masse corporelle au cours du suivi en introduisant l'IMC dans le modèle de Cox comme une variable dépendante du temps. Ensuite dans le modèle stratifié sur l'IMC, nous avons également considéré l'IMC à chaque suivi en utilisant dans nos modèles l'IMC comme une variable continue dépendante du temps. Nous avons enfin recherché l'interaction de l'obésité dans l'association entre l'asthme incident et le statut ménopausique. Le type de ménopause a également été pris en compte. Sur la base des hypothèses définies *a priori*, nous avons mené des analyses de sensibilité dans différents sous-groupes : (i) à cause de son effet anti-œstrogénique, le tabagisme est associé à la ménopause précoce [410]. Nos analyses ont été ajustées sur le statut tabagique en variable dépendante du temps mise à jour bi-annuellement. De plus, pour prendre en compte une confusion résiduelle liée au tabac, nous avons effectué une analyse de sensibilité chez les femmes non-fumeuses et nos résultats n'ont pas changé dans ce sous-groupe. Le tabac est le facteur de risque le plus important de la BPCO [180], aussi, l'analyse de sensibilité dans le sous-groupe des femmes n'ayant jamais fumé permet également de limiter le biais de classification entre l'asthme et la BPCO. (ii) L'utilisation de THM est associée au risque de développer de l'asthme [234, 256, 257, 266-268, 412]. Nous avons choisi de garder dans nos analyses les femmes utilisatrices de THM et d'ajuster sur l'utilisation des différents types de THM (usage actuel en variable dépendante du temps) parce qu'exclure les femmes utilisatrices de THM, pourrait introduire un biais de sélection et aussi un biais d'indication [234]. Cependant, pour appréhender l'effet du "*changement naturel*" du niveau des hormones sexuelles féminines survenant avec la ménopause, nous avons effectué une analyse de sensibilité censurant les femmes au moment où elles commençaient à utiliser un THM. De plus, pour comparer nos résultats avec ceux de la NHS [257], nous avons également effectué une analyse définissant le statut hormonal des femmes en prenant en compte à la fois le statut ménopausique et l'utilisation des THM (Tableau 18). (iii) L'incidence de l'asthme est plus élevée dans les cohortes de naissance plus récentes [60]. Aussi pour prendre en compte le biais résiduel lié au fait que les femmes

des cohortes plus jeunes pourraient peser davantage dans l'estimation de l'incidence en pré-ménopause, nous avons effectué une analyse stratifiée sur la cohorte de naissance. (iv) Leynaert et coll. ont montré qu'il y avait une prédominance féminine dans l'asthme non-allergique mais pas dans l'asthme allergique. Ce résultat laisse suggérer que les hormones sexuelles féminines pourraient avoir un effet plus marqué sur l'asthme non-allergique, et donc que la baisse de ces hormones après la ménopause influencerait plus sur l'incidence de l'asthme non-allergique. Aussi, nos analyses ont été stratifiées sur le rhume des foins utilisé comme marqueur du statut allergique. Au total, toutes ces analyses de sensibilité et ces analyses stratifiées supportent la robustesse de nos résultats et soutiennent l'hypothèse que l'incidence de l'asthme n'augmente pas après la ménopause naturelle chez les femmes de corpulence normale. Le manque de marqueurs objectifs tels que l'HRB est l'une des limites de notre étude. Les études cliniques définissent l'asthme comme une hyperréactivité bronchique symptomatique. Cependant une telle définition dans les études épidémiologiques n'a pas été validée, et les études ont conclu qu'il faudrait utiliser séparément la définition d'asthme basée sur l'HRB et celle basée sur le questionnaire plutôt que de combiner les 2 définitions parce que l'HRB mesure l'activité de la maladie et n'est pas adaptée pour détecter des nouveaux cas d'asthme dans les études en population [413]. Il a été rapporté que l'asthme défini par les questionnaires aurait une meilleure spécificité, comparé au diagnostic clinique de l'asthme [398]. De plus, nos résultats n'étaient pas modifiés quand nous avons considéré « l'asthme confirmé par un médecin » pour définir nos cas incidents. Le statut ménopausique et l'âge à la ménopause ont également été auto-déclarés. A ce jour, il n'existe pas de marqueurs spécifiques indépendants pour définir la ménopause et il est conseillé de baser le diagnostic de la ménopause sur des signes cliniques et les symptômes [387, 414]. Plus encore, une étude de validation du statut ménopausique auto-déclaré et de l'âge à la ménopause a été précédemment effectuée dans E3N et a montré une bonne adéquation entre les données auto-déclarées et les recueils des données médicales des gynécologues (coefficient de corrélation Kappa : 0,85 (IC95%, 0,69-1.00)) [405]. Le design prospectif de E3N et la mise à jour régulière des données réduisent également le risque de biais de mémoire sur ces données auto-déclarées. L'âge de début d'asthme a été défini par les questionnaires biannuels. Dans notre échantillon 72% des participantes ont répondu à tous les questionnaires de suivi E3N et nos résultats restaient inchangés dans ce sous échantillon. L'utilisation du modèle considérant une période de transition entre la pré-ménopause et la post-ménopause reflète mieux le continuum de la vie génitale de la femme et permet de comparer les femmes avec des profils hormonaux bien contrastés lorsque l'on compare les pré-ménopausées et les post-ménopausées. De plus l'utilisation de ce modèle avec une période de transition devrait réduire le biais éventuel de classification qui serait lié à une erreur sur la déclaration de l'âge de début d'asthme ou l'âge à la ménopause.

d. Hypothèses physiopathologiques et interprétation

Dans nos analyses, l'augmentation du risque de survenue d'asthme après la ménopause était limitée aux femmes en surpoids et obèses. Après la ménopause, le tissu adipeux devient la principale source d'œstrogènes (par aromatisation des androgènes) [263, 330]. Une étude a rapporté une concentration élevée d'œstradiol chez les femmes ayant développé un asthme après la ménopause, comparées aux femmes non asthmatiques [83]. L'apport exogène d'hormones sexuelles par les THM a été également associé à l'asthme [234, 256, 257, 266-268, 412]. Toutes ces observations suggèrent qu'un taux d'œstrogènes au-delà des niveaux normaux pour un stade donné de la vie génitale de la femme ou un déséquilibre du rapport œstrogène/progestérone pourrait augmenter le risque d'asthme chez la femme [262]. De façon intéressante, un niveau élevé d'œstrogènes plasmatiques a été démontré chez les femmes en surpoids et obèses [415], ce qui pourrait expliquer une augmentation de risque d'asthme limitée aux femmes obèses et en surpoids.

L'indication de l'ovariectomie ayant entraîné la ménopause chirurgicale n'était pas disponible, ce qui limite nos spéculations sur l'association trouvée entre l'asthme et la ménopause chirurgicale. Une explication plausible de l'augmentation de risque d'asthme chez les ménopausées chirurgicalement par rapport aux pré-ménopausées et aux ménopausées naturellement pourrait être la chute brutale d'hormones sexuelles après l'ovariectomie bilatérale et un profil hormonal particulier des ménopausées chirurgicales [267, 416, 417]. En effet, comparées aux femmes ménopausées naturellement, les ménopausées chirurgicales ont des niveaux plasmatiques bas de testostérone et de SHBG (pour sex hormone binding globuline), mais des niveaux comparables d'œstrogènes [417, 418]. Ainsi par rapport aux femmes ménopausées naturellement, les femmes avec une ovariectomie bilatérale auraient un ratio œstrogènes/androgènes déséquilibré au profit des œstrogènes et cela de façon encore plus marquée chez les ménopausées chirurgicales en surpoids ou obèses. Il a été suggéré que les androgènes pourraient avoir un effet immuno-modulateur protecteur contre le développement de l'asthme [193, 223]. Les études in vivo ont suggéré que la testostérone serait en partie responsable de la diminution de la réponse Th2 chez les mâles et les modèles murins ont montré que les souris mâles castrées développaient une inflammation des voies respiratoires très sévère, comparées aux souris non castrées [244]. Très récemment Laffont et coll. ont montré que le développement de l'ILCS2 (Group 2 innate lymphoid cells), qui est un des régulateurs clés de la réponse inflammatoire de type Th2, serait fortement influencé par les hormones sexuelles masculines. Les auteurs ont montré dans un modèle murin que l'orchidectomie mais pas l'ovariectomie supprimait les différences mâles/femelles dans la réponse inflammatoire pulmonaire suggérant un effet protecteur des androgènes mais pas un effet délétère des hormones féminines dans cette réponse [419]. De façon intéressante, les peu d'études épidémiologiques, ayant étudié les associations entre le changement de l'incidence de l'asthme autour de la puberté et la maturation sexuelle, n'ont pas permis de démontrer

une association entre les niveaux d'hormones sexuelles féminines et l'asthme, mais suggèrent un possible effet des androgènes dans l'asthme [188, 193, 223, 381, 402]. Une autre explication plausible de l'augmentation du risque d'asthme chez les ménopausées chirurgicales serait lié au fait que les femmes ovariectomisées présentent fréquemment certaines composantes du syndrome métabolique, qui à son tour est associé au risque d'asthme et à une moins bonne fonction respiratoire [326, 420]. Il peut également être envisagé que la pathologie ayant indiqué l'ovariectomie bilatérale soit aussi associée au risque d'asthme [267]. Il est peu probable que l'augmentation du risque d'asthme observée chez les femmes ménopausées chirurgicales soit due à une surveillance médicale rapprochée chez ces femmes, car ce biais de diagnostic ne se limiterait pas aux femmes ovariectomisées obèses mais s'étendrait également chez les ovariectomisées non obèses. L'augmentation du risque d'asthme chez les ménopausées chirurgicales, l'association entre l'asthme et la ménopause naturelle limitée aux femmes en surpoids/obèses et l'inversion du sexe ratio de l'asthme observée autour de la puberté, pointent tous vers un rôle protecteur des hormones sexuelles masculines ou un effet du déséquilibre œstrogènes/progestérone ou encore un déséquilibre œstrogènes/androgènes dans la survenue de l'asthme ; plutôt qu'un rôle néfaste des hormones sexuelles féminines.

Au total, dans cette large étude longitudinale, nous n'avons pas trouvé de différence dans l'incidence de l'asthme avant et après une ménopause naturelle chez les femmes de corpulence normale. Seules les femmes en surpoids ou obèses étaient à plus grand risque de développer de l'asthme après leur ménopause. Nos résultats renforcent l'hypothèse d'une interaction entre les facteurs hormonaux et métaboliques dans la survenue de l'asthme de la femme. Les ménopausées chirurgicales étaient également plus à risque de développer de l'asthme. Notre étude ne supporte pas l'hypothèse selon laquelle les changements des niveaux d'hormones sexuelles féminines survenant autour de la ménopause seraient indépendamment associés à un changement de l'incidence de l'asthme de la femme. D'autres facteurs, autres que les seules hormones sexuelles féminines, devraient être explorés pour comprendre le changement de sexe ratio de l'asthme autour de la puberté et le fait que la femme reste à plus grand risque de développer de l'asthme tout au long (et au-delà) de la période de vie reproductive.

VII. ASSOCIATION ENTRE L'USAGE DOMESTIQUE D'EAU DE JAVEL ET L'ASTHME DE LA FEMME DANS L'ETUDE EGEA

VII.1. Design de l'étude EGEA

L'Etude Epidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme et de l'hyperréactivité bronchique (EGEA), est une enquête cas-témoins et familiale (<https://egeanet.vif.inserm.fr/>). La première enquête (EGEA1) menée dans cinq villes françaises (Paris, Lyon, Grenoble, Marseille et Montpellier) entre 1991 et 1995 a inclus 2047 sujets dont 388 asthmatiques, 1244 témoins et 415 membres de famille des cas (enfants, frères, sœurs et conjoints) [421]. Les sujets étaient âgés de 7 à 70 ans (dont 1443 adultes) à EGEA1 et devaient être nés en France et habiter l'une des 5 villes précitées. Pour recruter les cas, un auto-questionnaire était distribué dans les consultations des services de pneumologie et allergologie de 7 hôpitaux (les parents ont répondu pour leurs enfants). Les personnes ayant répondu positivement à au moins une des deux questions ci-après étaient considérées comme asthmatiques [421]: "Avez-vous déjà eu des crises d'essoufflement au repos avec des sifflements dans la poitrine ?" ou "Avez-vous déjà eu des crises d'asthme ?"

Les témoins adultes étaient sélectionnés dans des services de chirurgie des mêmes Hôpitaux à Paris et à Marseille, dans un centre de la sécurité sociale à Marseille, et à partir des listes électorales de Paris, Lyon, Grenoble et Montpellier. Pour les enfants, tous les témoins étaient recrutés dans des consultations de chirurgie. Les témoins étaient appariés avec les cas suivant l'âge, le mois de l'examen et la ville. Les membres de famille de premier degré des cas étaient également invités à participer. Un questionnaire standardisé suivant le modèle de l'étude ECRHS-I [422] a ensuite été administré, par un enquêteur entraîné, aux personnes ayant accepté de participer. Le questionnaire EGEA comprenait des questions sur l'asthme, les symptômes respiratoires, l'histoire de l'allergie, les habitudes tabagiques, les expositions professionnelles et domestiques, le contact avec les animaux de ferme durant l'enfance, la présence d'animaux domestiques, les caractéristiques du logement, la qualité de vie et l'alimentation. Des questions plus détaillées sur l'asthme comme l'âge de début de la maladie, les facteurs déclenchants, les périodes de vie avec et sans crises ainsi que la fréquence des crises, étaient recueillis pour les asthmatiques. La spirométrie était réalisée en suivant le protocole standardisé de l'American Thoracic Society / European Respiratory Society et tous les centres ont utilisé un matériel de même type. Le test de l'hyperréactivité bronchique à la méthacholine était réalisé sauf si le VEMS de base était <80% de la valeur prédite ou si le VEMS post-diluant était <90%. Les prélèvements sanguins pour la numération de la formule sanguine et les tests allergiques cutanés à 11 allergènes (chat, acariens, Blattes, olivier, bouleau, Pariétaire, phléole, ambrosie, Aspergillus, Cladosporium herbarum, Alternaria tenuis) étaient également effectués. Un premier suivi (EGEA2) a eu lieu environ 12 ans après la première enquête entre 2003 et 2007 et a suivi le même protocole que

la première. Au cours de ce suivi (EGEA2) conduit auprès de la population initiale (où quasiment tous les sujets étaient devenus adultes), 58 apparentés (de mêmes familles) non examinés lors de la première enquête étaient invités, 2% de la population initiale était décédée, et 1921 sujets (soit 92,2% de la population initiale non décédée) avaient répondu à un nouvel auto-questionnaire court et 77,1% au questionnaire standardisé, soit un total de 1601 participants inclus dans cette deuxième enquête. Le questionnaire EGEA2 était construit sur le modèle EGEA1 avec modification ou rajout de certaines autres questions (en fonction de nouvelles connaissances) notamment des questions sur les expositions domestiques aux produits de nettoyage (types des produits utilisés et fréquence d'utilisation. Une bio-banque a été constituée avec des échantillons de sang pour le dosage des IgE et une numération globulaire (éosinophiles et neutrophiles) dans un laboratoire centralisé (n=1421 ; 88,8%) [423]. Le test cutané allergique était effectué pour le cyprès, en plus des 11 précédents allergènes de EGEA1. Le dosage de la CC-16 était réalisé au laboratoire de toxicologie de l'Université de Louvain en Belgique. Ce dosage a été effectué par latex immuno-assay en utilisant l'anticorps anti-CC16 (de lapin) (Dakopatts, Glostrup, Denmark) et purifié suivant le protocole standard. Pour éviter toute interférence par le complément, le facteur rhumatoïde ou les chylomicrons, les échantillons de plasma ont été prétraités par chauffage à 56°C pendant 30 minutes et par addition de polyéthylène glycol (16%, 1 : 1 [vol / vol] et acide trichloracétique (10%, 1 :40 [vol / vol]). Après une précipitation pendant une nuit à 4°C, les échantillons ont été centrifugés (2000x pendant 10 min) et la CC-16 a été déterminée sur le surnageant. Tous les échantillons ont été analysés en double à deux dilutions différentes. Le niveau de créatinine sérique était déterminé par la méthode standard de dosage par spectrométrie de masse à la dilution isotopique (IDMS pour isotope dilution mass spectrometry traceable) et le taux de filtration glomérulaire était estimé par la formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) et exprimé en ml / min * 1,73 m² [424]. Le protocole de l'étude a été approuvé par un comité d'éthique (Hôpital Cochin Port-Royal de Paris, pour EGEA1 et Hôpital Necker Enfants-Malades de Paris, pour le suivi (EGEA2)) et un consentement écrit était obtenu pour tous les participants EGEA1 et EGEA2. Un protocole de gestion de qualité était suivi au cours de la collecte des données EGEA et un certificat ISO 9001 : 2008 (international organization for standardization) était obtenu (<http://www.afaq.org/certification=262711141114>).

VII.2. Variables d'intérêts et population d'étude

Nous décrivons dans ce paragraphe les données de l'étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA), utilisées pour étudier les associations entre l'utilisation d'eau de Javel et l'asthme de la femme. Le recueil des données de l'étude EGEA était réalisé sur le modèle de l'étude ECRHS, que nous avons exploitée pour nos analyses dans le chapitre V (différence

hommes/femmes dans l'incidence et la progression de l'asthme). Aussi, certaines variables de l'étude EGEA ne seront décrites que brièvement, notamment le score de symptômes respiratoires et le statut allergique.

VII.2.1. Variables d'intérêts

a. Asthme actuel : Les participants étaient classés comme ayant de l'asthme s'ils avaient été recrutés comme asthmatiques au sein des services de pneumologie et allergologie des hôpitaux participants ou s'ils avaient répondu positivement à l'une des deux questions suivantes : « Avez-vous déjà eu des crises d'essoufflement au repos avec des sifflements dans la poitrine ? » Ou « Avez-vous déjà eu des crises d'asthme ? ». L'asthme actuel était défini par un asthme avec des crises d'asthme, un traitement pour l'asthme, ou des symptômes respiratoires dans les 12 derniers mois. Les symptômes incluaient les sifflements avec essoufflement, le réveil par une sensation de gêne respiratoire, la crise d'essoufflement au repos ou après exercice et le réveil par une crise d'essoufflement. Cette définition d'asthme actuel est la même que celle utilisée dans l'étude ECRHS (donnée de la partie I de ce travail de thèse).

b. Atopie, asthme allergique et non-allergique : un SPT était considéré comme positif s'il y avait une réaction cutanée de diamètre ≥ 3 mm comparé au test témoin. L'allergie était définie par la présence d'au moins un test cutané positif sur 12 tests effectués. **L'asthme allergique et non-allergique** étaient définis respectivement comme un asthme actuel avec au moins un test cutané positif ou avec tous les tests négatifs.

c. Contrôle de l'asthme : était défini en se basant sur les recommandations de GINA 2006 [425] et comme précédemment par Cazzoletti [171], à partir des symptômes respiratoires diurnes et nocturnes, par les crises d'asthme, les paramètres fonctionnels respiratoires, la prise de médicaments et l'hospitalisation pour asthme. Les asthmatiques avec un **asthme contrôlé** étaient ceux qui au cours des 3 derniers mois: (1) avaient des difficultés respiratoires moins de deux fois par semaine; (2) n'avaient pas de crise d'asthme; (3) n'avaient pas de symptômes nocturnes (réveil à cause de l'asthme ou par une crise d'essoufflement); (4) avaient utilisé des Béta-2-mimétiques inhalés à courte durée d'action moins de 2 fois par semaine; (5) n'avaient pas utilisé de corticoïdes oraux dans la dernière année; (6) avaient un VEMS $> 80\%$ de la valeur prédite. En l'absence d'une ou de deux de ces caractéristiques, on parle d'**asthme partiellement contrôlé**. L'asthme est considéré comme **non contrôlé** si au moins 3 caractéristiques sont absentes ou si les difficultés respiratoires ont causé des admissions à l'hôpital ou aux urgences dans la dernière année ou s'il y a une utilisation de corticoïdes oraux dans la dernière année ou s'il y a eu au moins 12 crises d'asthme dans les 3 derniers mois. Dans nos analyses, les asthmatiques partiellement contrôlés et non contrôlés étaient regroupés et comparés aux asthmatiques contrôlés.

Tableau 20 Critères de contrôle de l'asthme selon GINA 2002-2006

	Contrôlé	Partiellement contrôlé (1 ou 2 items présents sur une semaine) ou non contrôlé (≥ 3 items présents sur une semaine)
Symptômes diurnes	Max. 2 x par semaine	Plus de 2 x par semaine
Limitation des activités	Non	Toute limitation
Symptômes nocturnes	Non	Tout symptôme nocturne
Besoin en bronchodilatateurs	Max. 2 x par semaine	Plus de 2 x par semaine
Fonction pulmonaire (DEP ou VEMS)	Normale	< 80% de la valeur prédite ou de la meilleure valeur personnelle
Exacerbations	Non	Partiellement contrôlé: une ou plusieurs par an; non contrôlé: une par semaine

VEMS : volume expiratoire à la première seconde, DEP : débit expiratoire de pointe

d.Sévérité de l'asthme : était également évaluée suivant les recommandations GINA 2006, en prenant en compte les données cliniques et le niveau de traitement dans les trois derniers mois [174].

En fonction des critères cliniques, les asthmatiques étaient classés en 4 grades :

- Grade 4 (symptômes persistants) : symptômes diurnes/nocturnes persistants ou VEMS $\leq 60\%$ de la valeur prédite.
- Grade 3 (symptômes fréquents) : symptômes nocturnes plus d'une fois par semaine ou symptômes diurnes quotidiens ou recours aux β -agonistes ou VEMS 60% à 80% de la valeur prédite.
- Grade 2 (symptômes occasionnels) : symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois ou symptômes diurnes plus d'une fois par semaine et moins d'une fois par jour.
- Grade 1 (symptômes rares) : tous les patients qui n'entrent pas dans les précédents grades.

En fonction des doses journalières de corticostéroïde inhalé (ICS) au cours des trois derniers mois, le traitement était classé en 4 grades également :

- Grade 4 : ICS + un β_2 -agoniste inhalé de longue durée d'action (BAAP) ou un corticoïde par voie orale plus une dose des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes ou ICS à forte dose ($>500\mu\text{g}$ de BDP ou équivalent).
- Grade 3 : ICS + un β_2 -agoniste inhalé de longue durée d'action ou un ICS (500-1000 μg)
- Grade 2 : ICS ($\leq 500\mu\text{g}$ BDP ou équivalent) ou les théophyllines à libération prolongée ou de cromone ou des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes.
- Grade 1 : tout autre médicament ou pas de traitement.

Ces 2 classifications indépendantes (sévérité des symptômes et grade de traitement) permettaient de classer les asthmatiques en **asthme léger, intermittent, modéré et sévère persistant** (Figure 20 [174]).

Dans nos analyses, les cas d'asthmes légers à modérés sont regroupés sous l'appellation « **asthme non sévère** », opposé à l'asthme sévère et persistant.

Figure 20 Critères de sévérité de l'asthme selon GINA 2002-2006

Symptômes* VEMS		rare‡ >80%††	occasionnel‡ >80%††	fréquent‡ 60–80%††	continus‡ ≤60%††
Traitement	Grade 1	intermittent	Léger persistant	Modéré persistant	Sévère persistant
	Grade 2	Léger persistant	Modéré persistant	Sévère persistant	Sévère persistant
	Grade 3	Modéré persistant	Sévère persistant	sévère persistant	persistant
	Grade 4	Sévère persistant	Sévère persistant	Sévère persistant	Sévère persistant

Classification de la sévérité de l'asthme suivant les critères GINA (2002-2006).
**symptômes dans les 3 derniers mois*
‡ fréquence des symptômes

e. Score des symptômes respiratoires : défini indépendamment du statut asthmatique, comme décrit précédemment dans ce travail (Chapitre V.1.1) [378, 379], par la somme des réponses positives aux questions sur le sifflement dans la poitrine avec essoufflement, le réveil par une sensation de gêne respiratoire, la crise d'essoufflement au repos ou après exercice et le réveil par une crise d'essoufflement. Ce score était ensuite catégorisé en 0, 1 et ≥ 2 symptômes pour avoir approximativement des effectifs équivalents dans chaque groupe.

f. Toux et expectoration chronique : la toux chronique était définie par la réponse positive aux questions suivantes : « Toussez-vous habituellement en vous levant, en hiver ? » ou « Toussez-vous habituellement pendant la journée ou la nuit, en hiver ? ». Et si oui, « Toussez-vous comme cela presque tous les jours pendant 3 mois de suite chaque année ? L'expectoration chronique était définie par les questions suivantes : « Avez-vous habituellement des crachats provenant de la poitrine en vous levant, en hiver ? » ou « Avez-vous habituellement des crachats provenant de la poitrine pendant la journée ou la nuit, en hiver ? ». Et Si oui, « Crachez-vous comme cela presque tous les jours pendant 3 mois de suite chaque année ? »

g. Hyperréactivité bronchique (HRB) était définie comme une chute $\geq 20\%$ du VEMS ($PD_{20} \leq 1\text{mg}$) après administration de la dose cumulative de 1mg de méthacholine.

h. Taux d'IgE totales, d'éosinophiles et de neutrophiles : en fonction du niveau d'IgE sanguins, les sujets étaient groupés en $\text{IgE} > 100\text{UI/ml}$ ou $\leq 100\text{UI/ml}$. Pour la numération globulaire les seuils étaient fixés à ≥ 250 cellules/ mm^3 et > 5000 cellules/ mm^3 , pour définir respectivement une hyper-

éosinophilie et une hyper-neutrophilie. Ces seuils correspondent au 75^{ème} percentile de la population adulte de EGEA [423].

- i. CC-16* : nous avons effectué une transformation logarithmique du taux sérique de CC-16 afin d'obtenir une variable ayant une distribution normale.
- j. Evaluation de l'exposition domestique à l'eau de Javel* : un questionnaire détaillé sur l'exposition aux différents produits de nettoyage permettait de renseigner le type et la fréquence d'utilisation des différents produits de nettoyage dont l'eau de Javel (annexe 14, extrait du questionnaire EGEA). Dans la présente analyse, les femmes qui n'utilisaient jamais la Javel ou qui l'utilisaient moins d'une fois par semaine étaient considérées comme non-exposées. Une exposition de 1 à 3 fois par semaine était définie comme modérée et une exposition de plus de 3 fois par semaine comme "**exposition fréquente**". L'utilisation combinée d'eau de Javel et d'autres produits comme l'ammoniac et les détartrants était également étudiée comme une exposition mixte (en 4 classes : les non exposées étant les femmes exposées moins d'une fois par semaine à ces différents produits (javel, détartrant et ammoniac).
- k. Facteurs de confusion potentiels* : L'indice de masse corporelle (IMC) était calculé par le rapport du poids (en kilogramme) sur le carré de la taille (en mètre) et les femmes étaient classées suivant leur IMC en maigre (IMC<20Kg/m²), corpulence normale (IMC de 20 à 25,9 Kg/m²), en surpoids (26-29,9 Kg/m²) ou obèse (IMC≥30 Kg/m²). Les habitudes tabagiques étaient évaluées par un questionnaire portant sur la quantité consommée (nombre de cigarettes par jour, semaine ou année), l'âge de début de la consommation, le type de cigarettes, la durée depuis l'arrêt le cas échéant. Les fumeurs actuels et les ex-fumeurs étaient respectivement les personnes qui consommaient ou qui avaient antérieurement consommé au moins une cigarette par jour pendant un an. L'exposition professionnelle aux asthmogènes était évaluée grâce à la matrice emploi-exposition de l'asthme (Job exposure matrix (JEM)). Cette matrice développée dans le cadre de l'étude EGEA [426] spécialement pour l'étude de l'asthme professionnel permet d'estimer l'exposition à des nuisances asthmogènes (22 nuisances et environnements à risque potentiel pour l'asthme) , y compris les produits de nettoyage industriels (<http://cesp.vjf.inserm.fr/asthmajem/index.htm>). Comme précédemment dans EGEA [187], dans ce travail de thèse l'exposition aux asthmogènes était catégorisée en 3 classes : non-exposée aux asthmogènes, exposée aux substances non asthmogènes et exposée aux asthmogènes. Le taux de filtration glomérulaire (TFG) était estimé à l'aide de la formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) et exprimé en ml/min/1,73 m² [424].

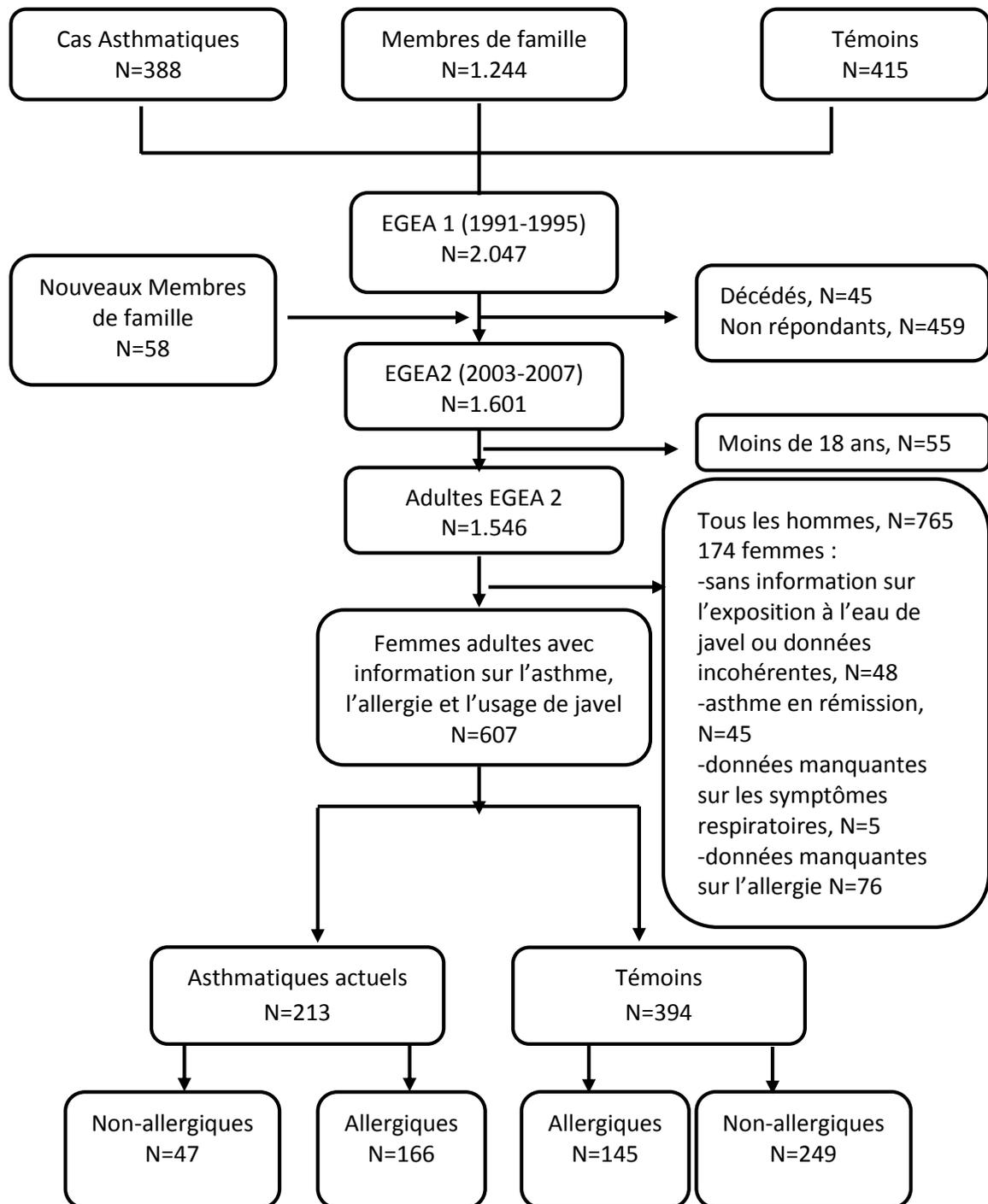
$$\text{TFG}=141 \times \min(\text{Scr}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}} \times 1.018 \text{ [si femme]} \times 1.159 \text{ (si race noire)}$$

Scr=taux sérique de créatinine en mg/dl ; k=0.7 chez les femmes ; k=0.9 chez les hommes
 $\alpha=-0.329$ chez les femmes ; $\alpha=-0.411$ chez les hommes

VII.2.2. Population d'étude

L'analyse de l'association entre l'usage d'eau de Javel et l'asthme était effectuée dans la population d'adultes (≥ 18 ans) de EGEA2. Les enfants étaient exclus. Les hommes étaient exclus en raison du manque de puissance pour l'étude de l'association ; car très peu d'entre eux étaient exposés aux facteurs d'intérêts (tâches ménagères, produits de nettoyage, javel). Dans EGEA seulement 38 % des hommes (contre 77% des femmes) effectuaient des tâches ménagères (au moins une fois par semaine), mais seuls 6% (contre 26% des femmes) étaient quotidiennement exposés (4-7 jours par semaine) aux produits de nettoyage en général, et seulement 2% (contre 11% des femmes) utilisaient fréquemment l'eau de Javel. Nous avons également exclu les femmes n'ayant pas répondu au questionnaire domestique, celles ayant des réponses incohérentes à ce questionnaire (n=48), les femmes ayant un asthme en rémission (n=45) et celles qui avaient des données manquantes sur les symptômes d'asthme (n=5). Les femmes n'ayant pas de données sur le test cutané étaient également exclues de la présente analyse (n=76). Au total, nos analyses ont porté sur 607 femmes dont 213 asthmatiques actuels parmi lesquels 47 avaient un asthme non-allergique et 166 un asthme allergique (Figure 21).

Figure 21 Flow chart, de la population EGEA pour l'étude des associations entre l'utilisation domestique de l'eau de javel et l'asthme allergique et non-allergique



VII.3. Analyses statistiques

a. Usage domestique d'eau de Javel et asthme allergique et non-allergique

Les associations entre la fréquence d'utilisation d'eau de Javel et les variables catégorielles (qualitatives) ont été étudiées par le modèle de régression logistique binomiale pour les variables dichotomiques notamment l'asthme actuel. Le modèle de régression polytomique a été appliqué pour les variables à plus de deux classes, notamment pour les phénotypes en 3 classes : "asthme allergique", "asthme non-allergique" et "non asthmatiques (catégorie de référence)".

Nous avons calculé d'abord les Odds-ratios bruts ainsi que les intervalles de confiance à 95%. Les principaux ajustements sont faits sur l'âge (en variable continue), l'IMC (en deux classes $\leq 25\text{Kg}/\text{m}^2$ VS $>25\text{Kg}/\text{m}^2$), les expositions professionnelles aux asthmogènes et le statut tabagique (fumeur, ex-fumeur, non-fumeur). Des ajustements supplémentaires ont été réalisés en remplaçant l'exposition professionnelle aux nuisances asthmogènes par le niveau de diplôme comme indicateur du statut socio-économique. Dans un premier temps l'odds-ratio de l'association entre l'usage d'eau de Javel et l'asthme a été calculé en comparant les non asthmatiques aux asthmatiques actuels (allergique et non-allergique confondus). Dans un second temps les phénotypes allergiques et non-allergiques ont été considérés. Cette distinction se justifie du fait que l'usage d'eau de Javel a été associé à l'asthme induit par les irritants (dans le milieu professionnel) qui est un asthme plus souvent non-allergique [362]. Plusieurs analyses de sensibilité ont été effectuées. Nous avons dans un premier temps considéré une *définition plus spécifique* de l'asthme dans laquelle, seules les femmes rapportant un asthme actuel et qui avaient une HRB ont été classées comme asthmatiques (dans cette définition les femmes qui rapportaient un asthme mais qui n'avaient pas d'HRB ont été exclues). Dans un deuxième temps, l'asthme débutant dans l'enfance et l'asthme de l'adulte (âge de début d'asthme >16 ans) ont été considérés séparément parce que ces deux phénotypes d'asthme semblent très différents [42] et seraient peut-être différemment associé aux facteurs de risque. Parce que l'exposition aux produits de nettoyage a été associée à l'asthme professionnel [89, 400], une analyse a été effectuée en excluant les femmes exposées aux produits de nettoyage dans leur travail. L'asthme allergique et non-allergique sont définis ici respectivement par la combinaison de la variable « asthme » + « allergie (SPT) (oui/non) ». Aussi pour s'assurer que les possibles associations entre l'usage d'eau de Javel et l'asthme allergique ou non-allergique ne sont pas le résultat d'un possible effet protecteur de l'eau de Javel sur la sensibilisation atopique [375], l'association entre l'usage de l'eau de Javel et l'asthme actuel a été stratifiée sur l'allergie comme proposé par Pekkanen et coll. [59].

b. Association entre l'usage domestique d'eau de Javel et l'HRB, la toux et l'expectoration chronique

Les analyses des associations entre la fréquence d'utilisation d'eau de Javel et l'hyperréactivité bronchique (variable catégorielle en oui/non), la toux chronique (variable catégorielle en oui/non) et l'expectoration chronique (variable catégorielle en oui/non) ont été effectuées en utilisant un modèle logistique et ont été stratifiées sur le statut allergique [59].

c. Association entre usage d'eau de javel et le score de symptômes respiratoires

Dans un premier temps les 6 niveaux du score de symptômes respiratoires ont été regroupés en 3 catégories (0 symptôme, au moins 1 symptôme et 2 symptômes ou plus) et l'association avec la fréquence d'utilisation d'eau de Javel a été analysée par un modèle logistique polytomique et stratifiée sur le statut allergique. Afin de prendre en compte la sur-dispersion, le score de symptômes a été étudié en variable continue par un modèle binomial négatif. En effet, la considération d'une variable continue induit des variabilités plus grandes que celles prédites par des modèles binomiaux ou multinomiaux. Ce phénomène connu sous le nom de "sur-dispersion" ne peut être pris en compte que par un modèle de régression binomiale négative qui permet que la variance du facteur étudié soit supérieure à la moyenne.

d. Utilisation de l'eau de javel et caractéristique de l'asthme chez les asthmatiques

Des modèles de régression logistique ont été utilisés pour étudier les associations entre la fréquence d'utilisation d'eau de javel et le niveau sérique d'éosinophiles (≥ 250 cellules/ml vs < 250 cellules/ml), le niveau sérique de neutrophiles (≥ 5000 cellules/ml vs < 5000 cellules/ml), le contrôle de l'asthme (contrôlé ou partiellement contrôlé vs non contrôlé), et la sévérité de l'asthme (asthme intermittent ou modéré vs sévère).

e. Association entre utilisation domestique d'eau de Javel et le niveau sérique de CC-16

Pour l'analyse de l'association entre l'usage de Javel et le niveau de CC-16, une transformation logarithmique de la variable « taux sérique de CC-16 » a d'abord été effectuée afin d'obtenir une variable à distribution normale. Afin de prendre en compte la dépendance familiale des participants EGEA (étude cas témoins et familiale), le modèle GEE (Generalized Estimating Equation) a été utilisé pour le calcul des moyennes ajustées du niveau sérique de CC-16 en fonction de la fréquence d'utilisation d'eau Javel. Pour cette dernière analyse, les ajustements ont été faits aussi sur le taux de filtration glomérulaire (en variable log transformée) et sur l'heure de prélèvement sanguin pour le dosage de CC-16 (afin de prendre en compte le rythme circadien du métabolisme de CC-16). Les participantes qui avaient fumé moins d'une heure avant le prélèvement sanguin ont été exclues de

cette analyse, parce que l'exposition aiguë au tabac augmente le niveau sérique de CC-16 [427] et pourrait fausser les résultats. Les analyses des associations entre l'utilisation domestique de Javel et le CC-16 ont également été stratifiées sur l'atopie. Etant donné que le niveau sérique de CC-16 semble être bas chez les sujets asthmatiques cette analyse a été encore stratifiée sur l'asthme obtenant ainsi 4 strates : les allergiques asthmatiques, les allergiques non-asthmatiques, les non-allergiques asthmatiques et les non-allergiques non-asthmatiques.

VII.4. Résultats

a. Statistiques descriptives

La présente analyse a porté sur 607 femmes (Figure 21, flow chart) parmi lesquelles 213 avaient un asthme actuel dont 166 un asthme allergique. Les participantes incluses pour nos analyses avaient en moyenne 44 ans, 20% d'entre elles étaient en surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$), 10% étaient obèses ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), 20% étaient fumeuses, 53% avaient un niveau d'études universitaires (Tableau 21). 77% des femmes rapportaient faire le ménage au moins une fois par semaine et 37 % utilisaient l'eau de Javel au moins une fois par semaine (Tableau 21).

Par rapport aux non asthmatiques, les femmes ayant un asthme allergique étaient en moyenne plus jeunes ($p < 0,0001$) alors que les femmes ayant un asthme non-allergique étaient plus âgées ($p < 0,0001$) (Tableau 21). Comme attendu, comparés aux non asthmatiques, les asthmatiques actuels avaient plus fréquemment une éosinophilie supérieure à $250 \text{ cellules/mm}^3$ ($p < 0,0001$), un score de symptôme respiratoire supérieur ou égal à 2 ($p < 0,0001$), un VEMS inférieur à 80% de la valeur prédite et une hyperréactivité bronchique. Il y avait un peu plus de femmes obèses parmi les asthmatiques actuels ($p = 0,08$). Il n'y avait pas de différence significative dans le tabagisme, le niveau d'études, l'exposition professionnelle aux substances asthmogènes et l'exécution des tâches ménagères à domicile entre les non-asthmatiques et les asthmatiques allergiques et non-allergiques. Cependant les asthmatiques non-allergiques, utilisaient plus fréquemment de l'eau de javel par rapport aux non asthmatiques et aux asthmatiques allergiques ($p = 0,003$).

Les asthmatiques allergiques avaient un âge de début d'asthme plus précoce par rapport aux non-allergiques ($p < 0,0001$). Comparées aux asthmatiques non-allergiques, les asthmatiques allergiques avaient plus souvent un asthme non contrôlé ($p = 0,03$), un peu plus d'éosinophilie $> 250 \text{ cells/mm}^3$ ($p = 0,09$), un niveau d'IgE totales supérieur à 100 UI/ml ($p < 0,0001$) et un VEMS inférieur à 80% de la valeur prédite ($p = 0,08$) (Tableau 22). Il n'y avait pas de différence dans la sévérité de l'asthme et dans le niveau de neutrophiles sanguins entre les asthmatiques allergiques et non-allergiques.

Tableau 21 Description de la population en fonction du statut asthmatique et allergique

		Total n=607	Témoins n=394	Asthme actuel		p
				SPT- n=47	SPT+ n=166	
Age, moyenne (Ecart Type)		44,1 (15,7)	46,4 (15,5)	49,1 (14,7)	37,0 (14,4)	<10 ⁻³
IMC, kg/m² n (%)	<20	89 (14,6)	50 (12,7)	4 (8,5)	35 (21,1)	0,08
	[20-25 [337 (55,5)	229 (58,1)	26 (55,3)	82 (49,4)	
	[25-30 [121 (19,9)	81 (20,6)	10 (21,3)	30 (18,1)	
	≥30	60 (10,0)	34 (8,6)	7 (14,9)	19 (11,4)	
Tabac n (%)	Non-fumeur	332 (54,8)	219 (55,7)	27 (57,5)	86 (51,8)	0,70
	Ex fumeur	151 (24,9)	97 (24,7)	13 (27,7)	41 (24,7)	
	Fumeur actuel	123 (20,3)	77 (19,6)	7 (14,9)	39 (23,5)	
Niveau d'éducation n (%)	Primaire	126 (20,8)	82 (20,8)	13 (27,7)	31 (18,8)	0,69
	Secondaire	159 (26,2)	100 (25,4)	12 (25,5)	47 (26,2)	
	Universitaire	321 (53,0)	212 (53,8)	22 (46,8)	87 (52,7)	
Eosinophilie*, ≥250cells /mm³ n(%)		133 (22,2)	52 (13,4)	13 (27,7)	68 (41,2)	<10 ⁻³
Neutrophilie*, ≥5000cells/mm³n(%)		133 (22,2)	76 (19,6)	13 (27,7)	44 (26,7)	0,12
IgE Totales, ≥100 UI/ml n(%)		211 (35,1)	98 (25,1)	9 (19,1)	104 (63,4)	<10 ⁻³
VEMS, <70% prédit n(%)		44 (7,3)	14 (3,6)	3 (6,4)	27 (16,3)	<10 ⁻³
HRB, PD₂₀≤1mg‡		130 (30,9)	46 (16,4)	18 (56,3)	66 (60,6)	<10 ⁻³
Expectoration chronique n(%)		30 (5,1)	15 (3,9)	6 (13,0)	27 (5,6)	0,03
Toux chronique n(%)		47 (8,0)	26 (6,7)	9 (21,4)	12 (7,6)	0,004
Score des Symptômes ≥2 n(%)		200 (33,0)	49 (12,4)	34 (72,3)	117 (70,5)	<10 ⁻³
Expo prof aux asthmogènes JEM[†]						0,64
	Non exposées	481 (79,2)	313 (79,5)	39 (73,0)	129 (77,7)	
	Exposées aux non asthmogènes	41 (6,8)	23 (5,8)	3 (6,4)	15 (9,0)	
	Exposées aux asthmogènes	85 (14,0)	58 (14,7)	5 (10,6)	22 (13,3)	
Expo prof aux produits de nettoyage (JEM[†] or job)		32 (5,3)	18 (4,6)	2 (4,3)	12 (7,2)	0,04
Ménages (nettoyage) n (%)						0,36
	<1 jour/semaine	139 (23,0)	92 (23,4)	8 (17,0)	39 (23,5)	
	1-3 jours/semaine	317 (52,2)	204 (51,8)	22 (46,8)	91 (54,8)	
	4-7 jours/semaine	151(24,8)	98 (24,8)	17 (36,2)	36 (21,7)	
Usage domestique de Javel n (%)						0,003
	<1 jour/semaine	378 (62,5)	247 (62,8)	25 (54,3)	106 (63,9)	
	1-3 jours/semaine	161 (26,6)	108 (27,5)	8 (17,4)	45 (27,1)	
	4-7 jours/semaine	66 (10,9)	38 (9,7)	13 (28,3)	15 (9,0)	

‡ disponible pour 421 femmes

Tableau 22 Comparaison des femmes asthmatiques allergiques et non-allergiques

	Asthme actuel (tous) n=213	Asthme actuel SPT- n=47	Asthme actuel SPT+ n=166	p value
Age, moyenne (ET)	43,1	49,1 (14,7)	37,0 (14,4)	<10 ⁻⁴
Asthme parental	105 (51,0)	18 (41,9)	87 (53,4)	0,18
Age de début d'asthme ≥ 16 ans	80 (39,0)	31 (68,9)	49 (30,6)	<10 ⁻⁴
Asthme sévère	59 (28,6)	12 (26,7)	47 (29,2)	0,7
Asthme non contrôlé	116 (56,3)	19 (42,2)	97 (60,2)	0,03
Eosinophiles ≥250cells/mm ³	81(38,2)	13 (27,7)	68 (41,2)	0,09
Neutrophiles ≥5000 cells/mm ³	57(26,9)	13 (27,7)	44 (26,7)	0,89
IgE totales >100 UI/ml	113(53,5)	9 (19,2)	104 (63,4)	<10 ⁻⁴
VEMS <70% prédit	30(14,1)	3 (6,4)	27 (16,3)	0,08

Les utilisatrices d'eau de Javel étaient en moyenne plus âgées ($p < 0,0001$), plus fréquemment en surpoids et obèses ($p = 0,01$), et avaient un niveau d'études plus bas ($p = 0,0003$) comparées aux non utilisatrices de Javel. Il n'y avait pas de différence significative quant à la consommation de tabac et à l'exposition aux asthmogènes entre les femmes qui utilisaient et celles qui n'utilisaient pas l'eau de Javel (Tableau 23).

Tableau 23 Description de la population en fonction de l'usage d'eau de javel

	Total	Usage domestique d'eau de Javel			p value
		<1j/s n=378	1-3 j/s n=161	4-7 j/s n=66	
Age, moyenne (ET)	44,1(15,7)	41,7 (16,1)	48 (14,8)	47,9 (12,7)	<0,0001
IMC, kg/m²					
<20	89 (14,7)	62 (16,4)	23 (14,3)	4 (6,1)	0,01
[20-25 [337 (55,7)	224 (59,3)	78 (48,4)	35 (53,0)	
[25-30 [120 (19,8)	62 (16,4)	41 (25,5)	17 (25,8)	
≥30	59 (9,8)	30 (7,9)	19 (11,8)	10 (15,1)	
Tabac n (%)					
Non-fumeur	332 (55,0)	204 (54,1)	87 (54,0)	41 (62,1)	0,52
Ex fumeur	149 (24,7)	90 (23,9)	45 (28,0)	14 (21,2)	
Fumeur actuel	123 (20,3)	83 (22,0)	29 (18,0)	11 (16,7)	
Niveau d'éducation n (%)					
Primaire	126 (20,6)	64 (17,0)	38 (23,6)	24 (36,4)	0,0003
Secondaire	158 (26,1)	90 (23,9)	49 (30,4)	19 (28,8)	
Universitaire	320 (53,0)	223 (59,1)	74 (46,0)	23 (34,8)	
Expositions professionnelles aux asthmogènes JEM*					
Non exposées	479 (79,2)	298 (78,9)	134 (83,2)	47 (71,4)	0,13
Exposées aux non asthmogènes	41 (6,8)	30 (7,9)	7 (4,3)	4 (6,1)	
Exposés aux asthmogènes	85 (14,0)	50 (13,2)	20 (12,4)	15 (22,7)	
Exposés professionnellement aux produits de nettoyage (JEM⁺ or job)					
	32 (5,3)	14 (3,7)	14 (8,7)	4 (6,1)	0,09

* Asthma-specific Job Exposure Matrix (JEM; <http://cesp.vjf.inserm.fr/asthmajem/>) : évalue l'exposition professionnelle à 22 agents dont 18 associés à un risque élevé pour l'asthme, 4 agents non asthmogènes associés aux risques respiratoires mais pas à l'asthme.

b. Association entre la fréquence d'utilisation de l'eau de Javel et l'asthme actuel

Dans le modèle univarié, aucune association n'était trouvée entre l'usage d'eau de Javel et l'asthme actuel (OR : 0,92 [0,82-2,36]) pour l'utilisation 1 à 3 fois par semaine et 0,92 [0,63-1,37] pour l'utilisation 4-7 fois par semaine (fréquente). Après ajustement sur l'âge, l'association entre l'usage fréquent de Javel était à la limite de la signification avec un OR de 1,70 (IC : 0,98-2,95) et un p à 0,06. Cette association n'était pas modifiée après ajustements supplémentaires sur les autres facteurs de confusion (le tabac, l'IMC et l'exposition professionnelle aux asthmogènes). Après stratification sur le statut allergique [59], chez les femmes non-allergiques l'usage fréquent d'eau de Javel était associé à l'asthme actuel (ORa 3.36 IC95% [1,48-7,60]) alors que cette association n'était pas significative chez les femmes allergiques (ORa 1,19 [IC95% 0,52-2,73]).

c. Fréquence d'utilisation de l'eau de Javel et asthme allergique et non-allergique

Lorsque nous avons considéré séparément les asthmatiques allergiques et les asthmatiques non-allergiques par rapport aux témoins non asthmatiques, l'utilisation fréquente de l'eau de Javel était significativement associée à l'asthme non-allergique (ORa : 3.3 [IC95% 1,5-7,1]) alors qu'aucune association n'était trouvée avec l'asthme allergique (Tableau 24). L'analyse de sensibilité considérant l'asthme défini comme une HRB associée à l'asthme actuel (défini par le questionnaire) montrait également une association positive entre l'asthme non-allergique et l'utilisation fréquente d'eau de Javel (quoique le seuil de significativité n'était pas atteint, p=0,09). L'utilisation fréquente de Javel restait significativement associée à l'asthme non-allergique après ajustement supplémentaire sur l'usage domestique de produits de nettoyage en spray (ORa : 3.17 [IC95% 1,44-7,00]) et après exclusion des femmes professionnellement exposées aux produits de nettoyage (ORa 3.15 [IC95% 1,43-6,95]). L'analyse de sensibilité effectuée en considérant séparément l'asthme de l'enfance et l'asthme débutant à l'âge adulte montrait une association encore plus forte entre l'usage fréquent de Javel et l'asthme non-allergique de l'adulte (ORa 4,86 [IC95% 2,04-11,58]) alors qu'il n'y avait pas d'association avec l'asthme débutant à l'enfance (Tableau 24). En stratifiant sur l'âge, il y avait une association positive entre l'usage d'eau de Javel et l'asthme non-allergique dans les deux groupes d'âge mais l'association ne restait significative que chez les femmes âgées de moins de 50 ans (ORa 4,02 [IC 95% 1,47-10,96]).

Tableau 24 Associations entre l'usage de l'eau de Javel et l'asthme allergique et l'asthme non-allergique

	Odds-ratio ajustés (IC95%)		
Fréquence d'utilisation De l'eau de Javel	Non asthmatiques n=394	Asthme SPT- n=47	Asthme SPT+ n=166
Jamais ou <1 jour/sem	1,00 (ref)		
1-3 jours/sem		0,67 (0,29-1,56)	1,27 (0,81-0,99)
4-7 jours/sem		3,30 (1,53-7,13)	1,19 (0,61-2,33)
Analyse de sensibilité avec l'asthme défini par les symptômes + HRB			
	n=394	n=18	n=66
Jamais ou <1 jour/sem	1,00 (ref)		
1-3 jours/sem		0,91 (0,28-3,03)	1,06 (0,52-2,16)
4-7 jours/sem		2,89 (0,83-10,05)*	0,63 (0,17-2,29)
Analyses stratifiées sur l'âge †			
Femmes âgées de <50 ans	n=206	n=25	n=131
Jamais ou <1 jour/sem	1,00 (ref)		
1-3 jours/sem		0,15 (0,02-1,17)	1,12 (0,65-1,92)
4-7 jours/sem		4,02 (1,47-10,96)	1,49 (0,66-3,39)
Femmes âgées de ≥50 ans	n=188	n=21	n=35
Jamais ou <1 jour/sem	1,00 (ref)		
1-3 jours/sem		1,28 (0,46-3,55)	1,54(0,71-3,33)
4-7 jours/sem		2,00 (0,57-7,01)	0,82 (0,22-3,02)
Analyse stratifiée sur l'âge de début de l'asthme			
Asthme de l'adulte ≥16 ans	n=394	n=31	n=49
Jamais ou <1 jour/sem	1,00 (ref)		
1-3 jours/sem		0,99 (0,38-2,54)	1,06 (0,55-2,06)
4-7 jours/sem		4,86 (2,04-11,58)	1,39 (0,67-3,39)
Asthme de l'enfance <16 ans	n=394	n=14	n=111
Jamais ou <1 jour/sem	1,00 (ref)		
1-3 jours/sem		0,47 (0,10-2,20)	1,47 (0,87-2,50)
4-7 jours/sem		2,06 (0,56-7,97)	1,40 (0,61-3,23)

Les odds-ratio (ORa) sont ajustés sur l'âge, l'IMC, le tabac, l'exposition professionnelle aux asthmo-gènes
†OR les odds-ratio sont ajustés sur le Tabac et l'IMC, il n'y avait pas assez des sujets pour un ajustement complet.
Pour l'analyse de l'asthme débutant dans l'enfance, les femmes avec un asthme ayant débuté après l'âge de 16 ans ont été exclues et pour l'analyse de l'asthme de l'adulte les femmes avec un asthme ayant débuté avant 16 ans ont également été exclues. *p=0,09

Asthme + HRB : dans cette définition très spécifique, seules les femmes ayant un asthme actuel (défini par les symptômes) et une HRB ont été incluses comme asthmatiques, les femmes ayant un asthme actuel mais pas d'HRB ont été exclues.

d. Association entre l'usage de Javel, l'HRB et les symptômes respiratoires

L'analyse de l'association entre l'usage d'eau de javel et l'HRB, le score des symptômes respiratoires, la toux chronique et l'expectoration chronique a été stratifiée sur le statut allergique des participantes.

- Chez les femmes non-allergiques : il y avait une association positive (p<0,05) entre l'usage d'eau de Javel et l'HRB, l'essoufflement après un effort intense, la toux chronique et le score de symptôme ≥ 2, et il y avait une tendance entre la fréquence d'utilisation d'eau Javel et l'HRB (p de tendance =0,04)

(Figure 22). Après ajustement sur l'âge et le tabac, l'usage d'eau de javel au moins une fois par semaine était associé à l'HRB (ORa 2,09 [IC95% : 1,04-4,20]). L'utilisation fréquente d'eau de javel était également associée à la toux chronique (ORa 6,02 [IC95% :2,04-17,75]) et au score de symptômes respiratoires (score ≥ 2 , ORa :3.66 [IC95% :1,50-8,95]) (Figure 23). L'analyse des symptômes respiratoires par régression binomiale négative montrait également une association significative entre l'utilisation fréquente de l'eau de Javel et le score de symptômes respiratoires en variable continue à 6 classes (ratio of the mean score : 1,69 [1,17-2,45]).

Afin de s'assurer que les associations observées entre l'usage d'eau de Javel et les symptômes ou l'HRB ne résultaient pas du regroupement de femmes asthmatiques et non asthmatiques, une autre analyse a été effectuée uniquement chez les femmes non-asthmatiques et non-allergiques. Cette analyse a montré des associations du même ordre de grandeur quoique le seuil de significativité n'était pas atteint faute d'effectifs, notamment pour l'association entre l'usage d'eau de Javel 1x/semaine et l'HRB (ORa 2,28 [IC95% : 0,97-5,36] ; $p=0,06$) ou la toux chronique (ORa 4,01 [IC95% : 0,89-18,18]; $p=0,07$).

Figure 22 Prévalence de l'HRB+ et de symptômes respiratoires en association avec l'utilisation d'eau de Javel chez les femmes non-allergiques

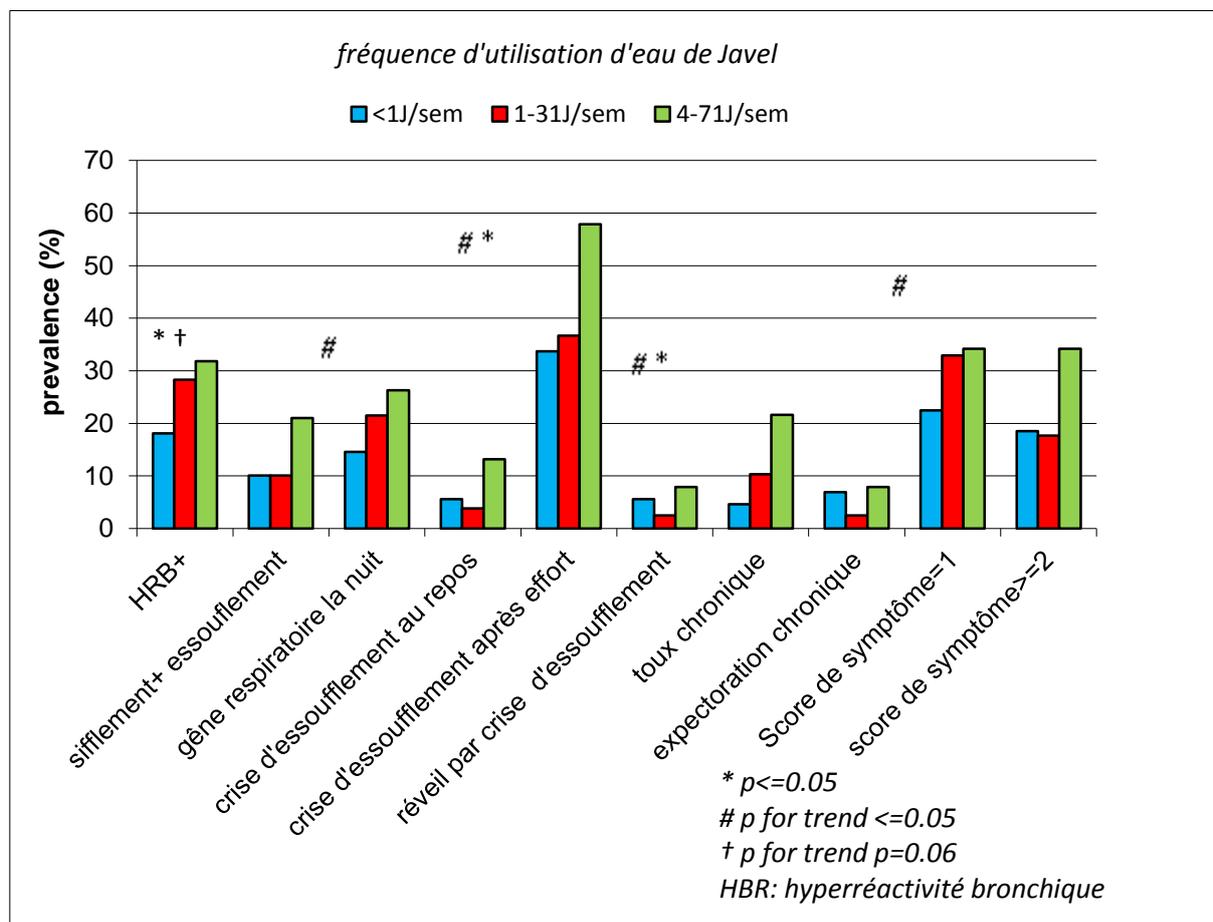
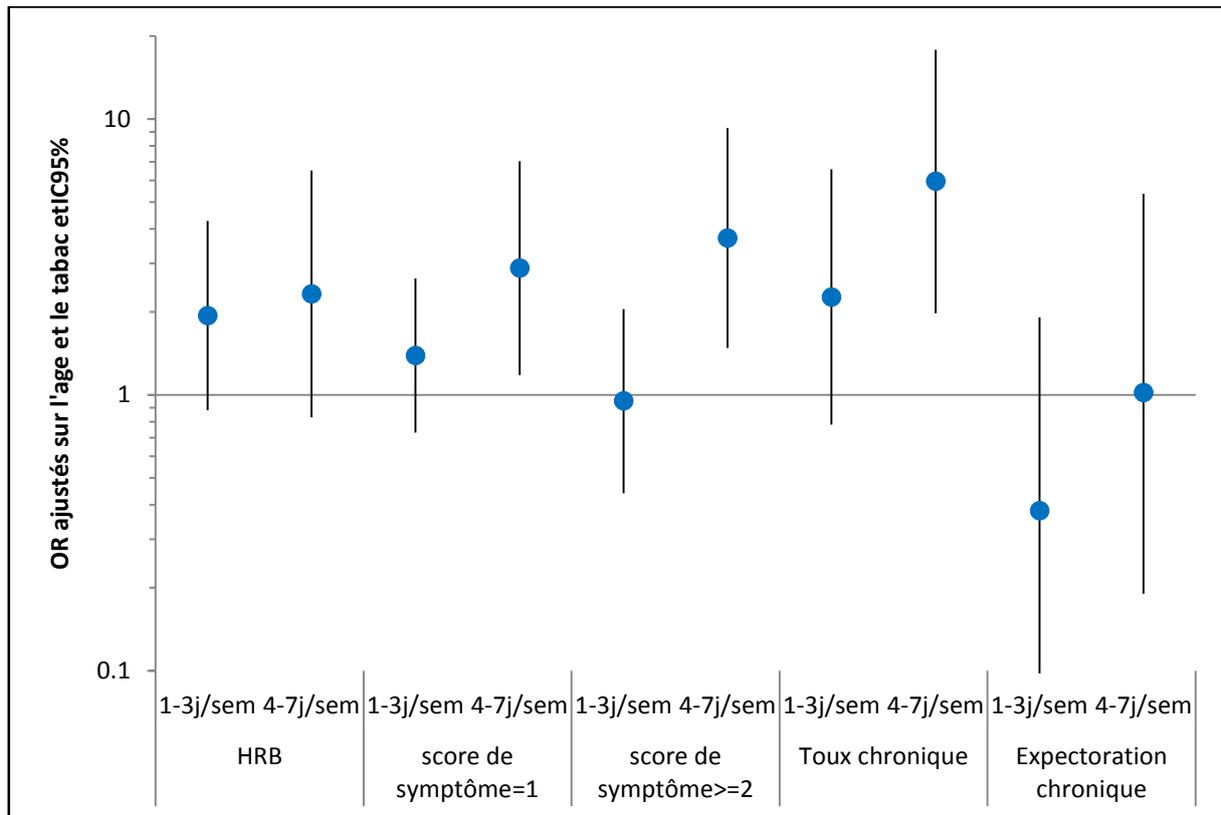


Figure 23 Odds-ratios ajustés (IC95%) pour les associations entre l'utilisation d'eau de Javel, le score de symptômes, la toux et l'expectoration chronique chez les femmes non-allergiques



-Chez les femmes allergiques : il n'y avait pas d'association entre la fréquence d'utilisation de l'eau de Javel et l'HRB ou les symptômes respiratoires dans le modèle univarié et même après ajustement (Figure 24 (modèle brut) et Figure 25 (modèle ajusté sur l'âge et le tabac)). Les résultats n'étaient pas modifiés après exclusion des sujets asthmatiques.

Figure 24 Prévalence de l'HRB+ et des symptômes respiratoires en association avec l'utilisation d'eau de Javel chez les femmes allergiques

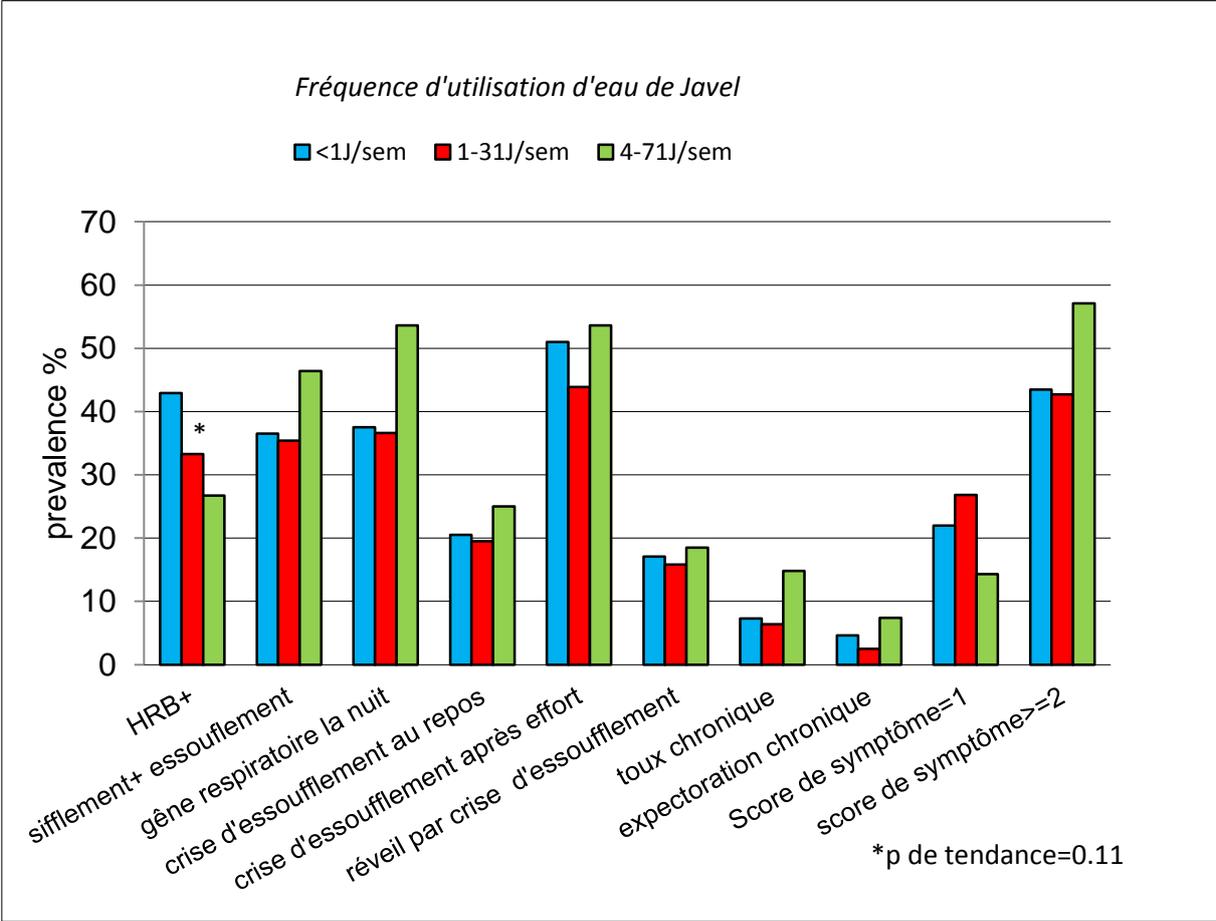
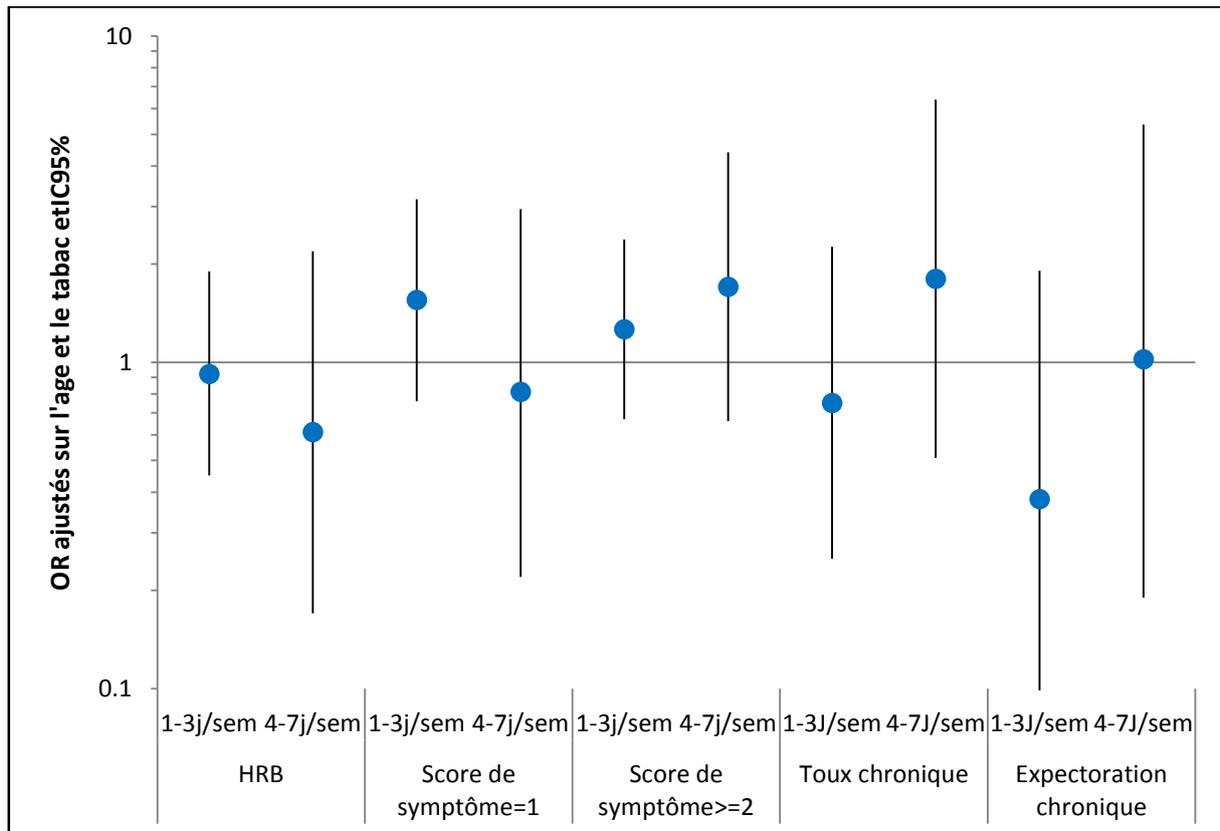


Figure 25 Odds-ratios ajustés (IC95%) pour les associations entre l'utilisation d'eau de Javel, le score de symptômes, la toux et l'expectoration chronique chez les femmes allergiques



e. Caractéristiques de l'asthme en fonction de l'utilisation d'eau de Javel

Chez les femmes asthmatiques, l'utilisation fréquente d'eau de Javel était associée à un niveau élevé de neutrophiles sanguins allant de 21% des femmes avec un niveau de plus de 5000 cellules /ml chez les femmes utilisant la Javel moins d'un jour par semaine, à 30% chez celles qui en utilisaient 1 à 3 jours par semaine et 46% chez les femmes qui utilisaient l'eau de Javel plus de 4 jours par semaine (p de tendance =0,006). Les odds-ratios ajustés pour l'association entre la fréquence d'utilisation d'eau de Javel et le niveau élevé de neutrophiles (≥ 5000 cellules/ml) étaient de 1,57 (IC 95% : 0,72-3,43) pour une utilisation de Javel de 1-3 jours par semaine et de 2,76 (IC95% : 1,10-6,89) pour une utilisation de plus de 4 jours par semaine. Il n'y avait pas de tendance entre la fréquence d'utilisation de l'eau de javel et le contrôle, la sévérité ou le niveau de neutrophiles sanguins (Tableau 25).

Tableau 25 Association entre l'utilisation de l'eau de Javel et les caractéristiques de l'asthme

caractéristiques	Fréquence d'utilisation d'eau de javel chez les femmes asthmatiques			p value	p de tendance
	<1j/sem n=131	1-3 j/sem n=53	4-7j/sem n=28		
Eosinophilie*, ≥ 250 cells/mm ³ , n (%)	53 (40,5)	17 (32,7)	11 (39,3)	0,61	0,62
Neutrophilie*, ≥ 5000 cells/mm ³ , n (%)	28 (21,4)	16 (30,2)	13 (46,4)	0,02	0,006
Asthme sévère, n (%)	34 (26,6)	16 (32,0)	9 (33,3)	0,65	0,38
Asthme non contrôlé, n (%)	67 (51,9)	36 (72,0)	12 (46,2)	0,03	0,58
Score de symptômes ≥ 2 , n (%)	90 (68,7)	37 (69,8)	23 (82,1)	0,36	0,22

*les seuils choisis pour les niveaux de neutrophiles et éosinophiles correspondaient au 75^{ème} percentile dans la population des adultes de EGEA [423].

f. Association entre l'utilisation de l'eau de Javel et le niveau sérique de CC-16

Les femmes asthmatiques avaient un niveau sérique bas de CC-16 comparées aux non asthmatiques (moyenne géométrique 10,9 [IC95% :10,0-11,9) et 12,6 [IC95% : 12,6-13.3] respectivement, p=0,05). Aussi, l'analyse de l'association entre la fréquence d'utilisation d'eau de Javel et le niveau sérique de CC-16 a été effectuée séparément chez les asthmatiques et les femmes non asthmatiques. Le niveau sérique de CC-16 augmentait avec l'âge. L'exposition aux asthmogènes étaient associée à un niveau élevé de CC-16 chez les asthmatiques comme chez les non asthmatiques (Tableau 26).

-*Chez les femmes non asthmatiques* : le niveau sérique de CC-16 était relativement plus élevé chez les femmes non-allergiques, qui utilisaient fréquemment l'eau de Javel (p=0,07) alors que ce niveau ne variait pas avec l'utilisation de la Javel chez les allergiques (p=0,29) (Tableau 27).

-*Chez les asthmatiques* : il n'y avait pas d'association entre le niveau sérique de CC-16 et l'utilisation d'eau de Javel chez les allergiques comme chez les non-allergiques (Tableau 27)

Tableau 26 Niveaux de CC-16 en fonction des différentes caractéristiques de la population chez les asthmatiques et les non asthmatiques

	%	Moyenne géométrique CC16 (IC 95%)	p	(%)	Moyenne géométrique CC16 (IC 95%)	p
<i>Chez les non asthmatiques</i>			<i>Chez les asthmatiques actuels</i>			
Femmes N(%)	386 (64,3)	12,6 (11,8-13,4)		207 (35,7)	10,9 (10,0-11,9)	
Age			0,01			0,08
18-24	11,2%	11,6 (9,3-14,1)		23,0%	9,6 (7,9-11,3)	
25-34	18,0%	11,7 (10,2-13,5)		21,3%	10,2 (8,6-12,2)	
35-44	14,4%	12,5 (10,8-14,5)		17,2%	11,6 (9,8-13,9)	
45-54	25,5%	11,3 (10,2-12,8)		20,5%	12,8 (10,7-15,2)	
>55	30,9%	14,7 (13,0-16,4)		18,0%	12,4 (10,0-15,3)	
IMC			0,31			0,15
<20kg/m2	13,0%	11,0 (8,9-13,5)		18,1%	11,8 (9,6-14,4)	
[20-25 [57,2%	13,0 (12,0-14,1)		50,0%	11,5 (10,1-12,8)	
[25-30[21,2%	12,2 (10,9-13,6)		19,4%	9,2 (7,8-10,9)	
>30	8,6%	12,4 (9,6-16,2)		12,5%	12,0 (9,5-15,5)	
Tabac			0,22			0,44
Non-fumeuses	56,4%	12,9 (11,9-14,0)		52,9%	11,5 (10,3-12,6)	
Ex fumeuses	24,4%	13,1 (11,6-14,7)		25,0%	11,6 (9,9-13,6)	
Fumeuses actuelles	19,2%	11,3 (6,6-13,2)		22,1%	10,0 (8,4-12,2)	
Diplôme			0,26			0,08
Primaire	22,6%	13,3 (11,7-15,1)		22,6%	13,2 (11,0-15,9)	
Secondaire	25,1%	13,3 (11,7-15,0)		27,6%	10,5 (9,2-12,1)	
Université	52,3%	12,0 (11,0-13,0)		49,8%	10,7 (9,5 -11,9)	
Exposition professionnelle aux asthmogènes			0,03			0,03
Non exposées	79,4%	12,1 (11,5-13,0)		78,3%	10,5 (9,7-11,7)	
Asthmogènes-	6,2%	11,5 (9,11-14,5)		9,0%	11,5 (9,11-14,5)	
Asthmogènes+	14,4%	15,3 (13,2-17,9)		12,7%	14,6 (11,6-18,3)	
Usage Javel			0,16			0,85
<1j/s	62,6%	12,9 (11,9-14,0)		61,7%	11,0 (9,9-12,2)	
1-3j/s	27,6%	11,6 (10,3-12,9)		25,5%	11,2 (9,5-13,3)	
4-7j/s	9,8%	13,8 (11,3-17,1)		12,7%	11,8 (9,3-15,0)	

Tableau 27 Moyenne géométrique ajustée du niveau de CC-16 en fonction de la fréquence d'utilisation d'eau de Javel

Fréquence usage Javel	n	Moyennes géométriques ajustées (CI95%)	p
Chez les femmes non asthmatiques			
Tous les non-asthmatiques			0,19
<1j/s	241	13,7 (12,1-15,5)	
1-3j/s	107	12,3 (10,6-14,4)	
4-7j/s	38	14,7 (12,1- 18,4)	
Non-asthmatiques SPT-			0,07
<1j/s	150	12,9 (10,9- 15,2)	
1-3j/s	70	12,2 (9,9-14,8)	
4-7j/s	25	16,9 (12,8- 22,4)	
Non-asthmatiques SPT+			0,29
<1j/s	91	14,2 (10,6- 18,9)	
1-3j/s	37	11,8 (8,2- 17,3)	
4-7j/s	13	10,9 (6,4- 18,7)	
Chez les femmes asthmatiques actuels			
Tous les asthmatiques			0,99
<1j/s	129	12,6 (10,6- 14,8)	
1-3j/s	51	12,7 (10,3- 15,6)	
4-7j/s	27	12,6 (11,6- 16,4)	
Asthmatiques SPT-			0,39
<1j/s	25	14,4 (9,12- 15,5)	
1-3j/s	8	18,2 (9,39- 27,4)	
4-7j/s	13	13,2 (8,41- 18,0)	
Asthmatiques SPT+			0,96
<1j/s	104	12,2 (7,8- 15,0)	
1-3j/s	43	11,8 (9,1- 15,3)	
4-7j/s	14	11,9 (7,8- 17,9)	

Une transformation logarithmique des moyennes a été effectuée et les moyennes étaient ajustées sur le taux de filtration glomérulaire, l'âge, le tabac en prenant en compte la quantité chez les fumeurs, l'IMC, l'exposition professionnelle aux asthmogènes. Les participantes qui avaient fumé moins d'une heure avant la prise de sang étaient exclues de cette analyse.

VII.5. Discussion

a. Résumé des résultats

Cette analyse est la première à avoir montré que l'utilisation fréquente d'eau de Javel pour le ménage à domicile était associée à l'asthme non-allergique chez la femme. L'association avec l'asthme non-allergique était plus forte chez les femmes ayant un asthme débutant à l'âge adulte et restait significative après exclusion des femmes professionnellement exposées aux produits de nettoyage. De façon intéressante, chez les femmes non-allergiques, une association positive et significative était observée entre l'utilisation de l'eau de Javel et l'HRB, le score de symptômes respiratoires et la toux chronique. De plus, chez les femmes asthmatiques, l'utilisation fréquente d'eau de Javel était associée à un niveau élevé de neutrophiles sanguins, mais il n'y avait pas d'association avec le contrôle ou la sévérité de l'asthme. Aucune association n'était trouvée entre l'utilisation domestique d'eau de Javel et l'asthme allergique. Chez les femmes non-allergiques et non asthmatiques, une légère augmentation de niveau de CC-16 sérique était observée chez les femmes utilisant fréquemment l'eau de Javel.

b. Comparaison avec les résultats de la littérature

Nos résultats sont cohérents avec les précédentes études ayant montré des associations entre l'usage professionnel de Javel et l'asthme ou les symptômes respiratoires [25, 89, 351, 371] et aussi avec d'autres études ayant mis en évidence des associations positives entre l'usage professionnel de produits de nettoyage en général et l'asthme non-allergique mais pas d'association avec l'asthme allergique [52, 353, 392]. Dans un panel de femmes asthmatiques employées comme personnel de ménage [428], l'utilisation professionnelle de l'eau de Javel était associée à un score élevé de symptômes respiratoires chez les participantes non-allergiques avec des Odds-ratios dans le même ordre de grandeur que ceux trouvés dans notre analyse (ORa :3.2 [IC95%1,4-7,5]). Par contre, les études sur l'association entre l'utilisation à domicile des produits en sprays ont montré des associations positives à la fois avec l'asthme allergique et avec l'asthme non-allergique [90, 187]. Les produits en sprays sont susceptibles de contenir des parfums qui pourraient avoir des effets sensibilisants (responsables de l'asthme allergique) alors que l'eau de Javel contient des substances comme le chlore qui aurait plutôt un effet irritant sur la muqueuse respiratoire. De façon intéressante, dans nos analyses l'association entre l'utilisation de l'eau de Javel et l'asthme non-allergique restait significative après exclusion des femmes exposées aux produits de nettoyage dans leur lieu de travail et après ajustement supplémentaire sur l'exposition domestique aux sprays. Dans la population EGEA, l'utilisation à domicile de l'eau de javel était très fortement associée à l'utilisation des sprays ; et des travaux antérieurs ont montré que l'utilisation des sprays domestiques était associée à l'asthme

éosinophilique, à un niveau élevé d'IgE totales et à l'asthme allergique et non-allergique indifféremment [187]. A l'inverse, les analyses de ce travail de thèse montrent que l'utilisation domestique de l'eau de Javel est associée à l'asthme non-allergique mais pas à l'asthme allergique, à une hyperneutrophilie chez les asthmatiques mais pas au niveau d'IgE totales ni à l'éosinophilie [226]. Les associations entre l'utilisation d'eau de Javel et les symptômes respiratoires et la toux chronique ont été également suggérées dans des études précédentes [79, 375, 376]. Avant ce travail de thèse [226], la seule étude ayant porté sur l'utilisation d'eau de Javel à domicile chez l'adulte montrait une association positive entre la fréquence d'utilisation d'eau de Javel et le score de symptômes respiratoires et la toux chronique, mais il n'y avait pas d'association avec l'asthme [375]. Il faut cependant noter que cette étude portait sur l'asthme au cours de la vie (et non pas l'asthme actuel) et ne distinguait pas l'asthme allergique et l'asthme non-allergique, et les hommes et les femmes n'étaient pas analysés séparément. Une autre étude transversale faite chez l'enfant a montré que les enfants habitant les logements régulièrement nettoyés à l'eau de Javel étaient moins sensibilisés aux allergènes et étaient moins à risque d'asthme mais ces enfants avaient plus souvent des symptômes respiratoires et un plus grand risque de bronchite à répétition [376]. Il existe quelques données de la littérature qui suggèrent une association entre l'utilisation d'eau de Javel et l'HRB [79, 371]. Nos résultats sont également cohérents avec les résultats des études sur l'exposition environnementale à l'eau de Javel. Bien que les mécanismes puissent être différents, la fréquentation des piscines chlorées a été associée au risque d'asthme et aux symptômes respiratoires chez les nageurs et les maitres-nageurs [429, 430]. En particulier, une série de cas d'asthmes professionnels a été diagnostiquée chez des maitres-nageurs (les instructeurs) qui n'entrent pas nécessairement dans l'eau chlorée des piscines suggérant un effet néfaste de l'exposition à l'air chloré environnant les piscines [431].

Chez les asthmatiques, aucune association n'était trouvée entre l'utilisation de Javel et le contrôle ou la sévérité de l'asthme. Cependant, les utilisatrices de Javel avaient un niveau élevé de neutrophiles sériques. Ce résultat est cohérent avec les études qui suggèrent que l'hyperneutrophilie dans l'asthme est souvent due à l'exposition environnementale à des irritants [79, 362, 432]. De façon intéressante, une étude a montré que chez les asthmatiques le test d'inhalation de Javel pouvait induire une hyperneutrophilie dans les expectorations de certains patients [433]. Douwes et coll. ont même proposé que la plupart des asthmes associés à une inflammation neutrophilique seraient causés par des expositions environnementales non allergisantes, même si les expositions aux produits de nettoyage n'ont pas été explicitement citées [359]. Nos résultats sur les niveaux d'éosinophiles ou neutrophiles sont basés sur des taux sériques et le seuil fixé correspondaient au 75^{ème} percentile de la population des adultes de l'étude EGEA [423]. Quoique les dosages sanguins pourraient fournir des informations différentes par rapport aux marqueurs prélevés localement (comme dans le liquide de lavage bronchique), une précédente analyse des données EGEA a montré que les profils

inflammatoires définis en utilisant la numération des cellules inflammatoires dans le sang correspondaient à des phénotypes particuliers d'asthme [423], et ce type de prélèvement est plus facile à réaliser dans les études épidémiologiques. Cependant faute de puissance, nous n'avons pas pu analyser les profils inflammatoires de l'asthme en rapport avec l'utilisation de la Javel, séparément chez les asthmatiques allergiques et non-allergiques.

c. Forces et faiblesses de notre analyse

Une des grandes forces des données EGEA est la bonne caractérisation des phénotypes d'asthme et l'utilisation de questionnaires standardisés renseignant sur les expositions environnementales notamment les expositions domestiques et professionnelles aux produits de nettoyage (fréquence et type de produits utilisés). Notre étude est la première à montrer une association (avec une tendance positive) entre la fréquence d'utilisation de l'eau de Javel à domicile et l'HRB, qui est un marqueur objectif de l'inflammation bronchique. Comme la plupart des études épidémiologiques, la définition de l'asthme basée sur un simple questionnaire est une limite de notre analyse. Il a cependant été montré que le questionnaire sur l'asthme avait une forte spécificité par rapport au diagnostic clinique de l'asthme mais une faible sensibilité [398]. L'analyse du score de symptômes respiratoires ou en utilisant une définition intégrant un marqueur plus objectif (asthme actuel défini par questionnaire + HRB) montrait des résultats similaires suggérant que nos résultats ne sont pas biaisés par la définition de l'asthme que nous avons utilisée. La taille faible de notre échantillon est une des limites de notre analyse (47 sujets avec un asthme non-allergique). Le design transversal de notre analyse est également une limite. Aussi, la temporalité entre l'utilisation d'eau de Javel et la survenue de l'asthme n'a pas pu être appréciée. Cependant la fréquence globale du ménage (activité de nettoyage, quels que soient les produits utilisés) n'était pas associée à l'asthme [187]. De plus la fréquence d'utilisation d'eau de Javel variait en fonction du statut allergique des femmes (allant de 25% chez les femmes avec un asthme non-allergique à seulement 9% chez les asthmatiques allergiques). Il est dès lors peu vraisemblable que les associations observées soient dues à une causalité inverse (c'est-à-dire que les femmes asthmatiques non-allergiques utiliseraient plus d'eau de Javel à cause de leur asthme). Le fait que l'association restait significative seulement chez les femmes ayant eu leur asthme à l'âge adulte et que, dans la littérature, l'exposition professionnelle à l'eau de Javel est également associée à un risque élevé d'asthme professionnel [353, 354], réduisent davantage la probabilité d'une relation causale inverse. Au contraire un *"biais des utilisateurs sains"* semblable au *« biais des travailleurs sains »* pourrait être évoqué si les femmes qui présentent des symptômes respiratoires lors de l'utilisation de Javel réduisaient leur utilisation [187] ce qui entrainerait une sous-estimation des associations observées. L'association entre l'usage d'eau de Javel et l'asthme non-allergique restait

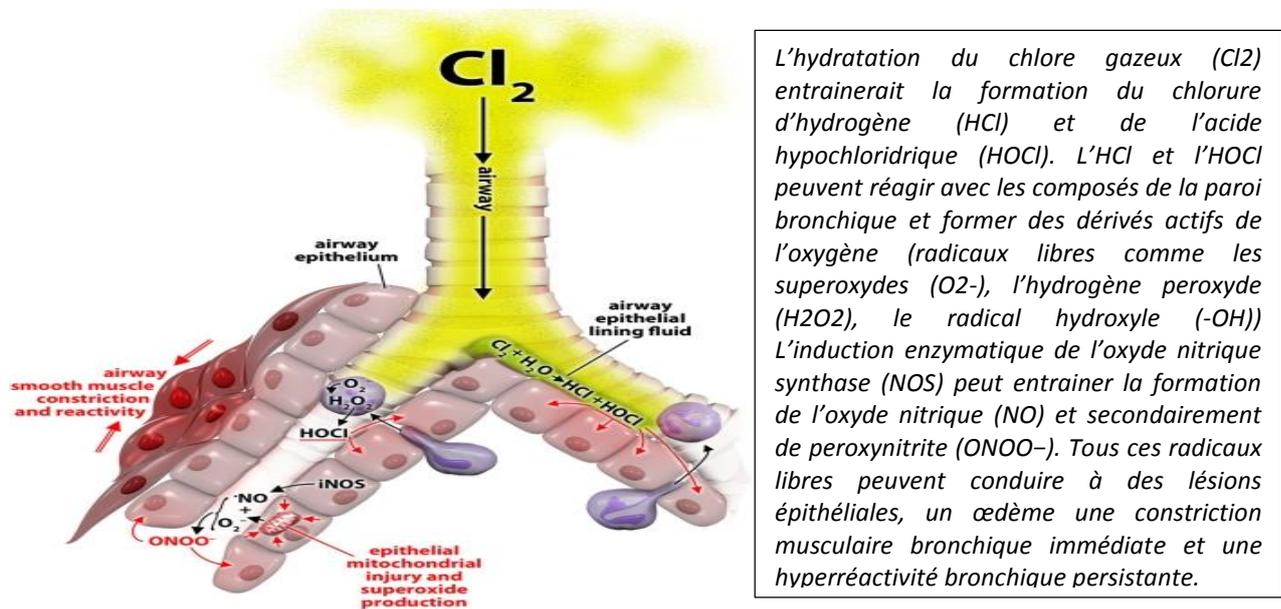
significative chez les femmes relativement jeunes (<50 ans), ce qui limite le biais de classification avec la BPCO.

d. Plausibilité biologique et interprétation

Se basant sur les résultats des études de l'asthme professionnel, notre hypothèse de départ était que l'utilisation d'eau de Javel serait associée à l'asthme non-allergique par un mécanisme irritant, aussi nous avons *a priori* considéré séparément l'asthme allergique et l'asthme non-allergique dans un modèle multinomial. Ensuite, comme proposé par Pekkanen [59], pour s'assurer que l'association trouvée entre l'utilisation de l'eau de Javel et l'asthme non-allergique n'était pas due à l'effet protecteur de la Javel sur l'allergie, nous avons également effectué une analyse stratifiée sur le statut allergique. Cette analyse a également montré une association positive entre l'asthme actuel et l'utilisation d'eau de Javel chez les femmes non-allergiques uniquement. Alors que le processus inflammatoire associé à l'exposition à des irritants pourrait affecter les sujets non-allergiques aussi bien que les sujets allergiques, l'eau de Javel pourrait avoir un effet protecteur chez les sujets allergiques grâce à l'inactivation de certains germes et allergènes [376]. Une autre explication possible serait que les sujets allergiques susceptibles de développer l'asthme, l'auraient déjà développé dans l'enfance et que l'exposition à l'eau de Javel à l'âge adulte n'augmenterait pas davantage ce risque. Cette hypothèse est cohérente avec la proportion faible des cas d'asthme survenant à l'âge adulte observée chez les sujets allergiques.

En plus du RADS qui est la forme la plus connue des asthmes induits par les irritants (apparition immédiate des symptômes respiratoires après une exposition à des doses massives des irritants)[79, 80, 377] ; il est de plus en plus admis que l'asthme peut également survenir après une exposition répétée à des doses faibles/modérées d'irritants [25, 26, 52, 79, 360, 434]. Dans EGEA, le mode d'utilisation de la Javel n'était pas précisé, cependant Sartre et coll. ont montré que l'utilisation de Javel par pulvérisation ou par essuyage direct des surfaces exposait les utilisateurs à des concentrations de chlore actif [433]. L'eau de Javel utilisée pour le ménage est principalement composée de l'hypochlorite de sodium [371]. Les dérivés chlorés (dont le chlore) ont un puissant pouvoir oxydatif et peuvent induire une rupture des jonctions épithéliales, facilitant la pénétration des allergènes et la migration des cellules inflammatoires à travers la barrière épithéliale bronchique endommagée [435, 436]. Dans un modèle murin, l'exposition au chlore induisait des lésions oxydatives associées à une inflammation bronchique à prédominance neutrophilique [437]. Bien que les mécanismes de survenue de l'asthme après une exposition prolongée à des doses faibles d'irritants restent encore à élucider, on peut penser que des mécanismes similaires seraient impliqués dans le cas de l'exposition domestique à l'eau de Javel [79] (Figure 26).

Figure 26 Mécanismes physiopathologiques évoqués dans les lésions des voies respiratoires liées à l'inhalation de chlore



L'hydratation du chlore gazeux (Cl_2) entraînerait la formation du chlorure d'hydrogène (HCl) et de l'acide hypochloridrique (HOCl). L'HCl et l'HOCl peuvent réagir avec les composés de la paroi bronchique et former des dérivés actifs de l'oxygène (radicaux libres comme les superoxydes (O_2^-), l'hydrogène peroxyde (H_2O_2), le radical hydroxyle ($-OH$)). L'induction enzymatique de l'oxyde nitrique synthase (NOS) peut entraîner la formation de l'oxyde nitrique (NO) et secondairement de peroxynitrite ($ONOO^-$). Tous ces radicaux libres peuvent conduire à des lésions épithéliales, un œdème une constriction musculaire bronchique immédiate et une hyperréactivité bronchique persistante.

Figure tirée de "Chlorine gas inhalation: human clinical evidence of toxicity and experience in animal models: White, Proc Am Thorac Soc 2010" [79]

En ce qui concerne les CC16, d'un côté des études ont montré qu'une exposition aigüe à des irritants (comme à la fumée de cigarettes) serait associée à une augmentation transitoire du niveau de CC-16 sérique probablement par le passage de cette protéine à travers l'épithélium endommagé et son déversement dans la circulation sanguine systémique. Aussi, l'augmentation transitoire de CC-16 après une exposition au chlore ou à la pollution atmosphérique a été interprétée comme une preuve de l'augmentation de la perméabilité de la barrière épithéliale [28, 30, 438]. Chez l'enfant et chez l'adulte, l'exposition au chlore dans les piscines a été associée à une augmentation des niveaux sériques de CC-16 [439, 440]. D'un autre côté, l'exposition chronique à des irritants a été associée plutôt à une diminution du niveau sérique de CC-16 et un niveau bas de CC-16 a été observée chez les sujets avec une moins bonne fonction respiratoire et chez les asthmatiques, probablement à cause de la destruction et de la diminution du nombre de cellules de Clara [28, 30, 427]. Dans notre analyse les femmes asthmatiques avaient un niveau bas de CC-16 par rapport aux non-asthmatiques. Ce qui est cohérent avec la diminution du nombre de cellules de Clara chez les asthmatiques. Chez les femmes non-asthmatiques non-allergiques, le niveau de CC-16 était relativement plus élevé chez celles qui utilisaient fréquemment de l'eau de Javel pour le ménage, comparées à celles qui n'en utilisaient pas. Ce qui est cohérent avec un effet d'une exposition aigüe. Cependant, les données collectées dans EGEA ne nous permettaient pas d'apprécier s'il y avait eu une exposition aigüe. Aussi, nos résultats sur la CC16 sont à interpréter avec prudence.

Au total, notre analyse a montré que l'exposition à l'eau de Javel dans le cadre du nettoyage domestique était associée à l'asthme non-allergique survenant à l'âge adulte. Chez les femmes non-allergiques des associations étaient observées entre la fréquence d'utilisation de l'eau de Javel et l'HRB, le score élevé de symptômes respiratoires, la toux chronique et un niveau élevé de CC-16 sérique. Notre étude met en évidence le rôle néfaste de l'exposition domestique à l'eau de Javel dans l'asthme non-allergique de la femme adulte et dans l'apparition des symptômes respiratoires. Dans les études précédentes et dans ce travail de thèse il a été montré que la femme a un plus grand risque de développer de l'asthme non-allergique mais les raisons de cet excès de risque restent à identifier [60, 61]. Dans la présente analyse, seulement 2% des hommes utilisaient fréquemment de l'eau de Javel pour faire le ménage contre 11% des femmes, et 36% des femmes rapportaient utiliser de l'eau de Javel au moins une fois par semaine. Il a été proposé que les expositions domestiques pourraient expliquer en partie la différence de genre dans le contrôle de l'asthme [187, 354]. D'un point de vue de santé publique, il faut noter que l'asthme lié à l'utilisation des produits de nettoyage est une maladie évitable [441]. Aussi, bien que des études longitudinales soient requises pour établir la causalité de la relation, la grande proportion de femmes régulièrement exposées à l'eau de Javel dans le cadre du ménage à travers le monde, ainsi que la forte association trouvée entre l'exposition domestique à l'eau de Javel et l'asthme non-allergique soulignent la nécessité de considérer cette exposition comme un problème de santé publique. D'un point de vue clinique, nos résultats suggèrent que les praticiens devraient prendre en compte l'exposition à l'eau de Javel comme possible facteur déclenchant de l'asthme chez la femme, et devraient se renseigner sur cette exposition chez les femmes qui se présentent avec des symptômes asthmatiques dans les consultations, surtout quand le diagnostic suspecté est celui d'un asthme non-allergique.

VIII. DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Nous nous sommes proposés d'étudier l'histoire naturelle de l'incidence et l'évolution de l'asthme chez la femme en relation avec le vieillissement en vue d'apporter des nouveaux éléments de connaissance sur le rôle possible des hormones sexuelles, de l'obésité et de l'exposition à des irritants domestiques dans l'asthme de la femme adulte. Les analyses sur les données ECRHS, nous ont permis de montrer, chez des adultes âgés de 20 à 44 ans en début d'étude et suivi pendant 20 ans, que les femmes étaient plus à risque de développer de l'asthme (en particulier de l'asthme non-allergique) pendant et au-delà de la période de la vie reproductive. Nos résultats n'indiquent pas de nouvelle inversion du sexe ratio de l'asthme autour de l'âge de 50 ans. Avec les données de la cohorte E3N, nous avons montré que la survenue naturelle de la ménopause n'était pas associée à une modification du risque de développer de l'asthme chez les femmes de corpulence normale. Ces résultats vont donc à l'encontre de l'hypothèse selon laquelle les hormones sexuelles féminines auraient un effet dans la survenue de l'asthme de la femme (au moins pour les femmes avec des valeurs « normales » de l'IMC). Les femmes en surpoids et obèses avaient un plus grand risque de développer de l'asthme (allergique ou non-allergique) par rapport aux hommes en surpoids ou obèses dans ECRHS ; et dans la cohorte E3N, seules les femmes ménopausées en surpoids/obèses étaient à plus grand risque de survenue de l'asthme comparées aux femmes non ménopausées de même âge. Nous avons également trouvé une association forte entre le risque de survenue de l'asthme non-allergique et l'obésité chez les femmes mais pas chez l'homme. Mis ensemble, ces résultats suggèrent que l'excès de risque de l'asthme chez la femme par rapport à l'homme passerait peut-être par l'obésité. Le fait que les femmes en surpoids/obèses ménopausées soient à plus grand risque que les femmes en surpoids/obèses mais non-ménopausées suggère qu'il y aurait des interactions complexes entre les hormones sexuelles, l'obésité et l'âge dans la survenue de l'asthme. D'une part la ménopause est associée à une modification de la composition corporelle. De plus, à la ménopause, lorsque les ovaires des femmes ont cessé de produire les hormones sexuelles féminines (œstrogènes et progestérones), le tissu adipeux plus abondant chez les femmes ménopausées obèses continuerait à produire encore des œstrogènes (par aromatisation) déséquilibrant ainsi le ratio progestérone/œstrogènes ou progestérone/androgènes. L'analyse des données ECRHS a également permis de montrer que même si les femmes étaient à plus grand risque de développer de l'asthme (surtout de l'asthme non-allergique), les phénotypes d'asthme allergique et non-allergique n'évoluent pas différemment chez les hommes et les femmes, suggérant également que les hormones sexuelles féminines n'auraient pas d'effet sur l'évolution de l'asthme. Nous avons observé dans ECRHS qu'il y avait un pic dans la différence de l'asthme allergique survenant autour de 30-40 ans (seule tranche d'âge où la survenue de l'asthme allergique était plus élevée chez les femmes), et dans E3N que les femmes ménopausées

chirurgicales avaient un plus grand risque de développer de l'asthme par rapport aux femmes non ménopausées et aux femmes ménopausées naturellement de même âge. Au regard de la courbe de l'évolution des niveaux d'androgènes (de la testostérone particulièrement) en fonction de l'âge chez les hommes et du fait que l'ovariectomie bilatérale est associée à des taux bas d'androgènes (sans différence des taux d'œstrogènes) par rapport à la ménopause naturelle, il semble raisonnable d'avancer l'hypothèse d'un effet protecteur des androgènes sur la survenue de l'asthme, qui pourrait également expliquer l'inversion du sexe ratio de l'asthme observée autour de la puberté. Les différences de genre dans les expositions aux irritants dans le cadre de nettoyage à domicile étaient flagrantes dans nos analyses. Dans ECRHS plus de 20% des femmes (contre seulement 6% d'hommes) étaient quotidiennement exposées à l'eau de Javel ou aux produits en sprays dans le cadre du nettoyage domestique. Ces pourcentages étaient autour de 30% chez les femmes (contre 6% chez les hommes) dans EGEA. L'analyse des données EGEA nous a permis de mettre en évidence des associations fortes entre l'utilisation fréquente de l'eau de Javel et l'asthme non-allergique, les symptômes respiratoires et l'HRB chez la femme. Cependant, les données de l'étude ECRHS ne nous permettent pas de conclure à un rôle prédominant de ce facteur dans l'excès de risque d'incidence de l'asthme chez les femmes, par rapport aux hommes. De plus, ce facteur pourrait être déterminant dans la persistance de l'asthme, mais des études longitudinales sont nécessaires pour tester cette hypothèse.

Au total, nos résultats n'ont pas permis de confirmer l'hypothèse d'un effet des hormones sexuelles féminines dans l'asthme. Les résultats de nos travaux, mis en regard des données de la littérature, nous amènent à formuler d'autres hypothèses. Ainsi, l'excès de risque de l'asthme (et surtout de l'asthme non-allergique) observé chez la femme pourrait refléter soit :

- Une diminution de l'incidence chez l'homme qui semblent être protégé de l'asthme dès que les taux d'androgènes atteignent un certain niveau à la puberté, ce qui pourrait expliquer l'inversion du ratio observée à la puberté.
- Une susceptibilité accrue des femmes face aux asthmogènes, comme le suggèrent les associations trouvées entre les expositions au tabagisme, aux produits de nettoyage ou aux gaz-vapeurs-fumées et l'asthme non-allergique chez la femme mais pas chez l'homme dans ECRHS. Cette susceptibilité pourrait être en partie subjective, mais les relations observées dans EGEA entre l'utilisation de l'eau de Javel et des marqueurs objectifs tels que l'HRB ne soutiennent pas cette hypothèse. Aussi cette susceptibilité accrue pourrait plus vraisemblablement être liée à des différences anatomiques pulmonaires ou à des différences dans la réponse immunitaire.

- Une exposition plus élevée des femmes à certains facteurs de l'environnement intérieur, notamment les expositions domestiques à des irritants.
- Un effet de l'obésité, ou plus précisément des hormones pro-inflammatoires issues du tissu adipeux, telle que la leptine, dont les niveaux sont plus élevés chez la femme par rapport à l'homme pour un même IMC.
- Des interactions complexes entre les hormones sexuelles et le métabolisme du tissu adipeux (produisant des adipocytokines pro-inflammatoires mais aussi des œstrogènes par aromatisation des androgènes), qui pourraient déséquilibrer les ratios entre les différentes hormones sexuelles.

D'un point de vue clinique, les données de l'étude ECRHS indiquent que chez la femme, l'obésité est un facteur de risque important de l'asthme non-allergique (avec un OR à 3), ce qui souligne la nécessité d'encourager une perte de poids chez les femmes obèses. Une vigilance accrue et des recommandations pour limiter la prise de poids au moment de la ménopause devraient également être considérées. Chez les femmes obèses, les cliniciens devraient être alertés de la possibilité de la survenue d'un asthme autour de l'âge à la ménopause et les femmes ovariectomisées devraient être considérées comme un groupe à risque de survenue de l'asthme. Nos résultats suggèrent également que l'utilisation de l'eau de Javel pour le ménage devrait être incluse dans la liste des facteurs pouvant déclencher de l'asthme, et que cette exposition courante devrait être systématiquement recherchée chez les femmes qui se présentent en consultation avec des symptômes asthmatiques, surtout quand le diagnostic suspecté est celui d'un asthme non-allergique. D'un point de vue de santé publique, certains facteurs associés à l'excès de risque de l'asthme de la femme comme l'obésité ou les expositions à des produits irritants peuvent être évités. Les facteurs intrinsèques de l'excès de risque comme l'âge, les facteurs génétiques, ou le genre féminin ne peuvent pas faire l'objet d'interventions de santé publique, mais la reconnaissance de ces facteurs comme identifiant des groupes à risque devrait être intégrée dans la démarche diagnostique.

Nos résultats n'ont pas permis de confirmer l'hypothèse selon laquelle l'excès de risque de l'asthme chez la femme serait dû à un effet indépendant des hormones sexuelles féminines, et suggèrent un rôle de l'obésité et des facteurs environnementaux dont l'exposition à des irritants ou autres asthmogènes. Pour l'exposition aux irritants, d'autres études sont nécessaires. Des analyses longitudinales vont notamment permettre de prendre en compte la temporalité entre l'exposition aux irritants et la survenue de l'asthme. Concernant les produits de nettoyage, un recueil plus spécifique sur la composition et les modalités d'utilisation des produits devrait permettre une meilleure évaluation des risques associés à l'utilisation de ces produits. Le rôle de l'exposition de la femme à d'autres substances de l'environnement domestique constitue également une question pour les

recherches à venir. En ce qui concerne l'obésité et les facteurs hormonaux, les prochaines études en population devraient se focaliser sur un rôle protecteur des androgènes, en regardant notamment si les changements (physiologiques, pathologiques ou liés à des traitements) des niveaux des hormones sexuelles masculines (testostérone, DHEA) sont associés à la survenue de l'asthme. Les associations entre les ratios des différentes hormones et le ratio hormones sexuelles/leptine en association avec l'asthme semblent également être intéressantes à étudier. En ce qui concerne la ménopause, l'effet de l'âge à la ménopause (notamment la ménopause précoce –potentiellement modifiable) sur la santé respiratoire devrait également être recherché.

IX. REFERENCES

1. Beasley, R., A. Semprini, and E.A. Mitchell, *Risk factors for asthma: is prevention possible?* Lancet, 2015. **386**(9998): p. 1075-1085.
2. *Terminology, Definitions, and Classification of Chronic Pulmonary Emphysema and Related Conditions: A Report of the Conclusions of a Ciba Guest Symposium.* Thorax, 1959. **14**(4): p. 286-299.
3. Annesi-Maesano, I., A. Gulsvik, and G. Viegi, *Respiratory epidemiology in Europe.* Vol. 5. 2000: European Respiratory society Journals. 454.
4. Scadding, J.G., *Diagnostic Terms in Broncho-pulmonary Disease.* Br Med J, 1963. **2**(5370): p. 1425-1430.
5. Bousquet, J., *Global initiative for asthma (GINA) and its objectives.* Clin Exp Allergy, 2000. **30 Suppl 1**: p. 2-5.
6. OMS (organisation mondiale de la santé), <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/fr/>. 2016.
7. Eder, W., W. Klimecki, L. Yu, E. von Mutius, J. Riedler, C. Braun-Fahrlander, D. Nowak, O. Holst, F.D. Martinez, and A. Team, *Association between exposure to farming, allergies and genetic variation in CARD4/NOD1.* Allergy, 2006. **61**(9): p. 1117-1124.
8. Masoli, M., D. Fabian, S. Holt, R. Beasley, and P. Global Initiative for Asthma, *The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report.* Allergy, 2004. **59**(5): p. 469-478.
9. Sears, M.R., *Trends in the prevalence of asthma.* Chest, 2014. **145**(2): p. 219-225.
10. Martinez, F.D. and P.G. Holt, *Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma.* Lancet, 1999. **354 Suppl 2**: p. S112-15.
11. Woolcock, A.J. and J.K. Peat, *Evidence for the increase in asthma worldwide.* Ciba Found Symp, 1997. **206**: p. 122-134; discussion 134-129, 157-129.
12. Afrite, C.A., L. Com-Ruelle, and N. Le Guen, *L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants,* in *Rapport Irdes N°138 2008.*
13. Bousquet, J., P.J. Bousquet, P. Godard, and J.P. Daures, *The public health implications of asthma.* Bull World Health Organ, 2005. **83**(7): p. 548-554.
14. Bousquet, J., I. Annesi-Maesano, F. Carat, D. Leger, M. Rugina, C. Pribil, A. El Hasnaoui, and I. Chanal, *Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group.* Clin Exp Allergy, 2005. **35**(6): p. 728-732.
15. GINA, *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017.* Available from: www.ginasthma.org. 2017.
16. Anandan, C., U. Nurmatov, O.C. van Schayck, and A. Sheikh, *Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies.* Allergy, 2010. **65**(2): p. 152-167.
17. Boulet, L.-P., *Physiopathologie respiratoire appliquée.* 2013.
18. Busse, W.W., *Mechanisms and advances in allergic diseases.* J Allergy Clin Immunol, 2000. **105**(6 Pt 2): p. S593-598.
19. Busse, W.W., S. Banks-Schlegel, and S.E. Wenzel, *Pathophysiology of severe asthma.* J Allergy Clin Immunol, 2000. **106**(6): p. 1033-1042.
20. Cockcroft, D.W., *Airway responses to inhaled allergens.* Can Respir J, 1998. **5 Suppl A**: p. 14A-17A.
21. Lemanske, R.F., Jr. and W.W. Busse, *Asthma: clinical expression and molecular mechanisms.* J Allergy Clin Immunol, 2010. **125**(2 Suppl 2): p. S95-102.
22. Truyen, E., L. Coteur, E. Dilissen, L. Overbergh, L.J. Dupont, J.L. Ceuppens, and D.M. Bullens, *Evaluation of airway inflammation by quantitative Th1/Th2 cytokine mRNA measurement in sputum of asthma patients.* Thorax, 2006. **61**(3): p. 202-208.
23. Van Hove, C.L., T. Maes, G.F. Joos, and K.G. Tournoy, *Chronic inflammation in asthma: a contest of persistence vs resolution.* Allergy, 2008. **63**(9): p. 1095-1109.

24. Bousquet, J., P.K. Jeffery, W.W. Busse, M. Johnson, and A.M. Vignola, *Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**(5): p. 1720-1745.
25. Vandenplas, O., M. Wiszniewska, M. Raulf, F. de Blay, R. Gerth van Wijk, G. Moscato, B. Nemery, G. Pala, S. Quirce, J. Sastre, V. Schlunssen, T. Sigsgaard, A. Siracusa, S.M. Tarlo, V. van Kampen, J.P. Zock, and J. Walusiak-Skorupa, *EAACI position paper: irritant-induced asthma*. Allergy, 2014. **69**(9): p. 1141-1153.
26. Tarlo, S.M. and C. Lemiere, *Occupational asthma*. N Engl J Med, 2014. **370**(7): p. 640-649.
27. Maestrelli, P., P. Boschetto, L.M. Fabbri, and C.E. Mapp, *Mechanisms of occupational asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **123**(3): p. 531-542; .
28. Bernard, A., *Critical review of Clara cell protein: sound science?* Biomarkers, 2008. **13**(3): p. 237-243; .
29. Lakind, J.S., S.T. Holgate, D.R. Ownby, A.H. Mansur, P.J. Helms, D. Pyatt, and S.M. Hays, *A critical review of the use of Clara cell secretory protein (CC16) as a biomarker of acute or chronic pulmonary effects*. Biomarkers, 2007. **12**(5): p. 445-467.
30. Broeckaert, F., A. Clippe, B. Knoop, C. Hermans, and A. Bernard, *Clara cell secretory protein (CC16): features as a peripheral lung biomarker*. Ann N Y Acad Sci, 2000. **923**: p. 68-77.
31. Leclair, M.-A., Y. Poulin, A. Bernard, and O. Lesura, *La protéine des cellules de Clara (CC-16) : un nouveau marqueur pour le SDRA ? Clara cell protein (CC-16): A new marker for ARDS?* Réanimation, 2007. **17**: p. 28-35.
32. Eder, W., M.J. Ege, and E. von Mutius, *The asthma epidemic*. N Engl J Med, 2006. **355**(21): p. 2226-2235.
33. Reddel, H., S. Ware, G. Marks, C. Salome, C. Jenkins, and A. Woolcock, *Differences between asthma exacerbations and poor asthma control*. Lancet, 1999. **353**(9150): p. 364-369.
34. Douwes, J., C. Brooks, C. van Dalen, and N. Pearce, *Importance of allergy in asthma: an epidemiologic perspective*. Curr Allergy Asthma Rep, 2011. **11**(5): p. 434-444.
35. Flecher, C., R. Peto, C. Tinker, and F. Speizer, *the natural history of chronic bronchitis and emphysema* Oxford, Oxford university press, 1976.
36. Orie NGM, S.H., De Vreis K, Tammeling K, Wikop J, *The host Factor in bronchitis. In orie NGM, Sluiter HJ Bronchitis, an international Symposium. Assen Netherlands: Royal Vangorcum. Bronchitis, an international Symposium. Assen Netherlands: Royal Vangorcum; 1961: 43-59.*
37. Cosio, B.G., J.B. Soriano, J.L. Lopez-Campos, M. Calle-Rubio, J.J. Soler-Cataluna, J.P. de-Torres, J.M. Marin, C. Martinez-Gonzalez, P. de Lucas, I. Mir, G. Peces-Barba, N. Feu-Collado, I. Solanes, I. Alfageme, C. Casanova, and C. Study, *Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort*. Chest, 2016. **149**(1): p. 45-52.
38. Weitzenblum, *l'hypothèse "Holladais" sur les origines commune de l'asthme et de la BPCO*. Rev Médal Respir, 2002: p. 19, 14S21-14S32.
39. Boudier, A., I. Curjuric, X. Basagana, H. Hazgui, J.M. Anto, J. Bousquet, P.O. Bridevaux, E. Dupuis-Lozeron, J. Garcia-Aymerich, J. Heinrich, C. Janson, N. Kunzli, B. Leynaert, R. de Marco, T. Rochat, C. Schindler, R. Varraso, I. Pin, N. Probst-Hensch, J. Sunyer, F. Kauffmann, and V. Siroux, *Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. A pooled analysis of three cohorts*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **188**(5): p. 550-560.
40. Jeong, A., M. Imboden, S. Hansen, E. Zemp, P.O. Bridevaux, G. Lovison, C. Schindler, and N. Probst-Hensch, *Heterogeneity of obesity-asthma association disentangled by latent class analysis, the SAPALDIA cohort*. Respir Med, 2017. **125**: p. 25-32.
41. Moore, W.C., D.A. Meyers, S.E. Wenzel, W.G. Teague, H. Li, X. Li, R. D'Agostino, Jr., M. Castro, D. Curran-Everett, A.M. Fitzpatrick, B. Gaston, N.N. Jarjour, R. Sorkness, W.J. Calhoun, K.F. Chung, S.A. Comhair, R.A. Dweik, E. Israel, S.P. Peters, W.W. Busse, S.C. Erzurum, E.R. Bleeker, L. National Heart, and P. Blood Institute's Severe Asthma Research, *Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. **181**(4): p. 315-323.

42. Siroux, V., X. Basagana, A. Boudier, I. Pin, J. Garcia-Aymerich, A. Vesin, R. Slama, D. Jarvis, J.M. Anto, F. Kauffmann, and J. Sunyer, *Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach*. Eur Respir J, 2011. **38**(2): p. 310-317.
43. Siroux, V., J.R. Gonzalez, E. Bouzigon, I. Curjuric, A. Boudier, M. Imboden, J.M. Anto, I. Gut, D. Jarvis, M. Lathrop, E.R. Omenaas, I. Pin, M. Wjst, F. Demenais, N. Probst-Hensch, M. Kogevinas, and F. Kauffmann, *Genetic heterogeneity of asthma phenotypes identified by a clustering approach*. Eur Respir J, 2014. **43**(2): p. 439-452.
44. Wu, W., E. Bleecker, W. Moore, W.W. Busse, M. Castro, K.F. Chung, W.J. Calhoun, S. Erzurum, B. Gaston, E. Israel, D. Curran-Everett, and S.E. Wenzel, *Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **133**(5): p. 1280-1288.
45. Anderson, G.P., *Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease*. Lancet, 2008. **372**(9643): p. 1107-1119.
46. Barros, R. and L. Delgado, *Visceral adipose tissue: A clue to the obesity-asthma endotype(s)?* Rev Port Pneumol (2006), 2016. **22**(5): p. 253-254.
47. Simpson, J.L., R. Scott, M.J. Boyle, and P.G. Gibson, *Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum*. Respirology, 2006. **11**(1): p. 54-61.
48. Lotvall, J., C.A. Akdis, L.B. Bacharier, L. Bjermer, T.B. Casale, A. Custovic, R.F. Lemanske, Jr., A.J. Wardlaw, S.E. Wenzel, and P.A. Greenberger, *Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome*. J Allergy Clin Immunol, 2011. **127**(2): p. 355-360.
49. Gauthier, M., A. Ray, and S.E. Wenzel, *Evolving Concepts of Asthma*. Am J Respir Crit Care Med, 2015. **192**(6): p. 660-668.
50. Schatz, M. and L. Rosenwasser, *The allergic asthma phenotype*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2014. **2**(6): p. 645-648; .
51. Villasenor, A., D. Rosace, D. Obeso, M. Perez-Gordo, T. Chivato, C. Barbas, D. Barber, and M.M. Escribese, *Allergic Asthma: An Overview of Metabolomic Strategies leading to the Identification of Biomarkers in the Field*. Clin Exp Allergy, 2017.
52. Wang, T.N., M.C. Lin, C.C. Wu, S.Y. Leung, M.S. Huang, H.Y. Chuang, C.H. Lee, D.C. Wu, P.S. Ho, A.M. Ko, P.Y. Chang, and Y.C. Ko, *Risks of exposure to occupational asthmogens in atopic and nonatopic asthma: a case-control study in Taiwan*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. **182**(11): p. 1369-1376.
53. Dharmage, S.C., C.L. Lodge, M.C. Matheson, B. Campbell, and A.J. Lowe, *Exposure to cats: update on risks for sensitization and allergic diseases*. Curr Allergy Asthma Rep, 2012. **12**(5): p. 413-423.
54. Leynaert, B., C. Neukirch, D. Jarvis, S. Chinn, P. Burney, and F. Neukirch, *Does living on a farm during childhood protect against asthma, allergic rhinitis, and atopy in adulthood?* Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**: p. 1829-1834.
55. Varraso, R., M.P. Oryszczyn, N. Mathieu, N. Le Moual, M.C. Boutron-Ruault, F. Clavel-Chapelon, I. Romieu, and F. Kauffmann, *Farming in childhood, diet in adulthood and asthma history*. Eur Respir J, 2012. **39**(1): p. 67-75.
56. Campbell, B., C. Raheison, C.J. Lodge, A.J. Lowe, T. Gislason, J. Heinrich, J. Sunyer, F. Gomez Real, D. Norback, M.C. Matheson, M. Wjst, J. Dratva, R. de Marco, D. Jarvis, V. Schlunssen, C. Janson, B. Leynaert, C. Svanes, and S.C. Dharmage, *The effects of growing up on a farm on adult lung function and allergic phenotypes: an international population-based study*. Thorax, 2017. **72**(3): p. 236-244.
57. Moncayo, A.L., M. Vaca, G. Oviedo, S. Erazo, I. Quinzo, R.L. Fiaccone, M.E. Chico, M.L. Barreto, and P.J. Cooper, *Risk factors for atopic and non-atopic asthma in a rural area of Ecuador*. Thorax, 2010. **65**(5): p. 409-416.
58. Court, C., D. Cook, D. Strachan, E. Simons, T. To, and S. Dell, *Comparative epidemiology of atopic and non-atopic wheeze and diagnosed asthma in a national sample of English adults*. Thorax, 2002. **57**(11): p. 951-957.

59. Pekkanen, J., J. Lampi, J. Genuneit, A.L. Hartikainen, and M.R. Jarvelin, *Analyzing atopic and non-atopic asthma*. Eur J Epidemiol, 2012. **27**(4): p. 281-286.
60. Hansen, S., N. Probst-Hensch, D. Keidel, J. Dratva, R. Bettschart, M. Pons, L. Burdet, P.O. Bridevaux, T. Schikowski, C. Schindler, T. Rochat, and E. Zemp, *Gender differences in adult-onset asthma: results from the Swiss SAPALDIA cohort study*. Eur Respir J, 2015. **46**(4): p. 1011-1020.
61. Leynaert, B., J. Sunyer, R. Garcia-Esteban, C. Svanes, D. Jarvis, I. Cerveri, J. Dratva, T. Gislason, J. Heinrich, C. Janson, N. Kuenzli, R. de Marco, E. Omenaas, C. Raherison, F. Gomez Real, M. Wjst, E. Zemp, M. Zureik, P.G. Burney, J.M. Anto, and F. Neukirch, *Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort*. Thorax, 2012. **67**(7): p. 625-631.
62. Pearce, N., J. Pekkanen, and R. Beasley, *How much asthma is really attributable to atopy?* Thorax, 1999. **54**(3): p. 268-272.
63. Arbes, S.J., Jr., P.J. Gergen, B. Vaughn, and D.C. Zeldin, *Asthma cases attributable to atopy: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **120**(5): p. 1139-1145.
64. Anto, J.M., J. Sunyer, X. Basagana, R. Garcia-Esteban, I. Cerveri, R. de Marco, J. Heinrich, C. Janson, D. Jarvis, M. Kogevinas, N. Kuenzli, B. Leynaert, C. Svanes, M. Wjst, T. Gislason, and P. Burney, *Risk factors of new-onset asthma in adults: a population-based international cohort study*. Allergy, 2010. **65**(8): p. 1021-1030.
65. *The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma*, in Eur Respir J. 2003. p. 470-477.
66. Enright, P.L., R.L. McClelland, A.B. Newman, D.J. Gottlieb, and M.D. Lebowitz, *Underdiagnosis and undertreatment of asthma in the elderly*. Cardiovascular Health Study Research Group. Chest, 1999. **116**(3): p. 603-613.
67. Stupka, E. and R. deShazo, *Asthma in seniors: Part 1. Evidence for underdiagnosis, undertreatment, and increasing morbidity and mortality*. Am J Med, 2009. **122**(1): p. 6-11.
68. Ali, Z. and C.S. Ulrik, *Obesity and asthma: a coincidence or a causal relationship? A systematic review*. Respir Med, 2013. **107**(9): p. 1287-1300.
69. Beuther, D.A. and E.R. Sutherland, *Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **175**(7): p. 661-666.
70. Beuther, D.A., S.T. Weiss, and E.R. Sutherland, *Obesity and asthma*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **174**(2): p. 112-119.
71. Machado, V.S., A.L. Valadares, L.H. Costa-Paiva, M.J. Osis, M.H. Sousa, and A.M. Pinto-Neto, *Aging, obesity, and multimorbidity in women 50 years or older: a population-based study*. Menopause, 2013. **20**(8): p. 818-824.
72. Qian, J. and X. Ren, *Obesity is a risk factor for asthma in women but not in men among elder people in China*. Eur J Intern Med, 2016. **34**: p. e27-e28.
73. Song, W.J., S.H. Kim, S. Lim, Y.J. Park, M.H. Kim, S.M. Lee, S.B. Lee, K.W. Kim, H.C. Jang, S.H. Cho, K.U. Min, and Y.S. Chang, *Association between obesity and asthma in the elderly population: potential roles of abdominal subcutaneous adiposity and sarcopenia*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2012. **109**(4): p. 243-248.
74. Scott, H.A., P.G. Gibson, M.L. Garg, J.W. Upham, and L.G. Wood, *Sex hormones and systemic inflammation are modulators of the obese-asthma phenotype*. Allergy, 2016. **71**(7): p. 1037-1047.
75. *Occupational injury and illness recording and reporting requirements. Occupational Safety and Health Administration (OSHA), U.S. Department of Labor. Final rule*. Fed Regist, 2001. **66**(13): p. 5916-6135.
76. Brooks, S.M., M.A. Weiss, and I.L. Bernstein, *Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures*. Chest, 1985. **88**(3): p. 376-384.

77. Tarlo, S.M., J. Balmes, R. Balkissoon, J. Beach, W. Beckett, D. Bernstein, P.D. Blanc, S.M. Brooks, C.T. Cowl, F. Daroowalla, P. Harber, C. Lemiere, G.M. Liss, K.A. Pacheco, C.A. Redlich, B. Rowe, and J. Heitzer, *Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement*. Chest, 2008. **134**(3 Suppl): p. 1S-41S.
78. Jonasson, S., B. Koch, and A. Bucht, *Inhalation of chlorine causes long-standing lung inflammation and airway hyperresponsiveness in a murine model of chemical-induced lung injury*. Toxicology, 2013. **303**: p. 34-42.
79. White, C.W. and J.G. Martin, *Chlorine gas inhalation: human clinical evidence of toxicity and experience in animal models*. Proc Am Thorac Soc, 2010. **7**(4): p. 257-263.
80. Malo, J.L., J. L'Archeveque, L. Castellanos, K. Lavoie, H. Ghezzi, and K. Maghni, *Long-term outcomes of acute irritant-induced asthma*. Am J Respir Crit Care Med, 2009. **179**(10): p. 923-928.
81. Takeda, N., K. Maghni, S. Daigle, J. L'Archeveque, L. Castellanos, W. Al-Ramli, J.L. Malo, and Q. Hamid, *Long-term pathologic consequences of acute irritant-induced asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **124**(5): p. 975-981 e971.
82. Balzano, G., S. Fuschillo, E. De Angelis, C. Gaudiosi, A. Mancini, and M. Caputi, *Persistent airway inflammation and high exacerbation rate in asthma that starts at menopause*. Monaldi Arch Chest Dis, 2007. **67**(3): p. 135-141.
83. Foschino Barbaro, M.P., V.R. Costa, O. Resta, R. Prato, A. Spanevello, G.P. Palladino, D. Martinelli, and G.E. Carpagnano, *Menopausal asthma: a new biological phenotype?* Allergy, 2010. **65**(10): p. 1306-1312.
84. Bousquet, J., M. Ndiaye, N. Ait-Khaled, I. Annesi-Maesano, and A.M. Vignola, *Management of chronic respiratory and allergic diseases in developing countries. Focus on sub-Saharan Africa*. Allergy, 2003. **58**(4): p. 265-283.
85. Keeley, D.J., P. Neill, and S. Gallivan, *Comparison of the prevalence of reversible airways obstruction in rural and urban Zimbabwean children*. Thorax, 1991. **46**(8): p. 549-553.
86. Williams, H.C., D.P. Strachan, and R.J. Hay, *Childhood eczema: disease of the advantaged?* Bmj, 1994. **308**(6937): p. 1132-1135.
87. von Mutius, E., *The environmental predictors of allergic disease*. J Allergy Clin Immunol, 2000. **105**(1 Pt 1): p. 9-19.
88. Lindgren, A., J. Björk, E. Stroh, and K. Jakobsson, *Adult asthma and traffic exposure at residential address, workplace address, and self-reported daily time outdoor in traffic: A two-stage case-control study*. BMC Public Health, 2010. **10**: p. 716.
89. Lemiere, C., J. Ameille, P. Boschetto, M. Labrecque, and J.A. Pralong, *Occupational asthma: new deleterious agents at the workplace*. Clin Chest Med, 2012. **33**(3): p. 519-530.
90. Zock, J.P., E. Plana, D. Jarvis, J.M. Anto, H. Kromhout, S.M. Kennedy, N. Kunzli, S. Villani, M. Olivieri, K. Toren, K. Radon, J. Sunyer, A. Dahlman-Hoglund, D. Norback, and M. Kogevinas, *The use of household cleaning sprays and adult asthma: an international longitudinal study*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **176**(8): p. 735-741.
91. Duellien, S., T. Eagan, G. Eide, A. Gulsvik, and P. Bakke, *Indoor exposures and respiratory symptoms in a Norwegian community sample*. Thorax, 2005. **60**(11): p. 937-942.
92. Strachan, D.P., *Hay fever, hygiene, and household size*. Bmj, 1989. **299**(6710): p. 1259-1260.
93. Simpson, A. and A. Custovic, *Pets and the development of allergic sensitization*. Curr Allergy Asthma Rep, 2005. **5**(3): p. 212-220.
94. Campbell, B.E., C.J. Lodge, A.J. Lowe, J.A. Burgess, M.C. Matheson, and S.C. Dharmage, *Exposure to 'farming' and objective markers of atopy: a systematic review and meta-analysis*. Clin Exp Allergy, 2015. **45**(4): p. 744-757.
95. Kramer, U., J. Heinrich, M. Wjst, and H.E. Wichmann, *Age of entry to day nursery and allergy in later childhood*. Lancet, 1999. **353**(9151): p. 450-454.
96. Becklake Margaret R , E.P., *Environmental factors*. Lancet, 1997. **350** (suppl II): p. 10-13.
97. Cookson, W.O. and M.F. Moffatt, *Asthma: an epidemic in the absence of infection?* Science, 1997. **275**(5296): p. 41-42.

98. Strachan, D.P., *Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis"*. Thorax, 2000. **55 Suppl 1**: p. S2-10.
99. Von Ehrenstein, O.S., E. Von Mutius, S. Illi, L. Baumann, O. Bohm, and R. von Kries, *Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers*. Clin Exp Allergy, 2000. **30**(2): p. 187-193.
100. Barros, R., P. Moreira, P. Padrao, V.H. Teixeira, P. Carvalho, L. Delgado, and A. Moreira, *Obesity increases the prevalence and the incidence of asthma and worsens asthma severity*. Clin Nutr, 2017. **36** (4)(4): p. 1068-1074.
101. Brumpton, B.M., L. Leivseth, P.R. Romundstad, A. Langhammer, Y. Chen, C.A. Camargo, Jr., and X.M. Mai, *The joint association of anxiety, depression and obesity with incident asthma in adults: the HUNT study*. Int J Epidemiol, 2013. **42**(5): p. 1455-1463.
102. Bruske, I., C. Flexeder, and J. Heinrich, *Body mass index and the incidence of asthma in children*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2014. **14**(2): p. 155-160.
103. Fenger, R.V., A. Gonzalez-Quintela, C. Vidal, L.L. Husemoen, T. Skaaby, B.H. Thuesen, M. Aadahl, F. Madsen, and A. Linneberg, *The longitudinal relationship of changes of adiposity to changes in pulmonary function and risk of asthma in a general adult population*. BMC Pulm Med, 2014. **14**: p. 208.
104. Beuther, D.A., *Recent insight into obesity and asthma*. Curr Opin Pulm Med, 2010. **16**(1): p. 64-70.
105. Al-Alwan, A., J.H. Bates, D.G. Chapman, D.A. Kaminsky, M.J. DeSarno, C.G. Irvin, and A.E. Dixon, *The nonallergic asthma of obesity. A matter of distal lung compliance*. Am J Respir Crit Care Med, 2014. **189**(12): p. 1494-1502.
106. Schaub, B. and E. von Mutius, *Obesity and asthma, what are the links?* Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2005. **5**(2): p. 185-193.
107. Appleton, S.L., R.J. Adams, D.H. Wilson, A.W. Taylor, R.E. Ruffin, and T. North West Adelaide Health Study, *Central obesity is associated with nonatopic but not atopic asthma in a representative population sample*. J Allergy Clin Immunol, 2006. **118**(6): p. 1284-1291.
108. Chen, Y., R. Dales, and Y. Jiang, *The association between obesity and asthma is stronger in nonallergic than allergic adults*. Chest, 2006. **130**(3): p. 890-895.
109. Chen, Y., R. Dales, M. Tang, and D. Krewski, *Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys*. Am J Epidemiol, 2002. **155**(3): p. 191-197.
110. Chen, Y., D. Rennie, Y. Cormier, and J. Dosman, *Sex specificity of asthma associated with objectively measured body mass index and waist circumference: the Humboldt study*. Chest, 2005. **128**(4): p. 3048-3054.
111. Leone, N., D. Courbon, C. Berr, P. Barberger-Gateau, C. Tzourio, A. Alperovitch, and M. Zureik, *Abdominal obesity and late-onset asthma: cross-sectional and longitudinal results: the 3C study*. Obesity (Silver Spring), 2012. **20**(3): p. 628-635.
112. Dhana, K., M.A. Berghout, A. Peeters, M.A. Ikram, H. Tiemeier, A. Hofman, W. Nusselder, M. Kavousi, and O.H. Franco, *Obesity in older adults and life expectancy with and without cardiovascular disease*. Int J Obes (Lond), 2016. **40**(10): p. 1535-1540.
113. Espallardo, O., R. Busutil, A. Torres, N. Zozaya, R. Villoro, and A. Hidalgo-Vega, *The Impact of Severe Obesity on Healthcare Resource Utilisation in Spain*. Obes Surg, 2017.
114. Mirzaei, B., H. Abdi, S. Serahati, M. Barzin, M. Niroomand, F. Azizi, and F. Hosseinpanah, *Cardiovascular risk in different obesity phenotypes over a decade follow-up: Tehran Lipid and Glucose Study*. Atherosclerosis, 2017. **258**: p. 65-71.
115. Stenholm, S., J. Head, V. Aalto, M. Kivimaki, I. Kawachi, M. Zins, M. Goldberg, L.G. Platts, P. Zaninotto, L.L. Magnusson Hanson, H. Westerlund, and J. Vahtera, *Body mass index as a predictor of healthy and disease-free life expectancy between ages 50 and 75: a multicohort study*. Int J Obes (Lond), 2017. **41**(5): p. 769-775.

116. Zhang, P., R. Wang, C. Gao, Y. Song, X. Lv, L. Jiang, Y. Yu, Y. Wang, and B. Li, *Types of Obesity and Its Association with the Clustering of Cardiovascular Disease Risk Factors in Jilin Province of China*. Int J Environ Res Public Health, 2016. **13**(7).
117. Alvarez Zallo, N., I. Aguinaga-Ontoso, I. Alvarez-Alvarez, F. Guillen-Grima, and C. Azcona San Julian, *The influence of gender and atopy in the relationship between obesity and asthma in childhood*. Allergol Immunopathol (Madr), 2017. **45**(3): p. 227-233.
118. Bel, E.H., *Obesity and asthma control: do gender, age, and ethnicity really matter?* Am J Respir Crit Care Med, 2013. **187**(7): p. 667-668.
119. Wang, D., Z. Qian, J. Wang, M. Yang, Y.L. Lee, F. Liu, M.M. Liu, Y. Zhao, Y.Q. Liu, M.M. Huang, Y. Liu, J. Sun, Y.Z. Liu, C.C. Wu, and G.H. Dong, *Gender-specific differences in associations of overweight and obesity with asthma and asthma-related symptoms in 30 056 children: result from 25 districts of Northeastern China*. J Asthma, 2014. **51**(5): p. 508-514.
120. Umetsu, D.T., *Mechanisms by which obesity impacts upon asthma*. Thorax, 2017. **72**(2): p. 174-177.
121. Shore, S.A., I.N. Schwartzman, M.S. Mellema, L. Flynt, A. Imrich, and R.A. Johnston, *Effect of leptin on allergic airway responses in mice*. J Allergy Clin Immunol, 2005. **115**(1): p. 103-109.
122. Tsuchiya, T., H. Shimizu, T. Horie, and M. Mori, *Expression of leptin receptor in lung: leptin as a growth factor*. Eur J Pharmacol, 1999. **365**(2-3): p. 273-279.
123. Sutherland, T.J., M.R. Sears, C.R. McLachlan, R. Poulton, and R.J. Hancox, *Leptin, adiponectin, and asthma: findings from a population-based cohort study*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2009. **103**(2): p. 101-107.
124. Sood, A., E.S. Ford, and C.A. Camargo, Jr., *Association between leptin and asthma in adults*. Thorax, 2006. **61**(4): p. 300-305.
125. Leynaert, B., D. SOUSSAN, N. Leone, D. Jarvis, and E. al., *Association between serum leptin and asthma in women*, in *European Respiratory Society Annual Congress*. 2009, ERS: Vienne.
126. Shimizu, H., Y. Shimomura, Y. Nakanishi, T. Futawatari, K. Ohtani, N. Sato, and M. Mori, *Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects*. J Endocrinol, 1997. **154**(2): p. 285-292.
127. Grosman, H., B. Fabre, M. Lopez, C. Scorticati, M. Lopez Silva, V. Mesch, O. Mazza, and G. Berg, *Complex relationship between sex hormones, insulin resistance and leptin in men with and without prostatic disease*. Aging Male, 2016. **19**(1): p. 40-45.
128. Barrera, F., P. Hillyer, G. Ascanio, and J. Bechtel, *The distribution of ventilation, diffusion, and blood flow in obese patients with normal and abnormal blood gases*. Am Rev Respir Dis, 1973. **108**(4): p. 819-830.
129. Naimark, A. and R.M. Cherniack, *Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity*. J Appl Physiol, 1960. **15**: p. 377-382.
130. Shetty, S. and S. Parthasarathy, *Obesity Hypoventilation Syndrome*. Curr Pulmonol Rep, 2015. **4**(1): p. 42-55.
131. Biring, M.S., M.I. Lewis, J.T. Liu, and Z. Mohsenifar, *Pulmonary physiologic changes of morbid obesity*. Am J Med Sci, 1999. **318**(5): p. 293-297.
132. Mehari, A., S. Afreen, J. Ngwa, R. Setse, A.N. Thomas, V. Poddar, W. Davis, O.D. Polk, S. Hassan, and A.V. Thomas, *Obesity and Pulmonary Function in African Americans*. PLoS One, 2015. **10**(10): p. e0140610.
133. United Nations; Report of the Second World Assembly on Ageing. Madrid, S.U.N. 2002.
134. Delmas, M.C., C. Fuhrman, and S. pour le groupe epidemiologie et recherche clinique de la, *[Asthma in France: a review of descriptive epidemiological data]*. Rev Mal Respir, 2010. **27**(2): p. 151-159.
135. Baars, J., *Human aging, finite lives and the idealization of clocks*. Biogerontology, 2017. **18**(2): p. 285-292.
136. Fehervari, Z., *Inflammasomes in human aging*. Nat Immunol, 2017. **18**(3): p. 254.

137. Hancock, S.E., M.G. Friedrich, T.W. Mitchell, R.J. Truscott, and P.L. Else, *The phospholipid composition of the human entorhinal cortex remains relatively stable over 80 years of adult aging*. *Geroscience*, 2017. **39**(1): p. 73-82.
138. Lansing, A.I., H.T. Blumenthal, and S.H. Gray, *Aging and calcification of the human coronary artery*. *J Gerontol*, 1948. **3**(2): p. 87-97.
139. Lima, J.A., *The Aging Human Heart*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017. **10**(1).
140. Ma, C.K. and E.V. Cowdry, *Aging of elastic tissue in human skin*. *J Gerontol*, 1950. **5**(3): p. 203-210.
141. Marks, P.A., A.B. Johnson, E. Hirschberg, and J. Banks, *Studies on the mechanism of aging of human red blood cells*. *Ann N Y Acad Sci*, 1958. **75**(1): p. 95-105.
142. Pangrazzi, L., A. Meryk, E. Naismith, R. Koziel, J. Lair, M. Krismer, K. Trieb, and B. Grubeck-Loebenstein, *"Inflamm-aging" influences immune cell survival factors in human bone marrow*. *Eur J Immunol*, 2017. **47**(3): p. 481-492.
143. Wang, C., C. Liu, H. Gao, and H. Liu, *Order of aging of major human organs or systems and evaluation of health status based on aging*. *Biomarkers*, 2017. **22**(2): p. 145-148.
144. Zalewski, C.K., *Aging of the Human Vestibular System*. *Semin Hear*, 2015. **36**(3): p. 175-196.
145. Bonomo, L., A.R. Larici, F. Maggi, F. Schiavon, and R. Berletti, *Aging and the respiratory system*. *Radiol Clin North Am*, 2008. **46**(4): p. 685-702, .
146. Dhar, S., S.R. Shastri, and R.A. Lenora, *Aging and the respiratory system*. *Med Clin North Am*, 1976. **60**(6): p. 1121-1139.
147. Ketata, W., W.K. Rekik, H. Ayadi, and S. Kammoun, *[Aging of the respiratory system: anatomical changes and physiological consequences]*. *Rev Pneumol Clin*, 2012. **68**(5): p. 282-289.
148. Lalley, P.M., *The aging respiratory system--pulmonary structure, function and neural control*. *Respir Physiol Neurobiol*, 2013. **187**(3): p. 199-210.
149. Levitzky, M.G., *Effects of aging on the respiratory system*. *Physiologist*, 1984. **27**(2): p. 102-107.
150. Sharma, G. and J. Goodwin, *Effect of aging on respiratory system physiology and immunology*. *Clin Interv Aging*, 2006. **1**(3): p. 253-260.
151. Hajishengallis, G., *Aging and its Impact on Innate Immunity and Inflammation: Implications for Periodontitis*. *J Oral Biosci*, 2014. **56**(1): p. 30-37.
152. Katz, A.E., *Immunity and aging*. *Otolaryngol Clin North Am*, 1982. **15**(2): p. 287-292.
153. Menon, M., R.N. Jaroslow, and R. Koesterer, *The decline of cell-mediated immunity in aging mice*. *J Gerontol*, 1974. **29**(5): p. 499-505.
154. Pereira, B.I. and A.N. Akbar, *Convergence of Innate and Adaptive Immunity during Human Aging*. *Front Immunol*, 2016. **7**: p. 445.
155. Shirane, R., H. Tang, K. Hayashi, Y. Okuno, H. Iso, H. Asada, K. Yamanishi, and Y. Mori, *Relationship between cell-mediated immunity to Varicella-Zoster virus and aging in subjects from the community-based Shozu Herpes Zoster study*. *J Med Virol*, 2017. **89**(2): p. 313-317.
156. Viswanathan, R.K. and S.K. Mathur, *Role of allergen sensitization in older adults*. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2011. **11**(5): p. 427-433.
157. Vignola, A.M., N. Scichilone, J. Bousquet, G. Bonsignore, and V. Bellia, *Aging and asthma: pathophysiological mechanisms*. *Allergy*, 2003. **58**(3): p. 165-175.
158. Balestreri, R., G. Chiodini, and G. Cappelli, *[Changes in body composition in relation to aging and to physical activity]*. *Arch Maragliano Patol Clin*, 1970. **26**(5): p. 303-321.
159. Defeudis, G., *The Importance of Evaluating Body Composition With Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in Men: The Structure of the Aging Men's Bones (STRAMBO) Study*. *J Clin Densitom*, 2017: p. pii: S1094-6950(1016)30255-30254.
160. Pandey, A., H. Khan, A.B. Newman, E.G. Lakatta, D.E. Forman, J. Butler, and J.D. Berry, *Arterial Stiffness and Risk of Overall Heart Failure, Heart Failure With Preserved Ejection Fraction, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The Health ABC Study (Health, Aging, and Body Composition)*. *Hypertension*, 2017. **69**(2): p. 267-274.

161. Santanasto, A.J., B.H. Goodpaster, S.B. Kritchevsky, I. Miljkovic, S. Satterfield, A.V. Schwartz, S.R. Cummings, R.M. Boudreau, T.B. Harris, and A.B. Newman, *Body Composition Remodeling and Mortality: The Health Aging and Body Composition Study*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2016. **72**(4): p. 513-519.
162. Steen, B., *Body composition and aging*. Nutr Rev, 1988. **46**(2): p. 45-51.
163. Ozbey, N., E. Sencer, S. Molvalilar, and Y. Orhan, *Body fat distribution and cardiovascular disease risk factors in pre- and postmenopausal obese women with similar BMI*. Endocr J, 2002. **49**(4): p. 503-509.
164. Tuomisto, L.E., P. Ilmarinen, and H. Kankaanranta, *Prognosis of new-onset asthma diagnosed at adult age*. Respir Med, 2015. **109**(8): p. 944-954.
165. Westerhof, G.A., H. Coumou, S.B. de Nijs, E. Weersink, and E.H. Bel, *Clinical predictors of remission and persistence of adult-onset asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2017.
166. Akiki, Z., M. Rava, O. Diaz Gil, I. Pin, N. le Moual, V. Siroux, S. Guerra, S. Chamat, R. Matran, M. Fito, P. Salameh, and R. Nadif, *Serum cytokine profiles as predictors of asthma control in adults from the EGEA study*. Respir Med, 2017. **125**: p. 57-64.
167. Chipps, B.E., R.S. Zeiger, L. Borish, S.E. Wenzel, A. Yegin, M.L. Hayden, D.P. Miller, E.R. Bleecker, F.E. Simons, S.J. Szefler, S.T. Weiss, T. Haselkorn, and T.S. Group, *Key findings and clinical implications from The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study*. J Allergy Clin Immunol, 2012. **130**(2): p. 332-342.
168. Hanania, N.A., M.J. King, S.S. Braman, C. Saltoun, R.A. Wise, P. Enright, A.A. Falsey, S.K. Mathur, J.W. Ramsdell, L. Rogers, D.A. Stempel, J.J. Lima, J.E. Fish, S.R. Wilson, C. Boyd, K.V. Patel, C.G. Irvin, B.P. Yawn, E.A. Halm, S.I. Wasserman, M.F. Sands, W.B. Ershler, and D.K. Ledford, *Asthma in the Elderly: Current Understanding and Future Research Needs: A Report of a National Institute on Aging (NIA) Workshop*. J Allergy Clin Immunol. **128**(3 Suppl): p. S4-S24.
169. Panhuysen, C.I., J.M. Vonk, G.H. Koeter, J.P. Schouten, R. van Altena, E.R. Bleecker, and D.S. Postma, *Adult patients may outgrow their asthma: a 25-year follow-up study*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **155**(4): p. 1267-1272.
170. Cazzoletti, L., A.G. Corsico, F. Albicini, E.M. Di Vincenzo, E. Gini, A. Grosso, V. Ronzoni, M. Bugiani, P. Pirina, and I. Cerveri, *The course of asthma in young adults: a population-based nine-year follow-up on asthma remission and control*. PLoS One, 2014. **9**(1): p. e86956.
171. Cazzoletti, L., A. Marcon, C. Janson, A. Corsico, D. Jarvis, I. Pin, S. Accordini, E. Almar, M. Bugiani, A. Carolei, I. Cerveri, E. Duran-Tauleria, D. Gislason, A. Gulsvik, R. Jogi, A. Marinoni, J. Martinez-Moratalla, P. Vermeire, and R. de Marco, *Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **120**(6): p. 1360-1367.
172. De Marco, R., F. Locatelli, I. Cerveri, M. Bugiani, A. Marinoni, G. Giammanco, and g. Italian Study on Asthma in Young Adults study, *Incidence and remission of asthma: a retrospective study on the natural history of asthma in Italy*. J Allergy Clin Immunol, 2002. **110**(2): p. 228-235.
173. de Marco, R., F. Locatelli, J. Sunyer, and P. Burney, *Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(1): p. 68-74.
174. de Marco, R., A. Marcon, D. Jarvis, S. Accordini, E. Almar, M. Bugiani, A. Carolei, L. Cazzoletti, A. Corsico, D. Gislason, A. Gulsvik, R. Jogi, A. Marinoni, J. Martinez-Moratalla, I. Pin, and C. Janson, *Prognostic factors of asthma severity: a 9-year international prospective cohort study*. J Allergy Clin Immunol, 2006. **117**(6): p. 1249-1256.
175. de Marco, R., A. Marcon, D. Jarvis, S. Accordini, M. Bugiani, L. Cazzoletti, I. Cerveri, A. Corsico, D. Gislason, A. Gulsvik, R. Jogi, J. Martinez-Moratalla, I. Pin, C. Janson, and E.T. Group, *Inhaled steroids are associated with reduced lung function decline in subjects with asthma with elevated total IgE*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **119**(3): p. 611-617.

176. Ekerljung, L., E. Ronmark, K. Larsson, B.M. Sundblad, A. Bjerg, S. Ahlstedt, S.E. Dahlen, and B. Lundback, *No further increase of incidence of asthma: incidence, remission and relapse of adult asthma in Sweden*. *Respir Med*, 2008. **102**(12): p. 1730-1736.
177. Holm, M., E. Omenaas, T. Gislason, C. Svanes, R. Jogi, E. Norrman, C. Janson, K. Toren, and R.S. Group, *Remission of asthma: a prospective longitudinal study from northern Europe (RHINE study)*. *Eur Respir J*, 2007. **30**(1): p. 62-65.
178. Plaschke, P.P., C. Janson, E. Norrman, E. Bjornsson, S. Ellbjär, and B. Jarvholm, *Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. **162**(3 Pt 1): p. 920-924.
179. Ronmark, E., E. Jonsson, and B. Lundback, *Remission of asthma in the middle aged and elderly: report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden study*. *Thorax*, 1999. **54**(7): p. 611-613.
180. Adams, R.J., D.H. Wilson, S. Appleton, A. Taylor, E. Dal Grande, C.R. Chittleborough, and R.E. Ruffin, *Underdiagnosed asthma in South Australia*. *Thorax*, 2003. **58**(10): p. 846-850.
181. Januzzi, J.L., Jr., C.A. Camargo, S. Anwaruddin, A.L. Baggish, A.A. Chen, D.G. Krauser, R. Tung, R. Cameron, J.T. Nagurny, C.U. Chae, D.M. Lloyd-Jones, D.F. Brown, S. Foran-Melanson, P.M. Sluss, E. Lee-Lewandrowski, and K.B. Lewandrowski, *The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study*. *Am J Cardiol*, 2005. **95**(8): p. 948-954.
182. Parshall, M.B., R.M. Schwartzstein, L. Adams, R.B. Banzett, H.L. Manning, J. Bourbeau, P.M. Calverley, A.G. Gift, A. Harver, S.C. Lareau, D.A. Mahler, P.M. Meek, D.E. O'Donnell, and D. American Thoracic Society Committee on, *An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. **185**(4): p. 435-452.
183. Becklake, M.R. and F. Kauffmann, *Gender differences in airway behaviour over the human life span*. *Thorax*, 1999. **54**(12): p. 1119-1138.
184. Kauffmann F, B.M., *Maladies obstructives pulmonaires: un paradigme de la complexité des différences de santé entre hommes et femmes* *Medecine et Sciences*, 1996: 209–33., 1996.
185. Clayton, J.A. and C. Tannenbaum, *Reporting Sex, Gender, or Both in Clinical Research?* *JAMA*, 2016. **316**(18): p. 1863-1864.
186. Jarvis, D., S. Chinn, J. Sterne, C. Luczynska, and P. Burney, *The association of respiratory symptoms and lung function with the use of gas for cooking*. *European Community Respiratory Health Survey*. *Eur Respir J*, 1998. **11**(3): p. 651-658.
187. Le Moual, N., R. Varraso, V. Siroux, O. Dumas, R. Nadif, I. Pin, J.P. Zock, and F. Kauffmann, *Domestic use of cleaning sprays and asthma activity in females*. *Eur Respir J*, 2012. **40**(6): p. 1381-1389.
188. Almqvist, C., M. Worm, and B. Leynaert, *Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review*. *Allergy*, 2008. **63**(1): p. 47-57.
189. Debley, J.S., G.J. Redding, and C.W. Critchlow, *Impact of adolescence and gender on asthma hospitalization: a population-based birth cohort study*. *Pediatr Pulmonol*, 2004. **38**(6): p. 443-450.
190. Johnson, L.H., A.F. Beck, R.S. Kahn, B. Huang, P.H. Ryan, K.K. Olano, and K.A. Auger, *Characteristics of Pediatric Emergency Revisits After an Asthma-Related Hospitalization*. *Ann Emerg Med*, 2017: p. pii: S0196-0644(0117)30030-30036.
191. Arathimos, R., R. Granell, J. Henderson, C.L. Relton, and K. Tilling, *Sex discordance in asthma and wheeze prevalence in two longitudinal cohorts*. *PLoS One*, 2017. **12**(4): p. e0176293.
192. Chen, Y., P. Stewart, H. Johansen, L. McRae, and G. Taylor, *Sex difference in hospitalization due to asthma in relation to age*. *J Clin Epidemiol*, 2003. **56**(2): p. 180-187.
193. Vink, N.M., D.S. Postma, J.P. Schouten, J.G. Rosmalen, and H.M. Boezen, *Gender differences in asthma development and remission during transition through puberty: the TRacking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS) study*. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. **126**(3): p. 498-504.

194. Sood, A., C. Qualls, M. Schuyler, A. Arynchyn, J.H. Alvarado, L.J. Smith, and D.R. Jacobs, Jr., *Adult-onset asthma becomes the dominant phenotype among women by age 40 years. the longitudinal CARDIA study.* Ann Am Thorac Soc, 2013. **10**(3): p. 188-197.
195. Eagan, T.M., P.S. Bakke, G.E. Eide, and A. Gulsvik, *Incidence of asthma and respiratory symptoms by sex, age and smoking in a community study.* Eur Respir J, 2002. **19**(4): p. 599-605.
196. Lin, R.Y. and G.B. Lee, *The gender disparity in adult asthma hospitalizations dynamically relates to age.* J Asthma, 2008. **45**(10): p. 931-935.
197. Schatz, M. and C.A. Camargo, Jr., *The relationship of sex to asthma prevalence, health care utilization, and medications in a large managed care organization.* Ann Allergy Asthma Immunol, 2003. **91**(6): p. 553-558.
198. Bauer, B.A., C.E. Reed, J.W. Yunginger, P.C. Wollan, and M.D. Silverstein, *Incidence and outcomes of asthma in the elderly. A population-based study in Rochester, Minnesota.* Chest, 1997. **111**(2): p. 303-310.
199. Toren, K., L. Ekerljung, J.L. Kim, J. Hillstrom, G. Wennergren, E. Ronmark, J. Lotvall, and B. Lundback, *Adult-onset asthma in west Sweden--incidence, sex differences and impact of occupational exposures.* Respir Med, 2011. **105**(11): p. 1622-1628.
200. Gonzalez-Barcala, F.J., J. Aboal, L. Valdes, J.M. Carreira, J.M. Alvarez-Dobano, A. Puga, M.T. Garcia-Sanz, and B. Takkouche, *Trends in adult asthma hospitalization: gender-age effect.* Multidiscip Respir Med, 2011. **6**(2): p. 82-86.
201. Chhabra, S.K. and P. Chhabra, *Gender differences in perception of dyspnea, assessment of control, and quality of life in asthma.* J Asthma, 2011. **48**(6): p. 609-615.
202. Dursun, A.B., O.K. Kurt, H. Bayiz, E. Ozkan, A. Cakaloglu, and D. Karasoy, *Does gender affect asthma control in adult asthmatics?* Chron Respir Dis, 2014. **11**(2): p. 83-87.
203. Pignataro, F.S., M. Bonini, A. Forgione, S. Melandri, and O.S. Usmani, *Asthma and gender: The female lung.* Pharmacol Res, 2017. **119**: p. 384-390.
204. Greenblatt, R., O. Mansour, E. Zhao, M. Ross, and B.E. Himes, *Gender-specific determinants of asthma among U.S. adults.* Asthma Res Pract, 2017. **3**: p. 2.
205. Wheaton, A.G., R.A. Pleasants, J.B. Croft, J.A. Ohar, K. Heidari, D.M. Mannino, Y. Liu, and C. Strange, *Gender and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome.* J Asthma, 2016. **53**(7): p. 720-731.
206. Chittleborough, C.R., A.W. Taylor, E. Dal Grande, T.K. Gill, J.F. Grant, R.J. Adams, D.H. Wilson, and R.E. Ruffin, *Gender differences in asthma prevalence: variations with socioeconomic disadvantage.* Respirology, 2010. **15**(1): p. 107-114.
207. Gershon, A., J. Guan, J.C. Victor, C. Wang, and T. To, *The course of asthma activity: a population study.* J Allergy Clin Immunol, 2012. **129**(3): p. 679-686.
208. Andersson, M., L. Hedman, A. Bjerg, B. Forsberg, B. Lundback, and E. Ronmark, *Remission and persistence of asthma followed from 7 to 19 years of age.* Pediatrics, 2013. **132**(2): p. e435-442.
209. Fu, L., R.J. Freishtat, H. Gordish-Dressman, S.J. Teach, L. Resca, E.P. Hoffman, and Z. Wang, *Natural progression of childhood asthma symptoms and strong influence of sex and puberty.* Ann Am Thorac Soc, 2014. **11**(6): p. 939-944.
210. Shahlaee, A.H. and W.K. Dolen, *Remission and persistence of asthma followed from 7 to 19 years of age.* Pediatrics, 2014. **134** Suppl 3: p. S167.
211. Tantisira, K.G., R. Colvin, J. Tonascia, R.C. Strunk, S.T. Weiss, A.L. Fuhlbrigge, and G. Childhood Asthma Management Program Research, *Airway responsiveness in mild to moderate childhood asthma: sex influences on the natural history.* Am J Respir Crit Care Med, 2008. **178**(4): p. 325-331.
212. Zein, J.G. and S.C. Erzurum, *Asthma is Different in Women.* Curr Allergy Asthma Rep, 2015. **15**(6): p. 28.
213. Raherison, C., C. Janson, D. Jarvis, P. Burney, L. Cazzoletti, R. de Marco, F. Neukirch, and B. Leynaert, *Evolution of asthma severity in a cohort of young adults: is there any gender difference?* PLoS One, 2009. **4**(9): p. e7146.

214. de Marco, R., V. Cappa, S. Accordini, M. Rava, L. Antonicelli, O. Bortolami, M. Braggion, M. Bugiani, L. Casali, L. Cazzoletti, I. Cerveri, A.G. Fois, P. Girardi, F. Locatelli, A. Marcon, A. Marinoni, M.G. Panico, P. Pirina, S. Villani, M.E. Zanolin, and G. Verlato, *Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010*. *Eur Respir J*, 2012. **39**(4): p. 883-892.
215. Ronmark, E., A. Lindberg, L. Watson, and B. Lundback, *Outcome and severity of adult onset asthma--report from the obstructive lung disease in northern Sweden studies (OLIN)*. *Respir Med*, 2007. **101**(11): p. 2370-2377.
216. Laprise, C. and E. Bouzigon, *To define the biological nature of asthma*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2011. **11**(5): p. 391-392.
217. Myers, R.A., N.M. Scott, W.J. Gauderman, W. Qiu, R.A. Mathias, I. Romieu, A.M. Levin, M. Pino-Yanes, P.E. Graves, A.B. Villarreal, T.H. Beaty, V.J. Carey, D.C. Croteau-Chonka, B. del Rio Navarro, C. Edlund, L. Hernandez-Cadena, E. Navarro-Olivos, B. Padhukasahasram, M.T. Salam, D.G. Torgerson, D.J. Van den Berg, H. Vora, E.R. Bleecker, D.A. Meyers, L.K. Williams, F.D. Martinez, E.G. Burchard, K.C. Barnes, F.D. Gilliland, S.T. Weiss, S.J. London, B.A. Raby, C. Ober, D.L. Nicolae, and Graad, *Genome-wide interaction studies reveal sex-specific asthma risk alleles*. *Hum Mol Genet*, 2014. **23**(19): p. 5251-5259.
218. Polonikov, A.V., V.P. Ivanov, A.D. Bogomazov, M.B. Freidin, T. Illig, and M.A. Solodilova, *Antioxidant defense enzyme genes and asthma susceptibility: gender-specific effects and heterogeneity in gene-gene interactions between pathogenetic variants of the disease*. *Biomed Res Int*, 2014. **2014**: p. 708903.
219. Townsend, E.A., V.M. Miller, and Y.S. Prakash, *Sex differences and sex steroids in lung health and disease*. *Endocr Rev*, 2012. **33**(1): p. 1-47.
220. Schrader, P.C., P.H. Quanjer, and I.C. Olievier, *Respiratory muscle force and ventilatory function in adolescents*. *Eur Respir J*, 1988. **1**(4): p. 368-375.
221. Smith, J.R., S.R. Emerson, S.P. Kurti, K. Gandhi, and C.A. Harms, *Lung volume and expiratory flow rates from pre- to post-puberty*. *Eur J Appl Physiol*, 2015. **115**(8): p. 1645-1652.
222. Gibellino, F., D.P. Osmanliev, A. Watson, and N.B. Pride, *Increase in tracheal size with age. Implications for maximal expiratory flow*. *Am Rev Respir Dis*, 1985. **132**(4): p. 784-787.
223. Chen, W., M. Mempel, W. Schober, H. Behrendt, and J. Ring, *Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions*. *Allergy*, 2008. **63**(11): p. 1418-1427.
224. Chauveau, A., M.L. Dalphin, F. Mauny, V. Kaulek, E. Schmausser-Hechfellner, H. Renz, J. Riedler, J. Pekkanen, A.M. Karvonen, R. Lauener, C. Roduit, D.A. Vuitton, E. von Mutius, J.C. Dalphin, and P.s. group, *Skin prick tests and specific IgE in 10 year old children: agreement and association with allergic diseases*. *Allergy*, 2017.
225. Gough, H., L. Grabenhenrich, A. Reich, N. Eckers, O. Nitsche, D. Schramm, J. Beschorner, U. Hoffmann, A. Schuster, C.P. Bauer, J. Forster, F. Zepp, Y.A. Lee, R.L. Bergmann, K.E. Bergmann, U. Wahn, S. Lau, T. Keil, and M.A.S.s. group, *Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS*. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015. **26**(5): p. 431-437.
226. Matulonga, B., M. Rava, V. Siroux, A. Bernard, O. Dumas, I. Pin, J.P. Zock, R. Nadif, B. Leynaert, and N. Le Moual, *Women using bleach for home cleaning are at increased risk of non-allergic asthma*. *Respir Med*, 2016. **117**: p. 264-271.
227. Sears, M.R., B. Burrows, E.M. Flannery, G.P. Herbison, and M.D. Holdaway, *Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma*. *Clin Exp Allergy*, 1993. **23**(11): p. 941-948.
228. Sears, M.R., B. Burrows, G.P. Herbison, M.D. Holdaway, and E.M. Flannery, *Atopy in childhood. II. Relationship to airway responsiveness, hay fever and asthma*. *Clin Exp Allergy*, 1993. **23**(11): p. 949-956.
229. Von Linstow, M.L., C. Porsbjerg, C.S. Ulrik, S. Nepper-Christensen, and V. Backer, *Prevalence and predictors of atopy among young Danish adults*. *Clin Exp Allergy*, 2002. **32**(4): p. 520-525.

230. Amaral, A.F., R.B. Newson, M.J. Abramson, J.M. Anto, R. Bono, A.G. Corsico, R. de Marco, P. Demoly, B. Forsberg, T. Gislason, J. Heinrich, I. Huerta, C. Janson, R. Jogi, J.L. Kim, J. Maldonado, J. Martinez-Moratalla Rovira, C. Neukirch, D. Nowak, I. Pin, N. Probst-Hensch, C. Raheison-Semjen, C. Svanes, I. Urrutia Landa, R. van Ree, S.A. Versteeg, J. Weyler, J.P. Zock, P.G. Burney, and D.L. Jarvis, *Changes in IgE sensitization and total IgE levels over 20 years of follow-up*. *J Allergy Clin Immunol*, 2016. **137**(6): p. 1788-1795 e1789.
231. Newson, R.B., R. van Ree, B. Forsberg, C. Janson, J. Lotvall, S.E. Dahlen, E.M. Toskala, J. Baelum, G.M. Brozek, L. Kasper, M.L. Kowalski, P.H. Howarth, W.J. Fokkens, C. Bachert, T. Keil, U. Kramer, J. Bislimovska, M. Gjomarkaj, C. Loureiro, P.G. Burney, and D. Jarvis, *Geographical variation in the prevalence of sensitization to common aeroallergens in adults: the GA(2) LEN survey*. *Allergy*, 2014. **69**(5): p. 643-651.
232. Omenaas, E., P. Bakke, S. Elsayed, R. Hanao, and A. Gulsvik, *Total and specific serum IgE levels in adults: relationship to sex, age and environmental factors*. *Clin Exp Allergy*, 1994. **24**(6): p. 530-539.
233. Balzano, G., S. Fuschillo, G. Melillo, and S. Bonini, *Asthma and sex hormones*. *Allergy*, 2001. **56**(1): p. 13-20.
234. Macsali, F., C. Svanes, L. Bjorge, E.R. Omenaas, and F. Gomez Real, *Respiratory health in women: from menarche to menopause*. *Expert Rev Respir Med*, 2012. **6**(2): p. 187-200.
235. Hale, G.E., D.M. Robertson, and H.G. Burger, *The perimenopausal woman: endocrinology and management*. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014. **142**: p. 121-131.
236. Davison, S.L., R. Bell, S. Donath, J.G. Montalto, and S.R. Davis, *Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. **90**(7): p. 3847-3853.
237. Bonds, R.S. and T. Midoro-Horiuti, *Estrogen effects in allergy and asthma*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2013. **13**(1): p. 92-99.
238. Keselman, A. and N. Heller, *Estrogen Signaling Modulates Allergic Inflammation and Contributes to Sex Differences in Asthma*. *Front Immunol*, 2015. **6**: p. 568.
239. Jain, R., J.M. Ray, J.H. Pan, and S.L. Brody, *Sex hormone-dependent regulation of cilia beat frequency in airway epithelium*. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012. **46**(4): p. 446-453.
240. Schatz, M., K. Harden, A. Forsythe, L. Chilingar, C. Hoffman, W. Sperlberg, and R.S. Zeiger, *The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis*. *J Allergy Clin Immunol*, 1988. **81**(3): p. 509-517.
241. Lorenz, T.K., J.R. Heiman, and G.E. Demas, *Testosterone and immune-reproductive tradeoffs in healthy women*. *Horm Behav*, 2017. **88**: p. 122-130.
242. Schuurs, A.H. and H.A. Verheul, *Effects of gender and sex steroids on the immune response*. *J Steroid Biochem*, 1990. **35**(2): p. 157-172.
243. Taille, C., C. Raheison, A. Sobaszek, C. Thumerelle, A. Prudhomme, E. Biron, C. Nocent, and I. Tillie-Leblond, *[Features of asthma in women: what is the relationship with hormonal status?]*. *Rev Mal Respir*, 2014. **31**(6): p. 469-477.
244. Hayashi, T., Y. Adachi, K. Hasegawa, and M. Morimoto, *Less sensitivity for late airway inflammation in males than females in BALB/c mice*. *Scand J Immunol*, 2003. **57**(6): p. 562-567.
245. Carey, M.A., J.W. Card, J.W. Voltz, D.R. Germolec, K.S. Korach, and D.C. Zeldin, *The impact of sex and sex hormones on lung physiology and disease: lessons from animal studies*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007. **293**(2): p. L272-278.
246. Ligeiro de Oliveira, A.P., R.M. Oliveira-Filho, Z.L. da Silva, P. Borelli, and W. Tavares de Lima, *Regulation of allergic lung inflammation in rats: interaction between estradiol and corticosterone*. *Neuroimmunomodulation*, 2004. **11**(1): p. 20-27.
247. Ackerman, L.S., *Sex hormones and the genesis of autoimmunity*. *Arch Dermatol*, 2006. **142**(3): p. 371-376.
248. Cutolo, M., A. Sulli, S. Capellino, B. Villaggio, P. Montagna, B. Seriolo, and R.H. Straub, *Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity*. *Lupus*, 2004. **13**(9): p. 635-638.

249. Melgert, B.N., D.S. Postma, I. Kuipers, M. Geerlings, M.A. Luinge, B.W. van der Strate, H.A. Kerstjens, W. Timens, and M.N. Hylkema, *Female mice are more susceptible to the development of allergic airway inflammation than male mice*. Clin Exp Allergy, 2005. **35**(11): p. 1496-1503.
250. Yamamoto, Y., H. Saito, T. Setogawa, and H. Tomioka, *Sex differences in host resistance to Mycobacterium marinum infection in mice*. Infect Immun, 1991. **59**(11): p. 4089-4096.
251. Melgert, B.N., T.B. Oriss, Z. Qi, B. Dixon-McCarthy, M. Geerlings, M.N. Hylkema, and A. Ray, *Macrophages: regulators of sex differences in asthma?* Am J Respir Cell Mol Biol, 2010. **42**(5): p. 595-603.
252. Villa, M.P., F. Bernardi, M. Burnaccini, A. Tura, M. Martelli, L. Mazzanti, R. Bergamaschi, and E. Cacciari, *Bronchial reactivity and sex hormone: study in a Turner's population*. Pediatr Pulmonol, 1990. **9**(4): p. 199-205.
253. Gorrell, G.J., *Relief of asthma with danazol*. Can Med Assoc J, 1985. **132**(2): p. 100.
254. Straub, R.H., *The complex role of estrogens in inflammation*. Endocr Rev, 2007. **28**(5): p. 521-574.
255. Skobeloff, E.M., W.H. Spivey, R. Silverman, B.A. Eskin, F. Harchelroad, and T.V. Alessi, *The effect of the menstrual cycle on asthma presentations in the emergency department*. Arch Intern Med, 1996. **156**(16): p. 1837-1840.
256. Romieu, I., A. Fabre, A. Fournier, F. Kauffmann, R. Varraso, S. Mesrine, B. Leynaert, and F. Clavel-Chapelon, *Postmenopausal hormone therapy and asthma onset in the E3N cohort*. Thorax, 2010. **65**(4): p. 292-297.
257. Troisi, R.J., F.E. Speizer, W.C. Willett, D. Trichopoulos, and B. Rosner, *Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**(4 Pt 1): p. 1183-1188.
258. Cuzzocrea, S., E. Mazzon, L. Sautebin, I. Serraino, L. Dugo, G. Calabro, A.P. Caputi, and A. Maggi, *The protective role of endogenous estrogens in carrageenan-induced lung injury in the rat*. Mol Med, 2001. **7**(7): p. 478-487.
259. Speyer, C.L., N.J. Rancilio, S.D. McClintock, J.D. Crawford, H. Gao, J.V. Sarma, and P.A. Ward, *Regulatory effects of estrogen on acute lung inflammation in mice*. Am J Physiol Cell Physiol, 2005. **288**(4): p. C881-890.
260. Clegg, D., A.L. Hevener, K.L. Moreau, E. Morselli, A. Criollo, R.E. Van Pelt, and V.J. Vieira-Potter, *Sex Hormones and Cardiometabolic Health: Role of Estrogen and Estrogen Receptors*. Endocrinology, 2017.
261. Romieu, I., V. Avenel, B. Leynaert, F. Kauffmann, and F. Clavel-Chapelon, *Body mass index, change in body silhouette, and risk of asthma in the E3N cohort study*. Am J Epidemiol, 2003. **158**(2): p. 165-174.
262. de Oliveira, A.P., H.V. Domingos, G. Cavriani, A.S. Damazo, A.L. Dos Santos Franco, S.M. Oliani, R.M. Oliveira-Filho, B.B. Vargaftig, and W.T. de Lima, *Cellular recruitment and cytokine generation in a rat model of allergic lung inflammation are differentially modulated by progesterone and estradiol*. Am J Physiol Cell Physiol, 2007. **293**(3): p. C1120-1128.
263. Melgert, B.N., A. Ray, M.N. Hylkema, W. Timens, and D.S. Postma, *Are there reasons why adult asthma is more common in females?* Curr Allergy Asthma Rep, 2007. **7**(2): p. 143-150.
264. Al-Sahab, B., M.J. Hamadeh, C.I. Ardern, and H. Tamim, *Early menarche predicts incidence of asthma in early adulthood*. Am J Epidemiol, 2011. **173**(1): p. 64-70.
265. Bonnelykke, K., O. Raaschou-Nielsen, A. Tjønneland, C.S. Ulrik, H. Bisgaard, and Z.J. Andersen, *Postmenopausal hormone therapy and asthma-related hospital admission*. J Allergy Clin Immunol, 2015. **135**(3): p. 813-816.
266. Gomez Real, F., C. Svanes, E.H. Bjornsson, K.A. Franklin, D. Gislason, T. Gislason, A. Gulsvik, C. Janson, R. Jogi, T. Kiserud, D. Norback, L. Nystrom, K. Toren, T. Wentzel-Larsen, and E. Omenaas, *Hormone replacement therapy, body mass index and asthma in perimenopausal women: a cross sectional survey*. Thorax, 2006. **61**(1): p. 34-40.

267. Jarvis, D. and B. Leynaert, *The association of asthma, atopy and lung function with hormone replacement therapy and surgical cessation of menstruation in a population-based sample of English women*. *Allergy*, 2008. **63**(1): p. 95-102.
268. Lange, P., J. Parner, E. Prescott, C.S. Ulrik, and J. Vestbo, *Exogenous female sex steroid hormones and risk of asthma and asthma-like symptoms: a cross sectional study of the general population*. *Thorax*, 2001. **56**(8): p. 613-616.
269. Macsali, F., C. Svanes, R.B. Sothorn, B. Benediktsdottir, L. Bjorge, J. Dratva, K.A. Franklin, M. Holm, C. Janson, A. Johannessen, E. Lindberg, E.R. Omenaas, V. Schlunssen, E. Zemp, and F.G. Real, *Menstrual cycle and respiratory symptoms in a general Nordic-Baltic population*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013. **187**(4): p. 366-373.
270. Matheson, M.C., J.A. Burgess, M.Y. Lau, A.J. Lowe, L.C. Gurrin, J.L. Hopper, G.G. Giles, D.P. Johns, E.H. Walters, M.J. Abramson, F. Gomez Real, and S.C. Dharmage, *Hormonal contraception increases risk of asthma among obese but decreases it among nonobese subjects: a prospective, population-based cohort study*. *ERJ Open Res*, 2015. **1**(2).
271. Tan, K.S., *Premenstrual asthma: epidemiology, pathogenesis and treatment*. *Drugs*, 2001. **61**(14): p. 2079-2086.
272. Tan, K.S. and N.C. Thomson, *Asthma in pregnancy*. *Am J Med*, 2000. **109**(9): p. 727-733.
273. Varraso, R., V. Siroux, J. Maccario, I. Pin, and F. Kauffmann, *Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. **171**(4): p. 334-339.
274. Kynnyk, J.A., J.G. Mastronarde, and J.W. McCallister, *Asthma, the sex difference*. *Curr Opin Pulm Med*, 2011. **17**(1): p. 6-11.
275. Siroux, V., F. Curt, M.P. Oryszczyn, J. Maccario, and F. Kauffmann, *Role of gender and hormone-related events on IgE, atopy, and eosinophils in the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy*. *J Allergy Clin Immunol*, 2004. **114**(3): p. 491-498.
276. Castro-Rodriguez, J.A., *A new childhood asthma phenotype: obese with early menarche*. *Paediatr Respir Rev*, 2015.
277. Fida, N.G., M.A. Williams, and D.A. Enquobahrie, *Association of Age at Menarche and Menstrual Characteristics with Adult Onset Asthma among Reproductive Age Women*. *Reprod Syst Sex Disord*, 2012. **1**(3).
278. Lieberoth, S., E. Gade, K.O. Kyvik, V. Backer, and S.F. Thomsen, *Early menarche is associated with increased risk of asthma: Prospective population-based study of twins*. *Respir Med*, 2015. **109**(5): p. 565-571.
279. Lieberoth, S., E.J. Gade, J. Brok, V. Backer, and S.F. Thomsen, *Age at menarche and risk of asthma: systematic review and meta-analysis*. *J Asthma*, 2014. **51**(6): p. 559-565.
280. Macsali, F., F.G. Real, E. Plana, J. Sunyer, J. Anto, J. Dratva, C. Janson, D. Jarvis, E.R. Omenaas, E. Zemp, M. Wjst, B. Leynaert, and C. Svanes, *Early age at menarche, lung function, and adult asthma*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. **183**(1): p. 8-14.
281. Guerra, S., A.L. Wright, W.J. Morgan, D.L. Sherrill, C.J. Holberg, and F.D. Martinez, *Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. **170**(1): p. 78-85.
282. Real, F.G., C. Svanes, E.R. Omenaas, J.M. Anto, E. Plana, C. Janson, D. Jarvis, E. Zemp, M. Wjst, B. Leynaert, and J. Sunyer, *Menstrual irregularity and asthma and lung function*. *J Allergy Clin Immunol*, 2007. **120**(3): p. 557-564.
283. Gibbs, C.J., Coutts, II, R. Lock, O.C. Finnegan, and R.J. White, *Premenstrual exacerbation of asthma*. *Thorax*, 1984. **39**(11): p. 833-836.
284. Dratva, J., C. Schindler, I. Curjuric, D. Stolz, F. Macsali, F.R. Gomez, and E. Zemp, *Perimenstrual increase in bronchial hyperreactivity in premenopausal women: results from the population-based SAPALDIA 2 cohort*. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. **125**(4): p. 823-829.

285. Tan, K.S., L.C. McFarlane, and B.J. Lipworth, *Modulation of airway reactivity and peak flow variability in asthmatics receiving the oral contraceptive pill*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **155**(4): p. 1273-1277.
286. Martinez-Moragon, E., V. Plaza, J. Serrano, C. Picado, J.B. Galdiz, A. Lopez-Vina, and J. Sanchis, *Near-fatal asthma related to menstruation*. J Allergy Clin Immunol, 2004. **113**(2): p. 242-244.
287. Serrano-Pariente, J. and V. Plaza, *Near-fatal asthma: a heterogeneous clinical entity*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2017. **17**(1): p. 28-35.
288. Vrieze, A., D.S. Postma, and H.A. Kerstjens, *Perimenstrual asthma: a syndrome without known cause or cure*. J Allergy Clin Immunol, 2003. **112**(2): p. 271-282.
289. Beynon, H.L., N.D. Garbett, and P.J. Barnes, *Severe premenstrual exacerbations of asthma: effect of intramuscular progesterone*. Lancet, 1988. **2**(8607): p. 370-372.
290. Rubio Ravelo, L., B. Gago Rodríguez, J. Almirall Collazo, L. Bell Heredia, and L. Fernández Fernández, *Comparative study of progesterone, estradiol and cortisol concentrations in asthmatic and nonasthmatic women*. Allergol Immunopathol (Madr), 1988. **16** (4): p. 263-266.
291. Svanes, C., F.G. Real, T. Gislason, C. Jansson, R. Jogi, E. Norrman, L. Nystrom, K. Toren, and E. Omenaas, *Association of asthma and hay fever with irregular menstruation*. Thorax, 2005. **60**(6): p. 445-450.
292. *Asthma, progesterone, and pregnancy*. Lancet, 1990. **335**(8683): p. 204.
293. Prudhomme, A., *[Influence of female sex on asthma]*. Rev Pneumol Clin, 1999. **55**(5): p. 296-300.
294. Prudhomme, A., S. Frys, and I. Tillie-Leblond, *[Exacerbations of asthma in pregnant women]*. Rev Mal Respir, 2011. **28**(6): p. 834-838.
295. de Araujo, G.V., D.F. Leite, J.A. Rizzo, and E.S. Sarinho, *Asthma in pregnancy: association between the Asthma Control Test and the Global Initiative for Asthma classification and comparisons with spirometry*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016. **203**: p. 25-29.
296. Grzeskowiak, L.E., B. Smith, A. Roy, G.A. Dekker, and V.L. Clifton, *Patterns, predictors and outcomes of asthma control and exacerbations during pregnancy: a prospective cohort study*. ERJ Open Res, 2016. **2**(1).
297. Kim, S., J. Kim, S.Y. Park, H.Y. Um, K. Kim, Y. Kim, Y. Park, S. Baek, S.Y. Yoon, H.S. Kwon, Y.S. Cho, H.B. Moon, and T.B. Kim, *Effect of pregnancy in asthma on health care use and perinatal outcomes*. J Allergy Clin Immunol, 2015. **136**(5): p. 1215-1223.e1211-1216.
298. Murphy, V.E. and M. Schatz, *Asthma in pregnancy: a hit for two*. Eur Respir Rev, 2014. **23**(131): p. 64-68.
299. Pali-Scholl, I., J. Namazy, and E. Jensen-Jarolim, *Allergic diseases and asthma in pregnancy, a secondary publication*. World Allergy Organ J, 2017. **10**(1): p. 10.
300. Williamson, G.R., A. O'Connor, and E.J. Kayleigh, *Women's experiences of personalised support for asthma care during pregnancy: A systematic review of the literature*. BMC Pregnancy Childbirth, 2017. **17**(1): p. 69.
301. Zairina, E., M.J. Abramson, C.F. McDonald, P. Rochford, G. Nolan, K. Stewart, E. Paul, S.P. Walker, and J. George, *A prospective cohort study of pulmonary function during pregnancy in women with and without asthma*. J Asthma, 2016. **53**(2): p. 155-163.
302. White, R.J., Coutts, II, C.J. Gibbs, and C. MacIntyre, *A prospective study of asthma during pregnancy and the puerperium*. Respir Med, 1989. **83**(2): p. 103-106.
303. Hendler, I., M. Schatz, V. Momirova, R. Wise, M. Landon, W. Mabie, R.B. Newman, J. Kiley, J.C. Hauth, A. Moawad, S.N. Caritis, C.Y. Spong, K.J. Leveno, M. Miodovnik, P. Meis, R.J. Wapner, R.H. Paul, M.W. Varner, J. O'Sullivan M, G.R. Thurnau, D.L. Conway, H. National Institute of Child, and N. Human Development Maternal-Fetal Medicine Units, *Association of obesity with pulmonary and nonpulmonary complications of pregnancy in asthmatic women*. Obstet Gynecol, 2006. **108**(1): p. 77-82.
304. Juniper, E.F., E.E. Daniel, R.S. Roberts, P.A. Kline, F.E. Hargreave, and M.T. Newhouse, *Improvement in airway responsiveness and asthma severity during pregnancy. A prospective study*. Am Rev Respir Dis, 1989. **140**(4): p. 924-931.

305. Forbes, L., D. Jarvis, and P. Burney, *Do hormonal contraceptives influence asthma severity?* Eur Respir J, 1999. **14**(5): p. 1028-1033.
306. Jenkins, M.A., S.C. Dharmage, L.B. Flander, J.A. Douglass, A.M. Ugoni, J.B. Carlin, S.M. Sawyer, G.G. Giles, and J.L. Hopper, *Parity and decreased use of oral contraceptives as predictors of asthma in young women.* Clin Exp Allergy, 2006. **36**(5): p. 609-613.
307. Salam, M.T., M. Wenten, and F.D. Gilliland, *Endogenous and exogenous sex steroid hormones and asthma and wheeze in young women.* J Allergy Clin Immunol, 2006. **117**(5): p. 1001-1007.
308. Macsali, F., F.G. Real, E.R. Omenaas, L. Bjorge, C. Janson, K. Franklin, and C. Svanes, *Oral contraception, body mass index, and asthma: a cross-sectional Nordic-Baltic population survey.* J Allergy Clin Immunol, 2009. **123**(2): p. 391-397.
309. Electronic Text Center, *Aristotle. Historia animalium.* Charlottesville (VA): University of Virginia Library, Electronic Text Center.
310. Ringa, V., *Age et santé: La ménopause,* in *Actualité et dossier en santé publique n°21.* 1997.
311. Buchsbaum, H.J., *The Menopause.* Clinical Perspective in Obstetrics and Gynecology 2012: Springer New York. 225.
312. Barr, R.G., C.C. Wentowski, F. Grodstein, S.C. Somers, M.J. Stampfer, J. Schwartz, F.E. Speizer, and C.A. Camargo, Jr., *Prospective study of postmenopausal hormone use and newly diagnosed asthma and chronic obstructive pulmonary disease.* Arch Intern Med, 2004. **164**(4): p. 379-386.
313. Collins, L.C. and A. Peiris, *Bronchospasm secondary to replacement estrogen therapy.* Chest, 1993. **104**(4): p. 1300-1302.
314. Carlson, C.L., M. Cushman, P.L. Enright, J.A. Cauley, A.B. Newman, and G. Cardiovascular Health Study Research, *Hormone replacement therapy is associated with higher FEV1 in elderly women.* Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(2): p. 423-428.
315. Cevrioglu, A.S., F. Fidan, M. Unlu, M. Yilmazer, A. Orman, I.V. Fenkci, and M. Serteser, *The effects of hormone therapy on pulmonary function tests in postmenopausal women.* Maturitas, 2004. **49**(3): p. 221-227.
316. Mueller, J.E., C. Frye, S. Brasche, and J. Heinrich, *Association of hormone replacement therapy with bronchial hyper-responsiveness.* Respir Med, 2003. **97**(8): p. 990-992.
317. Pata, O., S. Atis, A. Utku Oz, G. Yazici, E. Tok, C. Pata, F. Kilic, H. Camdeviren, and M. Aban, *The effects of hormone replacement therapy type on pulmonary functions in postmenopausal women.* Maturitas, 2003. **46**(3): p. 213-218.
318. Hepburn, M.J., D.P. Dooley, and M.J. Morris, *The effects of estrogen replacement therapy on airway function in postmenopausal, asthmatic women.* Arch Intern Med, 2001. **161**(22): p. 2717-2720.
319. Real, F.G., C. Svanes, E.R. Omenaas, J.M. Anto, E. Plana, D. Jarvis, C. Janson, F. Neukirch, E. Zemp, J. Dratva, M. Wjst, K. Svanes, B. Leynaert, and J. Sunyer, *Lung function, respiratory symptoms, and the menopausal transition.* J Allergy Clin Immunol, 2008. **121**(1): p. 72-80.
320. Songur, N., Z.D. Aydin, O. Ozturk, U. Sahin, U. Khayri, A. Bircan, and A. Akkaya, *Respiratory symptoms, pulmonary function, and reproductive history: Isparta Menopause and Health Study.* J Womens Health (Larchmt), 2010. **19**(6): p. 1145-1154.
321. Zemp, E., T. Schikowski, J. Dratva, C. Schindler, and N. Probst-Hensch, *Asthma and the menopause: a systematic review and meta-analysis.* Maturitas, 2012. **73**(3): p. 212-217.
322. Triebner, K., B. Matulonga, A. Johannessen, S. Suske, B. Benediktsdottir, P. Demoly, S.C. Dharmage, K.A. Franklin, J. Garcia Aymerich, J.A. Gullon Blanco, J. Heinrich, M. Holm, D. Jarvis, R. Jogi, E. Lindberg, J.M. Moratalla Rovira, N. Muniozguren Agirre, I. Pin, N. Probst-Hensch, L. Puggini, C. Raheison, J.L. Sanchez-Ramos, V. Schlunssen, J. Sunyer, C. Svanes, S. Hustad, B. Leynaert, and F.G. Real, *Menopause is Associated with Accelerated Lung Function Decline.* Am J Respir Crit Care Med, 2016. **195**(8): p. 1058-1065.
323. Triebner, K., A. Johannessen, L. Puggini, B. Benediktsdottir, R.J. Bertelsen, E. Bifulco, S.C. Dharmage, J. Dratva, K.A. Franklin, T. Gislason, M. Holm, D. Jarvis, B. Leynaert, E. Lindberg, A. Malinovsky, F. Macsali, D. Norback, E.R. Omenaas, F.J. Rodriguez, E. Saure, V. Schlunssen, T. Sigsgaard, T.D. Skorge, G. Wieslander, E. Zemp, C. Svanes, S. Hustad, and F. Gomez Real,

- Menopause as a predictor of new-onset asthma: A longitudinal Northern European population study.* J Allergy Clin Immunol, 2016. **137**(1): p. 50-57.
324. Amaral, A.F., D.P. Strachan, F. Gomez Real, P.G. Burney, and D.L. Jarvis, *Lower lung function associates with cessation of menstruation: UK Biobank data.* Eur Respir J, 2016. **48**(5): p. 1288-1297.
325. Carr, M.C., *The emergence of the metabolic syndrome with menopause.* J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(6): p. 2404-2411.
326. Farahmand, M., F. Ramezani Tehrani, M. Simbar, Y. Mehrabi, D. Khalili, and F. Azizi, *Does metabolic syndrome or its components differ in naturally and surgically menopausal women?* Climacteric, 2013. **17**(4): p. 348-355.
327. Tremollieres, F.A., J.M. Pouilles, and C.A. Ribot, *Relative influence of age and menopause on total and regional body composition changes in postmenopausal women.* Am J Obstet Gynecol, 1996. **175**(6): p. 1594-1600.
328. Douchi, T., S. Yamamoto, N. Yoshimitsu, T. Andoh, T. Matsuo, and Y. Nagata, *Relative contribution of aging and menopause to changes in lean and fat mass in segmental regions.* Maturitas, 2002. **42**(4): p. 301-306.
329. Toth, M.J., A. Tchernof, C.K. Sites, and E.T. Poehlman, *Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution.* Int J Obes Relat Metab Disord, 2000. **24**(2): p. 226-231.
330. Simpson, E.R., *Sources of estrogen and their importance.* J Steroid Biochem Mol Biol, 2003. **86**(3-5): p. 225-230.
331. Svendsen, O.L., C. Hassager, and C. Christiansen, *Age and menopause-associated variations in body composition and fat distribution in healthy women as measured by dual-energy x-ray absorptiometry.* Metabolism, 1995. **44**(3): p. 369-373.
332. Franklin, R.M., L. Ploutz-Snyder, and J.A. Kanaley, *Longitudinal changes in abdominal fat distribution with menopause.* Metabolism, 2009. **58**(3): p. 311-315.
333. Hamzacebi, H., M. Unsal, S. Kayhan, S. Bilgin, and S. Ercan, *Prevalence of asthma and respiratory symptoms by age, gender and smoking behaviour in Samsun, North Anatolia Turkey.* Tuberk Toraks, 2006. **54**(4): p. 322-329.
334. Tollefsen, E., A. Langhammer, P. Romundstad, L. Bjermer, R. Johnsen, and T.L. Holmen, *Female gender is associated with higher incidence and more stable respiratory symptoms during adolescence.* Respir Med, 2007. **101**(5): p. 896-902.
335. Vrijlandt, E.J., J. Gerritsen, H.M. Boezen, and E.J. Duiverman, *Gender differences in respiratory symptoms in 19-year-old adults born preterm.* Respir Res, 2005. **6**: p. 117.
336. Zillmer, L.R., M.R. Gazzotti, O.A. Nascimento, F. Montealegre, J. Fish, and J.R. Jardim, *Gender differences in the perception of asthma and respiratory symptoms in a population sample of asthma patients in four Brazilian cities.* J Bras Pneumol, 2014. **40**(6): p. 591-598.
337. Schwab, J., *Sex differences and sleep apnoea.* Thorax, 1999. **54**(4): p. 284-285.
338. Dodge, R., M.G. Cline, and B. Burrows, *Comparisons of asthma, emphysema, and chronic bronchitis diagnoses in a general population sample.* Am Rev Respir Dis, 1986. **133**(6): p. 981-986.
339. Burney, P.G., C. Luczynska, S. Chinn, and D. Jarvis, *The European Community Respiratory Health Survey.* Eur Respir J, 1994. **7**(5): p. 954-960.
340. Bouzigon, E., R. Nadif, N. Le Moual, M.H. Dizier, H. Aschard, A. Boudier, J. Bousquet, S. Chanoine, C. Donnay, O. Dumas, F. Gormand, B. Jacquemin, J. Just, P. Margaritte-Jeannin, R. Matran, C. Pison, E. Rage, M. Rava, C. Sarnowski, L.A. Smit, S. Temam, R. Varraso, L. Vignoud, M. Lathrop, I. Pin, F. Demenais, F. Kauffmann, and V. Siroux, *[Genetic and environmental factors of asthma and allergy: Results of the EGEA study].* Rev Mal Respir, 2015.
341. Zock, J.P., D. Vizcaya, and N. Le Moual, *Update on asthma and cleaners.* Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2010. **10**(2): p. 114-120.
342. Arbex, M.A., P. Santos Ude, L.C. Martins, P.H. Saldiva, L.A. Pereira, and A.L. Braga, *Air pollution and the respiratory system.* J Bras Pneumol. **38**(5): p. 643-655.

343. Varraso, R., F. Kauffmann, B. Leynaert, N. Le Moual, M.C. Boutron-Ruault, F. Clavel-Chapelon, and I. Romieu, *Dietary patterns and asthma in the E3N study*. Eur Respir J, 2009. **33**(1): p. 33-41.
344. Chen, Y., S.L. Horne, and J.A. Dosman, *Increased susceptibility to lung dysfunction in female smokers*. Am Rev Respir Dis, 1991. **143**(6): p. 1224-1230.
345. Gold, D.R., X. Wang, D. Wypij, F.E. Speizer, J.H. Ware, and D.W. Dockery, *Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls*. N Engl J Med, 1996. **335**(13): p. 931-937.
346. Prescott, E., A.M. Bjerg, P.K. Andersen, P. Lange, and J. Vestbo, *Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study*. Eur Respir J, 1997. **10**(4): p. 822-827.
347. Xu, X., S.T. Weiss, B. Rijcken, and J.P. Schouten, *Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences*. Eur Respir J, 1994. **7**(6): p. 1056-1061.
348. Mitchell, V.L. and L.J. Gershwin, *Progesterone and environmental tobacco smoke act synergistically to exacerbate the development of allergic asthma in a mouse model*. Clin Exp Allergy, 2007. **37**(2): p. 276-286.
349. Seymour, B.W., K.E. Friebertshausen, J.L. Peake, K.E. Pinkerton, R.L. Coffman, and L.J. Gershwin, *Gender differences in the allergic response of mice neonatally exposed to environmental tobacco smoke*. Dev Immunol, 2002. **9**(1): p. 47-54.
350. de Fatima Macaira, E., E. Algranti, E. Medina Coeli Mendonca, and M. Antonio Bussacos, *Rhinitis and asthma symptoms in non-domestic cleaners from the Sao Paulo metropolitan area, Brazil*. Occup Environ Med, 2007. **64**(7): p. 446-453.
351. Dumas, O., C. Donnay, D.J. Heederik, M. Hery, D. Choudat, F. Kauffmann, and N. Le Moual, *Occupational exposure to cleaning products and asthma in hospital workers*. Occup Environ Med, 2012. **69**(12): p. 883-889.
352. Dumas, O., F. Kauffmann, and N. Le Moual, *asthme et expositions aux produits de nettoyage*. ADMP, 2013. **760**: p. 13.
353. Dumas, O., V. Siroux, F. Luu, R. Nadif, J.P. Zock, F. Kauffmann, and N. Le Moual, *Cleaning and asthma characteristics in women*. Am J Ind Med, 2014.
354. Siracusa, A., F. De Blay, I. Folletti, G. Moscato, M. Olivieri, S. Quirce, M. Raulf-Heimsoth, J. Sastre, S.M. Tarlo, J. Walusiak-Skorupa, and J.P. Zock, *Asthma and exposure to cleaning products - a European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force consensus statement*. Allergy, 2013. **68**(12): p. 1532-1545.
355. Rosenman, K.D., M.J. Reilly, D.P. Schill, D. Valiante, J. Flattery, R. Harrison, F. Reinisch, E. Pechter, L. Davis, C.M. Tumpowsky, and M. Filios, *Cleaning products and work-related asthma*. J Occup Environ Med, 2003. **45**(5): p. 556-563.
356. Arif, A.A., P.C. Hughes, and G.L. Delclos, *Occupational exposures among domestic and industrial professional cleaners*. Occup Med (Lond), 2008. **58**(7): p. 458-463.
357. Zock, J.P., M. Kogevinas, J. Sunyer, E. Almar, N. Muniozguren, F. Payo, J.L. Sanchez, and J.M. Anto, *Asthma risk, cleaning activities and use of specific cleaning products among Spanish indoor cleaners*. Scand J Work Environ Health, 2001. **27**(1): p. 76-81.
358. Kovacs, D.C., M.J. Small, C.I. Davidson, and B. Fischhoff, *Behavioral factors affecting exposure potential for household cleaning products*. J Expo Anal Environ Epidemiol, 1997. **7**(4): p. 505-520.
359. Douwes, J., P. Gibson, J. Pekkanen, and N. Pearce, *Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms*. Thorax, 2002. **57**(7): p. 643-648.
360. Dumas, O., E. Laurent, J. Bousquet, A. Metspalu, L. Milani, F. Kauffmann, and N. Le Moual, *Occupational irritants and asthma: an Estonian cross-sectional study of 34,000 adults*. Eur Respir J, 2014. **44**(3): p. 647-656.
361. Dumas, O. and N. Le Moual, *Do chronic workplace irritant exposures cause asthma?* Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2016. **16**(2): p. 75-85.
362. Tarlo, S.M., *Irritant-induced asthma in the workplace*. Curr Allergy Asthma Rep, 2014. **14**(1): p. 406.

363. Dumas, O., N. Le Moual, V. Siroux, D. Heederik, J. Garcia-Aymerich, R. Varraso, F. Kauffmann, and X. Basagana, *Work related asthma. A causal analysis controlling the healthy worker effect*. *Occup Environ Med*, 2013. **70**(9): p. 603-610.
364. Jaakkola, J.J. and M.S. Jaakkola, *Professional cleaning and asthma*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2006. **6**(2): p. 85-90.
365. Mirabelli, M.C., D. Vizcaya, A. Marti Margarit, J.M. Anto, L. Arjona, E. Barreiro, R. Orriols, A. Gimenez-Arnau, and J.P. Zock, *Occupational risk factors for hand dermatitis among professional cleaners in Spain*. *Contact Dermatitis*, 2007. **66**(4): p. 188-196.
366. Mirabelli, M.C., J.P. Zock, E. Plana, J.M. Anto, G. Benke, P.D. Blanc, A. Dahlman-Hoglund, D.L. Jarvis, H. Kromhout, L. Lillienberg, D. Norback, M. Olivieri, K. Radon, J. Sunyer, K. Toren, M. van Sprundel, S. Villani, and M. Kogevinas, *Occupational risk factors for asthma among nurses and related healthcare professionals in an international study*. *Occup Environ Med*, 2007. **64**(7): p. 474-479.
367. Medina-Ramon, M., J.P. Zock, M. Kogevinas, J. Sunyer, X. Basagana, J. Schwartz, P.S. Burge, V. Moore, and J.M. Anto, *Short-term respiratory effects of cleaning exposures in female domestic cleaners*. *Eur Respir J*, 2006. **27**(6): p. 1196-1203.
368. Arif, A.A. and G.L. Delclos, *Association between cleaning-related chemicals and work-related asthma and asthma symptoms among healthcare professionals*. *Occup Environ Med*, 2011. **69**(1): p. 35-40.
369. Wolkoff, P., T. Schneider, J. Kildeso, R. Degerth, M. Jaroszewski, and H. Schunk, *Risk in cleaning: chemical and physical exposure*. *Sci Total Environ*, 1998. **215**(1-2): p. 135-156.
370. Bedard, A., R. Varraso, M. Sanchez, F. Clavel-Chapelon, J.P. Zock, F. Kauffmann, and N. Le Moual, *Cleaning sprays, household help and asthma among elderly women*. *Respir Med*, 2014. **108**(1): p. 171-180.
371. Quirce, S. and P. Barranco, *Cleaning agents and asthma*. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2010. **20**(7): p. 542-550.
372. Dumas, O., A.S. Wiley, P.K. Henneberger, F.E. Speizer, J.P. Zock, R. Varraso, N. Le Moual, K.M. Boggs, and C.A. Camargo, Jr., *Determinants of disinfectant use among nurses in U.S. healthcare facilities*. *Am J Ind Med*, 2017. **60**(1): p. 131-140.
373. Lemièrre, C., *When to suspect occupational asthma*. *Can Respir J*, 2013. **20**(6): p. 442-444.
374. Racioppi, F., P.A. Daskaleros, N. Besbelli, A. Borges, C. Deraemaeker, S.I. Magalini, R. Martinez Arrieta, C. Pulce, M.L. Ruggerone, and P. Vlachos, *Household bleaches based on sodium hypochlorite: review of acute toxicology and poison control center experience*. *Food Chem Toxicol*, 1994. **32**(9): p. 845-861.
375. Zock, J.P., E. Plana, J.M. Anto, G. Benke, P.D. Blanc, A. Carosso, A. Dahlman-Hoglund, J. Heinrich, D. Jarvis, H. Kromhout, L. Lillienberg, M.C. Mirabelli, D. Norback, M. Olivieri, M. Ponzio, K. Radon, A. Soon, M. van Sprundel, J. Sunyer, C. Svanes, K. Toren, G. Verlato, S. Villani, and M. Kogevinas, *Domestic use of hypochlorite bleach, atopic sensitization, and respiratory symptoms in adults*. *J Allergy Clin Immunol*, 2009. **124**(4): p. 731-738 e731.
376. Nickmilder, M., S. Carbonnelle, and A. Bernard, *House cleaning with chlorine bleach and the risks of allergic and respiratory diseases in children*. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007. **18**(1): p. 27-35.
377. Gorguner, M., S. Aslan, T. Inandi, and Z. Cakir, *Reactive airways dysfunction syndrome in housewives due to a bleach-hydrochloric acid mixture*. *Inhal Toxicol*, 2004. **16**(2): p. 87-91.
378. Sunyer, J., J. Pekkanen, R. Garcia-Esteban, C. Svanes, N. Kunzli, C. Janson, R. de Marco, J.M. Anto, and P. Burney, *Asthma score: predictive ability and risk factors*. *Allergy*, 2007. **62**(2): p. 142-148.
379. Pekkanen, J., J. Sunyer, J.M. Anto, and P. Burney, *Operational definitions of asthma in studies on its aetiology*. *Eur Respir J*, 2005. **26**(1): p. 28-35.
380. Shaaban, R., B. Leynaert, D. Soussan, J.M. Anto, S. Chinn, R. de Marco, J. Garcia-Aymerich, J. Heinrich, C. Janson, D. Jarvis, J. Sunyer, C. Svanes, M. Wjst, P.G. Burney, F. Neukirch, and M.

- Zureik, *Physical activity and bronchial hyperresponsiveness: European Community Respiratory Health Survey II*. Thorax, 2007. **62**(5): p. 403-410.
381. Nicolai, T., L. Pereszlenyiova-Bliznakova, S. Illi, D. Reinhardt, and E. von Mutius, *Longitudinal follow-up of the changing gender ratio in asthma from childhood to adulthood: role of delayed manifestation in girls*. *Pediatr Allergy Immunol*, 2003. **14**(4): p. 280-283.
382. Wang, L., K. Wang, X. Gao, T.K. Paul, J. Cai, and Y. Wang, *Sex difference in the association between obesity and asthma in U.S. adults: Findings from a national study*. *Respir Med*, 2015. **109**(8): p. 955-962.
383. Verbeke, G., Molenberghs, Geert *Linear Mixed Models for Longitudinal Data*, ed. S.S.i. Statistics. 2000.
384. Hosmer, D.W. and S. Lemeshow, *Special topics*. Applied Logistic Regression, Second Edition, 2000: p. 260-351.
385. Dodge, R.R. and B. Burrows, *The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample*. *Am Rev Respir Dis*, 1980. **122**(4): p. 567-575.
386. Bousquet, P.J., C. Castelli, J.P. Daures, J. Heinrich, R. Hooper, J. Sunyer, M. Wjst, D. Jarvis, and P. Burney, *Assessment of allergen sensitization in a general population-based survey (European Community Respiratory Health Survey I)*. *Ann Epidemiol*, 2010. **20**(11): p. 797-803.
387. Harlow, S.D., M. Gass, J.E. Hall, R. Lobo, P. Maki, R.W. Rebar, S. Sherman, P.M. Sluss, and T.J. de Villiers, *Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging*. *Menopause*, 2012. **19**(4): p. 387-395.
388. Morabia, A. and M.C. Costanza, *International variability in ages at menarche, first livebirth, and menopause*. *World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives*. *Am J Epidemiol*, 1998. **148**(12): p. 1195-1205.
389. Basagana, X., J. Sunyer, J.P. Zock, M. Kogevinas, I. Urrutia, J.A. Maldonado, E. Almar, F. Payo, J.M. Anto, and S. Spanish Working Group of the European Community Respiratory Health, *Incidence of asthma and its determinants among adults in Spain*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. **164**(7): p. 1133-1137.
390. Torén, K. and B.A. Hermansson, *Incidence rate of adult-onset asthma in relation to age, sex, atopy and smoking: a Swedish population-based study of 15813 adults*. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999. **3**(3): p. 192-197.
391. Becklake, M.R. and U. Laloo, *The 'healthy smoker': a phenomenon of health selection?* *Respiration*, 1990. **57**(3): p. 137-144.
392. Zock, J.P., M. Kogevinas, J. Sunyer, D. Jarvis, K. Toren, and J.M. Anto, *Asthma characteristics in cleaning workers, workers in other risk jobs and office workers*. *Eur Respir J*, 2002. **20**(3): p. 679-685.
393. Sekerel, B.E., E. Civelek, E. Karabulut, S. Yildirim, A. Tuncer, and G. Adalioglu, *Are risk factors of childhood asthma predicting disease persistence in early adulthood different in the developing world?* *Allergy*, 2006. **61**(7): p. 869-877.
394. Bronnimann, S. and B. Burrows, *A prospective study of the natural history of asthma. Remission and relapse rates*. *Chest*, 1986. **90**(4): p. 480-484.
395. Burgess, J.A., M.C. Matheson, L.C. Gurrin, G.B. Byrnes, K.S. Adams, C.L. Wharton, G.G. Giles, M.A. Jenkins, J.L. Hopper, M.J. Abramson, E.H. Walters, and S.C. Dharmage, *Factors influencing asthma remission: a longitudinal study from childhood to middle age*. *Thorax*, 2011. **66**(6): p. 508-513.
396. Wu, T.J., C.F. Wu, Y.L. Lee, T.R. Hsiue, and Y.L. Guo, *Asthma incidence, remission, relapse and persistence: a population-based study in southern Taiwan*. *Respir Res*, 2014. **15**: p. 135.
397. Vonk, J.M., D.S. Postma, H.M. Boezen, M.H. Grol, J.P. Schouten, G.H. Koeter, and J. Gerritsen, *Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up*. *Thorax*, 2004. **59**(11): p. 925-929.
398. Toren, K., J. Brisman, and B. Jarvholm, *Asthma and asthma-like symptoms in adults assessed by questionnaires. A literature review*. *Chest*, 1993. **104**(2): p. 600-608.

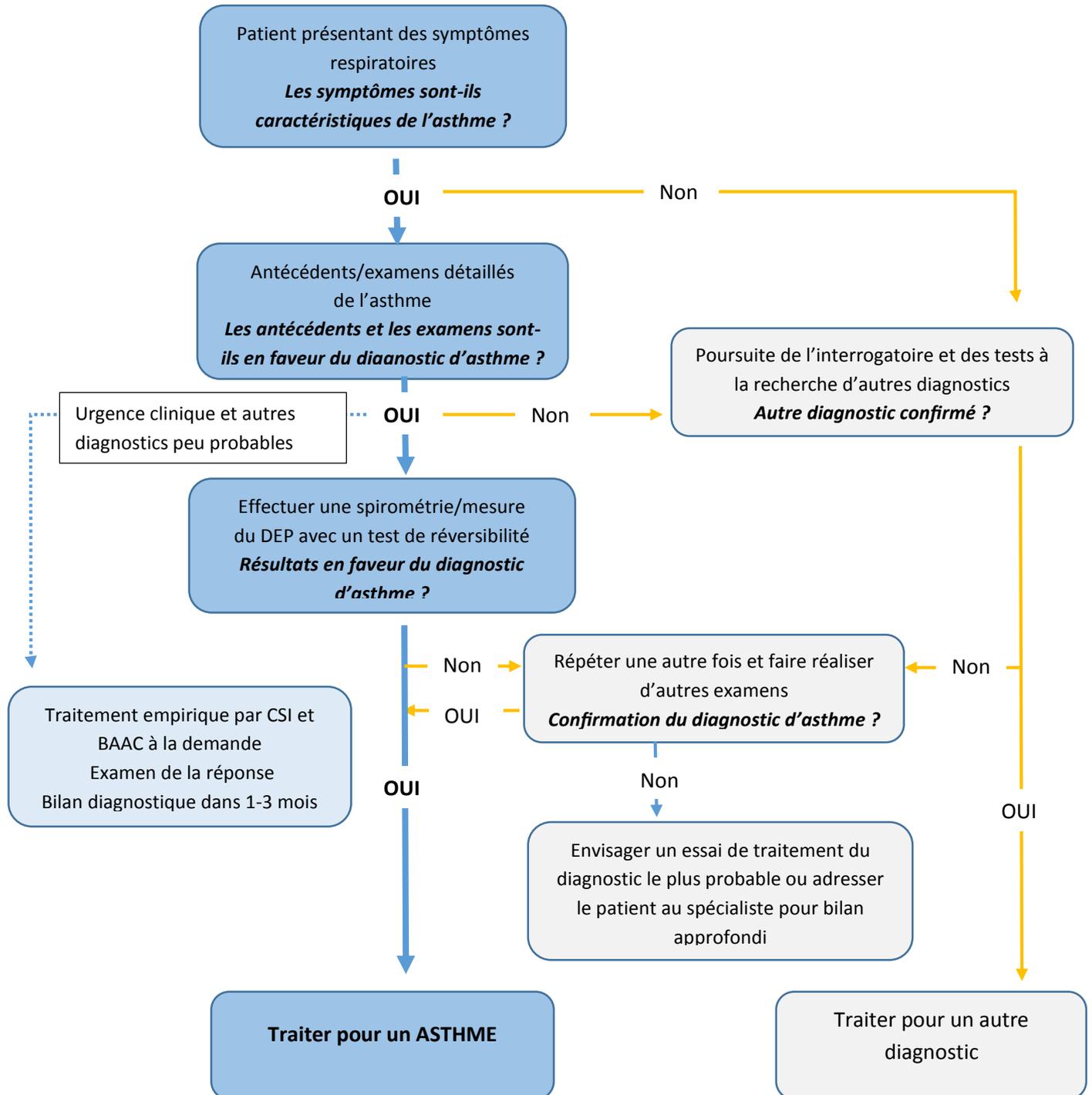
399. Lundback, B., E. Ronmark, E. Jonsson, K. Larsson, and T. Sandstrom, *Incidence of physician-diagnosed asthma in adults--a real incidence or a result of increased awareness? Report from The Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies*. *Respir Med*, 2001. **95**(8): p. 685-692.
400. Kogevinas, M., J.P. Zock, D. Jarvis, H. Kromhout, L. Lillienberg, E. Plana, K. Radon, K. Toren, A. Alliksoo, G. Benke, P.D. Blanc, A. Dahlman-Hoglund, A. D'Errico, M. Hery, S. Kennedy, N. Kunzli, B. Leynaert, M.C. Mirabelli, N. Muniozguen, D. Norback, M. Olivieri, F. Payo, S. Villani, M. van Sprundel, I. Urrutia, G. Wieslander, J. Sunyer, and J.M. Anto, *Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II)*. *Lancet*, 2007. **370**(9584): p. 336-341.
401. Handelsman, D.J., B. Yeap, L. Flicker, S. Martin, G.A. Wittert, and L.P. Ly, *Age-specific population centiles for androgen status in men*. *Eur J Endocrinol*, 2015. **173**(6): p. 809-817.
402. Nicolai, T., S. Illi, J. Tenborg, W. Kiess, and E. v Mutius, *Puberty and prognosis of asthma and bronchial hyper-reactivity*. *Pediatr Allergy Immunol*, 2001. **12**(3): p. 142-148.
403. Clavel-Chapelon, F. and E.N.S. Group, *Cohort Profile: The French E3N Cohort Study*. *Int J Epidemiol*, 2015. **44**(3): p. 801-809.
404. Clavel-Chapelon, F., M.J. van Liere, C. Giubout, M.Y. Niravong, H. Goulard, C. Le Corre, L.A. Hoang, J. Amoyel, A. Auquier, and E. Duquesnel, *E3N, a French cohort study on cancer risk factors. E3N Group. Etude Epidemiologique aupres de femmes de l'Education Nationale*. *Eur J Cancer Prev*, 1997. **6**(5): p. 473-478.
405. Clavel-Chapelon, F. and N. Dormoy-Mortier, *A validation study on status and age of natural menopause reported in the E3N cohort*. *Maturitas*, 1998. **29**(2): p. 99-103.
406. Ainsworth, B.E., W.L. Haskell, M.C. Whitt, M.L. Irwin, A.M. Swartz, S.J. Strath, W.L. O'Brien, D.R. Bassett, Jr., K.H. Schmitz, P.O. Emplaincourt, D.R. Jacobs, Jr., and A.S. Leon, *Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities*. *Med Sci Sports Exerc*, 2000. **32**(9 Suppl): p. S498-504.
407. Thiebaut, A.C. and J. Benichou, *Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study*. *Stat Med*, 2004. **23**(24): p. 3803-3820.
408. Korn, E.L., B.I. Graubard, and D. Midthune, *Time-to-event analysis of longitudinal follow-up of a survey: choice of the time-scale*. *Am J Epidemiol*, 1997. **145**(1): p. 72-80.
409. Ferris, B.G., *Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society)*. *Am Rev Respir Dis*, 1978. **118**(6 Pt 2): p. 1-120.
410. Tawfik, H., J. Kline, J. Jacobson, P. Tehranifar, A. Protacio, J.D. Flom, P. Cirillo, B.A. Cohn, and M.B. Terry, *Life course exposure to smoke and early menopause and menopausal transition*. *Menopause*, 2015. **22**(10): p. 1076-1083.
411. Panotopoulos, G., J.C. Ruiz, J. Raison, B. Guy-Grand, and A. Basdevant, *Menopause, fat and lean distribution in obese women*. *Maturitas*, 1996. **25**(1): p. 11-19.
412. Fournier, A., S. Mesrine, M.C. Boutron-Ruault, and F. Clavel-Chapelon, *Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks?* *J Clin Oncol*, 2009. **27**(31): p. 5138-5143.
413. Pekkanen, J. and N. Pearce, *Defining asthma in epidemiological studies*. *Eur Respir J*, 1999. **14**(4): p. 951-957.
414. Freeman, E.W., M.D. Sammel, H. Lin, D.W. Boorman, and C.R. Gracia, *Contribution of the rate of change of antimullerian hormone in estimating time to menopause for late reproductive-age women*. *Fertil Steril*, 2009. **98**(5): p. 1254-1259 e1251-1252.
415. Freeman, E.W., M.D. Sammel, H. Lin, and C.R. Gracia, *Obesity and reproductive hormone levels in the transition to menopause*. *Menopause*, 2010. **17**(4): p. 718-726.
416. Acosta, J.I., L. Mayer, J.S. Talboom, C.W. Tsang, C.J. Smith, C.K. Enders, and H.A. Bimonte-Nelson, *Transitional versus surgical menopause in a rodent model: etiology of ovarian hormone loss impacts memory and the acetylcholine system*. *Endocrinology*, 2009. **150**(9): p. 4248-4259.

417. Kotsopoulos, J., A.L. Shafir, M. Rice, S.E. Hankinson, A.H. Eliassen, S.S. Tworoger, and S.A. Narod, *The relationship between bilateral oophorectomy and plasma hormone levels in postmenopausal women*. *Horm Cancer*, 2015. **6**(1): p. 54-63.
418. Laughlin, G.A., E. Barrett-Connor, D. Kritiz-Silverstein, and D. von Muhlen, *Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. **85**(2): p. 645-651.
419. Laffont, S., E. Blanquart, M. Savignac, C. Cenac, G. Laverny, D. Metzger, J.P. Girard, G.T. Belz, L. Pelletier, C. Seillet, and J.C. Guery, *Androgen signaling negatively controls group 2 innate lymphoid cells*. *J Exp Med*, 2017.
420. Lejskova, M., J. Pitha, S. Adamkova, O. Auzky, T. Adamek, E. Babkova, V. Lanska, and S. Alusik, *Bilateral oophorectomy may have an unfavorable effect on glucose metabolism compared with natural menopause*. *Physiol Res*, 2014. **63 Suppl 3**: p. S395-402.
421. Kauffmann, F., M.H. Dizier, I. Pin, E. Paty, F. Gormand, D. Vervloet, J. Bousquet, F. Neukirch, I. Annesi, M.P. Orszczyn, M. Lathrop, F. Demenais, A. Lockhart, and J. Feingold, *Epidemiological study of the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness, and atopy: phenotype issues*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997. **156**(4 Pt 2): p. S123-129.
422. Kauffmann F, Annesi-Maesano I, Liard R, Paty E, Faraldo B, Neukirch F, and D. MH., *L'exemple du questionnaire de l'Etude épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (EGEA)*. *Rev Mal Respir*, 2002. **19**: p. 323-333.
423. Nadif, R., V. Siroux, M.P. Orszczyn, C. Ravault, C. Pison, I. Pin, and F. Kauffmann, *Heterogeneity of asthma according to blood inflammatory patterns*. *Thorax*, 2009. **64**(5): p. 374-380.
424. Stevens, L.A., C.H. Schmid, T. Greene, Y.L. Zhang, G.J. Beck, M. Froissart, L.L. Hamm, J.B. Lewis, M. Mauer, G.J. Navis, M.W. Steffes, P.W. Eggers, J. Coresh, and A.S. Levey, *Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m²*. *Am J Kidney Dis*, 2010. **56**(3): p. 486-495.
425. GINA, *Pocket guide for asthma management and prevention, Global Initiative for Asthma 2006*. <http://www.ginasthma.com/download.asp>, 2006.
426. Kennedy, S.M., N. Le Moual, D. Choudat, and F. Kauffmann, *Development of an asthma specific job exposure matrix and its application in the epidemiological study of genetics and environment in asthma (EGEA)*. *Occup Environ Med*, 2000. **57**(9): p. 635-641.
427. Rava, M., L. Tares, I. Lavi, E. Barreiro, J.P. Zock, A. Ferrer, N. Muniozguren, R. Nadif, L. Cazzoletti, F. Kauffmann, J.M. Anto, and S. Guerra, *Serum levels of Clara cell secretory protein, asthma, and lung function in the adult general population*. *J Allergy Clin Immunol*, 2013. **132**(1): p. 230-232.
428. Vizcaya, D., M.C. Mirabelli, D. Gimeno, J.M. Anto, G.L. Delclos, M. Rivera, R. Orriols, L. Arjona, F. Burgos, and J.P. Zock, *Cleaning products and short-term respiratory effects among female cleaners with asthma*. *Occup Environ Med*, 2015. **72**(11): p. 757-763.
429. Bernard, A., S. Carbonnelle, C. de Burbure, O. Michel, and M. Nickmilder, *Chlorinated pool attendance, atopy, and the risk of asthma during childhood*. *Environ Health Perspect*, 2006. **114**(10): p. 1567-1573.
430. Bernard, A., M. Nickmilder, and C. Voisin, *Outdoor swimming pools and the risks of asthma and allergies during adolescence*. *Eur Respir J*, 2008. **32**(4): p. 979-988.
431. Thickett, K.M., J.S. McCoach, J.M. Gerber, S. Sadhra, and P.S. Burge, *Occupational asthma caused by chloramines in indoor swimming-pool air*. *Eur Respir J*, 2002. **19**(5): p. 827-832.
432. Wenzel, S.E., *Asthma: defining of the persistent adult phenotypes*. *Lancet*, 2006. **368**(9537): p. 804-813.
433. Sastre, J., M.F. Madero, M. Fernandez-Nieto, B. Sastre, V. del Pozo, M.G. Potro, and S. Quirce, *Airway response to chlorine inhalation (bleach) among cleaning workers with and without bronchial hyperresponsiveness*. *Am J Ind Med*, 2011. **54**(4): p. 293-299.

434. Tarlo, S.M. and J.L. Malo, *An official ATS proceedings: asthma in the workplace: the Third Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace: answered and unanswered questions*. Proc Am Thorac Soc, 2009. **6**(4): p. 339-349.
435. Bougault, V. and L.P. Boulet, *Is there a potential link between indoor chlorinated pool environment and airway remodeling/inflammation in swimmers?* Expert Rev Respir Med, 2012. **6**(5): p. 469-471.
436. Voisin, C., A. Sardella, and A. Bernard, *Allergic sensitization and airway inflammation after early swimming*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **187**(12): p. 1392-1394.
437. McGovern, T.K., M. Goldberger, B. Allard, S. Farahnak, Y. Hamamoto, M. O'Sullivan, N. Hirota, G. Martel, S. Rousseau, and J.G. Martin, *Neutrophils mediate airway hyperresponsiveness after chlorine-induced airway injury in the mouse*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2015. **52**(4): p. 513-522.
438. Provost, E.B., A. Chaumont, M. Kicinski, B. Cox, F. Fierens, A. Bernard, and T.S. Nawrot, *Serum levels of club cell secretory protein (Clara) and short- and long-term exposure to particulate air pollution in adolescents*. Environ Int, 2014. **68**: p. 66-70.
439. Bonetto, G., M. Corradi, S. Carraro, S. Zanconato, R. Alinovi, G. Folesani, L. Da Dalt, A. Mutti, and E. Baraldi, *Longitudinal monitoring of lung injury in children after acute chlorine exposure in a swimming pool*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **174**(5): p. 545-549.
440. Fernandez-Luna, A., L. Gallardo, M. Plaza-Carmona, J. Garcia-Unanue, J. Sanchez-Sanchez, J.L. Felipe, P. Burillo, and I. Ara, *Respiratory function and changes in lung epithelium biomarkers after a short-training intervention in chlorinated vs. ozone indoor pools*. PLoS One, 2013. **8**(7): p. e68447.
441. Heederik, D., *Cleaning agents and disinfectants: moving from recognition to action and prevention*. Clin Exp Allergy, 2014. **44**(4): p. 472-474.

X. ANNEXES

Annexe1 Diagramme diagnostique de l'asthme en pratique clinique (de GINA 2017)



Annexe 2 Mécanisme physiopathologique de l'asthme induit par les irritants [26]

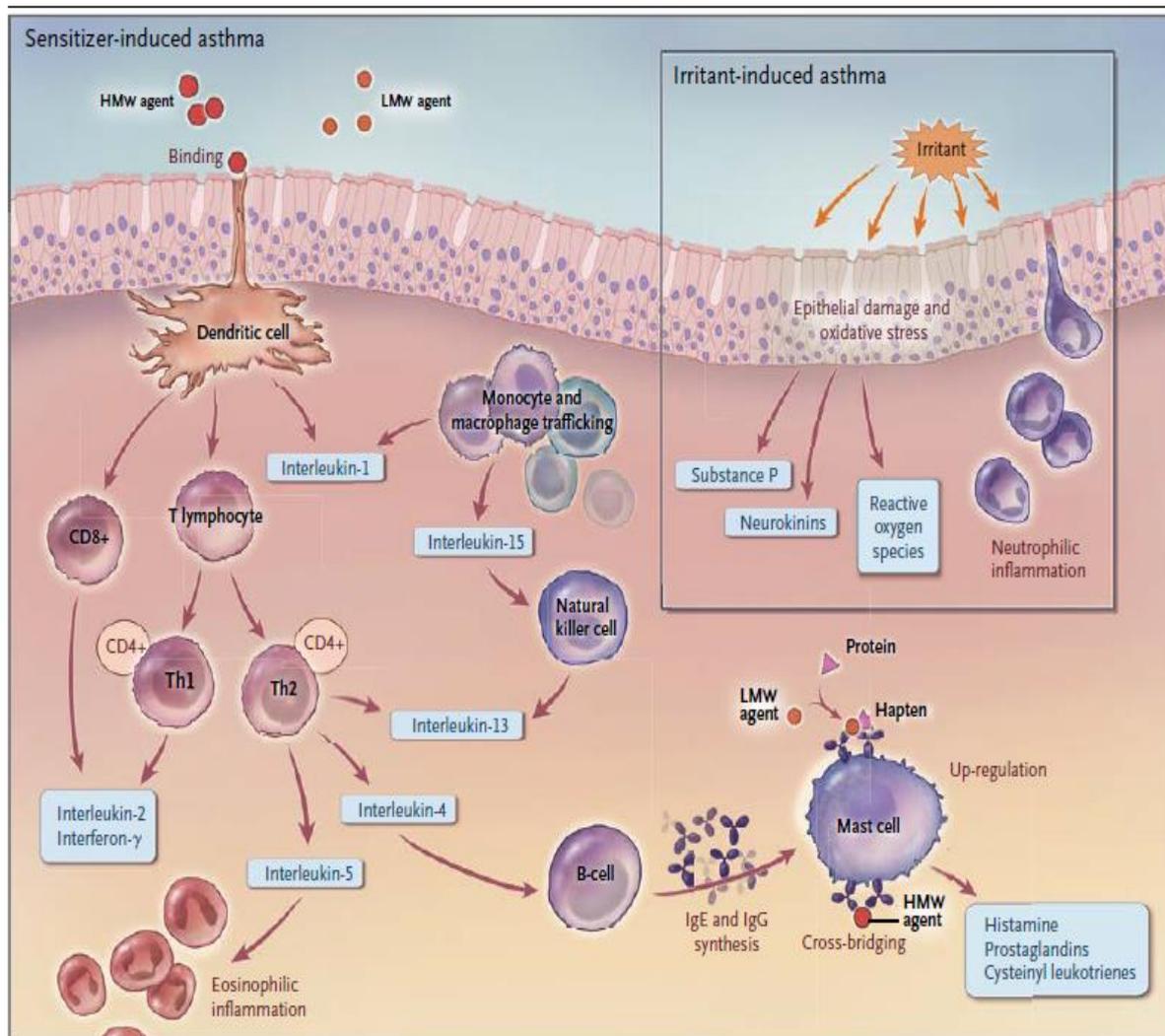


Figure 1. Mechanisms Involved in Sensitizer-Induced Asthma and Irritant-Induced Asthma.

High-molecular-weight (HMW) agents act as complete antigens and induce the production of specific IgE antibodies, whereas the low-molecular-weight (LMW) agents to which workers are exposed that induce specific IgE antibodies probably act as haptens and bind with proteins to form functional antigens. Histamine, prostaglandins, and cysteinyl leukotrienes are released by mast cells after IgE cross-bridging by the antigen. After antigen presentation by dendritic cells, T lymphocytes can differentiate into several subtypes of effector cells. Antigen-activated CD4+ cells can differentiate into cells with distinct functional properties conferred by the pattern of cytokines they secrete. Type 1 helper T (Th1) cells produce interferon- γ and interleukin-2. Type 2 helper T (Th2) cells release cytokines such as interleukin-4, -5, and -13; activate B cells; and promote IgE synthesis, recruitment of mast cells, and eosinophilia. CD8+ cells also release interleukin-2 and interferon- γ and correlate with increased disease severity and eosinophilic inflammation. Innate natural killer cells may also release interleukin-13 in response to products of cell damage. There is evidence that some LMW agents, such as diisocyanates, can stimulate human innate immune responses by up-regulating the immune pattern-recognition receptor of monocytes and increasing chemokines that regulate monocyte and macrophage trafficking (e.g., macrophage migration inhibitory factor and monocyte chemoattractant protein 1). Further interleukin release includes interleukin-1 and -15. Injury to the airway epithelium is likely to play a central role in the pathogenesis of irritant-induced asthma. Oxidative stress is likely to be one of the mechanisms causing the epithelial damage. Inhalation of irritants is likely to induce the release of reactive oxygen species by the epithelium. Furthermore, there may be an increased release of neuropeptides from the neuronal terminals, leading to neurogenic inflammation with release of substance P and neurokinins.

Annexe 3 Caractéristiques comparatifs de l'asthme et de la BPCO, Adapté Weitzenblum E [15, 38]

	Asthme	BPCO
Définition	Suivant GINA : maladie hétérogène, habituellement caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes. Il est défini par l'histoire des symptômes respiratoires tels que le sifflement, l'essoufflement, l'oppression thoracique et la toux qui varient au fil du temps et en intensité, avec une limitation variable du débit d'air expiré.	Suivant GOLD : maladie caractérisée par une persistance des symptômes respiratoires et une obstruction persistante qui est due une anomalie bronchique ou alvéolaire causée par une forte exposition aux particules ou gaz nocifs. Cette limitation du flux d'air est causée par une combinaison des pathologies des voies respiratoires inférieures (bronchiolite obstructive) et une destruction du parenchyme pulmonaire (emphysème).
Facteurs endogènes (liés à l'hôte)	<ul style="list-style-type: none"> • Génétique : comme prédisposition familiale ou encore Polymorphisme des récepteurs beta 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Facteurs génétiques (comme le déficit en alpha-1 antitrypsin) • HRB • Croissance pulmonaire
Facteurs exogènes (environnement)	Expositions aux allergènes Expositions professionnelles Expositions domestiques	<ul style="list-style-type: none"> • Fumée de cigarette • Poussières et produits chimiques • Pollution aérienne atmosphérique • Infections • Statut socio-économique
EFR	Peut être perturbée ou non	Perturbée avec le VEMS/CVF ≤ 70%.
Profil cellulaire	++éosinophiles Parfois neutrophiles Augmentation modérée des macrophages Augmentation des CD4 + Lymphocytes T Activation des mastocytes	++Neutrophiles Augmentation importante des macrophages Augmentation des CD8 + Lymphocytes T
Médiateurs inflammatoires	LTD4, IL-4, IL-5	LTB4, IL-8, TNF-α
Conséquences	Fragilisation de l'épithélium, épaissement de la membrane basale, métaplasie muqueuse et hyperplasie glandulaire	Métaplasie squameuse de l'épithélium, destruction du parenchyme, métaplasie muqueuse, hyperplasie glandulaire

Annexe 4 Diagnostics différentiels de l'asthme en fonction des symptômes et de l'âge du patient [15]

Age	Condition	Symptoms
6–11 years	Chronic upper airway cough syndrome Inhaled foreign body Bronchiectasis Primary ciliary dyskinesia Congenital heart disease Bronchopulmonary dysplasia Cystic fibrosis	Sneezing, itching, blocked nose, throat-clearing Sudden onset of symptoms, unilateral wheeze Recurrent infections, productive cough Recurrent infections, productive cough, sinusitis Cardiac murmurs Pre-term delivery, symptoms since birth Excessive cough and mucus production, gastrointestinal symptoms
12–39 years	Chronic upper airway cough syndrome Vocal cord dysfunction Hyperventilation, dysfunctional breathing Bronchiectasis Cystic fibrosis Congenital heart disease Alpha ₁ -antitrypsin deficiency Inhaled foreign body	Sneezing, itching, blocked nose, throat-clearing Dyspnea, inspiratory wheezing (stridor) Dizziness, paresthesia, sighing Productive cough, recurrent infections Excessive cough and mucus production Cardiac murmurs Shortness of breath, family history of early emphysema Sudden onset of symptoms
40+ years	Vocal cord dysfunction Hyperventilation, dysfunctional breathing COPD* Bronchiectasis Cardiac failure Medication-related cough Parenchymal lung disease Pulmonary embolism Central airway obstruction	Dyspnea, inspiratory wheezing (stridor) Dizziness, paresthesia, sighing Cough, sputum, dyspnea on exertion, smoking or noxious exposure Productive cough, recurrent infections Dyspnea with exertion, nocturnal symptoms Treatment with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor Dyspnea with exertion, non-productive cough, finger clubbing Sudden onset of dyspnea, chest pain Dyspnea, unresponsive to bronchodilators

Annexe 5 Evaluation du contrôle de l'asthme suivant les critères GINA 2017

A. Degré de contrôle des symptômes asthmatiques				
Au cours des 4 semaines précédentes,		Bien	Partiellement	Mal
Le patient a-t-il :		contrôlé	contrôlé	contrôlé
Présenté des symptômes diurnes plus de 2 fois/semaine ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	} Aucun des items	} 1 à 2 des items	} 3 à 4 des items
Été réveillé la nuit par son asthme ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>			
Eu besoin d'un traitement aigu plus de 2 fois/semaine ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>			
Présenté une limitation de son activité due à l'asthme ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>			
B. Facteurs de risque d'évolution négative de l'asthme				
Evaluation des facteurs de risque lors du diagnostic et régulièrement ensuite, surtout chez les patients faisant des crises.				
Mesure du VEMS en début de traitement, après 3-6 mois de traitement de contrôle et on note la meilleure valeur personnelle de la fonction respiratoire et on procède ensuite régulièrement à l'évaluation des risques identifiés.				
Les facteurs indépendants et potentiellement modifiables de risque d'exacerbation sont notamment :				
<ul style="list-style-type: none"> - Les symptômes asthmatiques insuffisamment contrôlés - Les CSI non prescrits, défaut d'observance ou mauvaise technique d'inhalation - Consommation excessive des BAAC - VEMS faible - Problèmes psychologiques ou socio-économiques - Certaines expositions comme au tabac - Comorbidités : obésité, rhino-sinusite - Eosinophiles dans le sang ou expectoration - Grossesse 				
La présence d'un ou de plusieurs de ces facteurs augmente le risque d'exacerbation même quand les symptômes sont bien contrôlés.				
Les facteurs de risque d'apparition d'une limitation fixe du flux expiratoire sont l'absence de traitement CSI, l'exposition à la fumée du tabac, les expositions professionnelles ou à des substances chimiques nocives, un VEMS faible, l'hypersécrétion chronique de mucus et la présence d'éosinophiles dans le sang ou crachats.				
Les facteurs de risque d'effets indésirables des médicaments sont :				
<ul style="list-style-type: none"> - Systémique : CSO fréquents ; CSI prolongés, à forte dose et/ou puissants ; prise concomitante d'inhibiteurs du P450 - Locaux : CSI puissants ou à forte dose, mauvaise technique d'inhalation 				

Cette table est tirée du manuel GINA 2017 [15]

VEMS : volume expiratoire maximal à la première seconde, CSI : corticostéroïdes inhalés, BAAC : beta agoniste à action courte, CSO : corticostéroïdes oraux

Annexe 6 Définition de stade du traitement de contrôle de l'asthme selon GINA 2017

Choix du traitement de contrôle préféré	Traitement aigu
Stade 1 -	BAAC à la demande
Stade 2 CSI à faible dose	
Stade 3 CSI/BAAP à faible dose	BAAC à la demande ou CSI/formotérol à faible dose
Stade 4 CSI/BAAP à dose moyenne/élevée	
Stade 5 traitement chez un spécialiste	

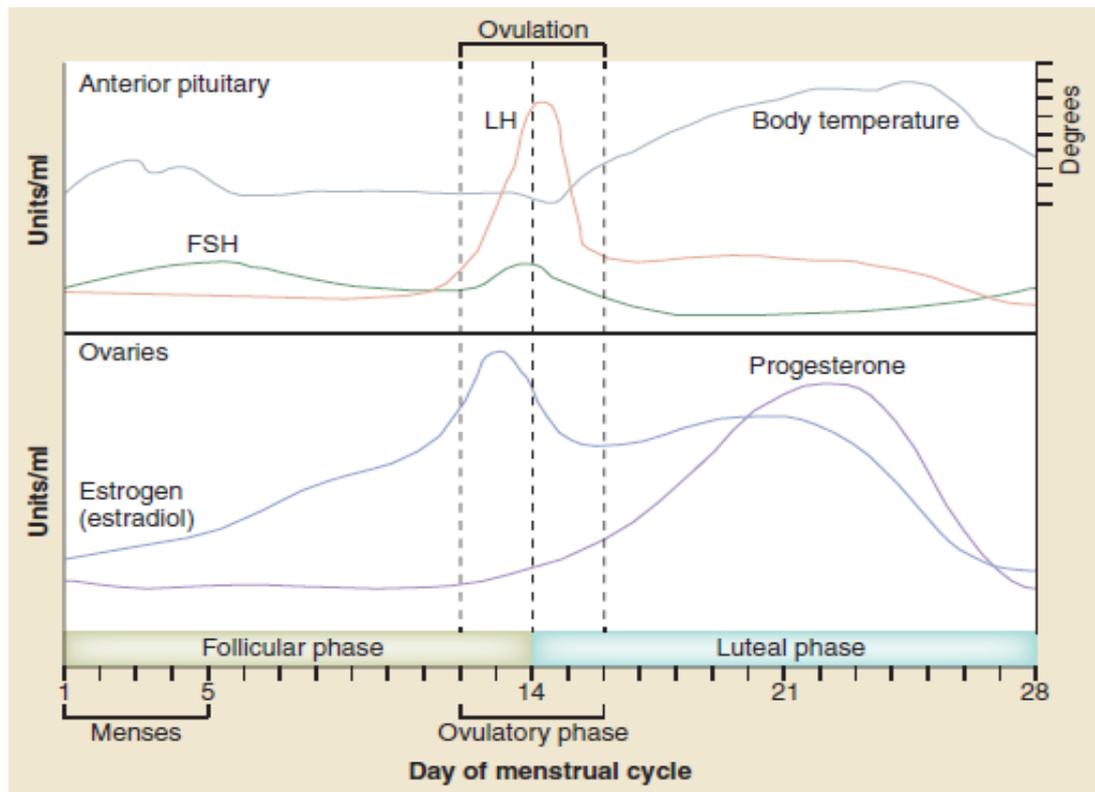
Le niveau de traitement ne peut être défini que après plusieurs évaluations suivant une approche cyclique (évaluation→ajustement du traitement→examen de la réponse→évaluation) permettant de définir le traitement optimal.

CSI : corticostéroïde inhalé, BAAP : beta agoniste à action prolongée, BAAC : beta agoniste à action courte, D'autres options de traitement comprennent l'ajout de théophylline, formotérol, tiotropium, des antagonistes des récepteurs des leucotriènes (LTRA), des anti-IgE (omalizumab) ou des anti-IL5 (mepolizumab), et dans des cas très précis, on peut proposer une immunothérapie sublinguale.

Annexe 7 Critères diagnostiques du syndrome de dysfonctionnement réactif des voies aériennes (RADS pour reactive airways dysfunction syndrome) [77]

1. Absence de troubles respiratoires préexistants, de symptomatologie de l'asthme ou une histoire d'asthme en rémission et de conditions pouvant simuler l'asthme.
2. Apparition de l'asthme se produisant après une seule exposition ou un accident.
3. Histoire d'une exposition à une vapeur, gaz, fumée ou fumée irritante à des concentrations très élevées.
4. Les symptômes d'asthme se développent dans les minutes ou les heures qui suivent et dans les 24 heures après l'exposition.
5. Présence d'un test à la méthacholine (ou équivalent) positif, signifiant une hyperréactivité bronchique après l'exposition.
6. Il peut ou ne pas y avoir une obstruction bronchique confirmée avec un test de la fonction respiratoire.
7. Absence d'autre trouble respiratoire pouvant expliquer les symptômes et les résultats.

Annexe 8 Evolution schématique des taux d'hormones sexuelles au cours du cycle menstruel



En bref, pendant les 4 jours après les règles les niveaux sériques de la FSH, LH, 17 β -œstradiol et progestérone sont faibles. Au cours de la phase folliculaire, le taux sérique de progestérone reste faible, tandis que les taux de FSH, de LH et de 17 β -œstradiol augmentent progressivement et atteignent leur pic autour de l'ovulation. L'ovulation est suivie par la phase lutéale au cours de laquelle les niveaux de FSH et de LH sont faibles, tandis que les taux sériques de progestérone et de 17 β -œstradiol sont modérément élevés. La chute de progestérone mais aussi des œstrogènes à la fin de la phase lutéale entraînent la survenue des menstruations et la fin d'un cycle.

Annexe 9 Niveaux sériques d'hormones sexuelles chez l'homme et la femme

	Hommes	Femmes non enceintes et en fonction des phases du cycle menstruel			Femmes enceintes	Femmes ménopausées
		folliculaire	pré ovulatoire	lutéale		
Testostérone	2-15ng/ml	200-800pg/ml	200-800pg/m	200-800pg/ml	1-1.4ng/ml	200-800pg/ml
	5-6 nM	0.7-2.5nM	0.7-2.5nM	0.7-2.5nM	3.5-5nM	0.7-2.5nM
Estradiol	15-50pg/ml	20-100pg/ml	150-400pg/ml	60-200pg/ml	1-40ng/ml	10-30pg/ml
	50-200PM	80-500PM	0.5-1.5nM	0.2-0.8nM	1-150nM	40-120pM
Progestérone	250-900pg/ml	0.3-1.2ng/ml	0.7-2.5ng/ml	1-18ng/ml	9-300ng/ml	<0.2-1.1ng/ml
	0.8-2.8nM	0.3-1.5nM	2-10nM	10-60nM	25-1000nM	0.6-3.5nM

Cette table est tirée de Townsend, E.A., V.M. Miller, and Y.S. Prakash, *Sex differences and sex steroids in lung health and disease. Endocr Rev*, 2012. **33**(1): p. 1-47[219]

Annexe 10 Revue de la littérature : Etudes sur les associations entre l'asthme et e statut ménopausique des femmes

Author/journal year of publication/Title	Design and study population	Objective	Methods	Main results and conclusions
R Troisi AJRCCM 1995 Menopause, post-menopausal estrogen preparations and the risk of adult-onset asthma	Cohort of NHS, 64,237 women, 34-68 years old, followed 10 years, biennially. MHT ever and never users were included.	To investigate the relationship between the menopausal status, exogenous hormone use and adult-onset asthma.	Definition of asthma: reported of doctor's diagnosed asthma. Definition of menopause: self-reported menopausal status (pre vs post-menopause (naturally or bilateral oophorectomy)). Statistics: Proportional hazard model stratified by MHT use , adjusted for age, smoking status, BMI. No stratification by BMI.	-Incidence of asthma was inversely related to age (cut off 50 years). -significant decrease in asthma risk in naturally postmenopausal women never MHT-users as compared to premenopausal women. Conclusion: negative effect of female sex hormones in asthma incidence.
F R Gomez Thorax 2006 HRT, BMI and asthma in peri-menopausal women: a cross sectional survey	Cross sectional study of RHINE, 2,206 women 46-54 years old, MHT ever and never users were included	Investigate association between HRT and asthma/hay fever in menopausal women and assess interaction of BMI in the association	Definition of Asthma: current asthma Definition of menopause: self-reported Statistics: logistic model adjusted for age, smoking, center, social classes -No stratification for BMI for the association of asthma and menopausal status.	-HRT was associated with risk of asthma, wheeze and hay fever mostly in lower tertile of BMI with significant interaction. - Menopause was not associated with asthma, wheeze or hay fever. Conclusion: no association between asthma and menopause. Significant association between MHT, asthma, and wheeze with significant interaction of obesity.
F R Gomez JACI 2007 Lung function respiratory symptoms and the menopause transition	Cross sectional study, ECHRS II (1998-2002). 1,274 women, aged 45-56 years old, only MHT never-users	To investigate the association between menopausal transition ,asthma and respiratory health and to see if BMI interacts in this association	Definition of asthma and respiratory symptoms: self-reported current asthma, respiratory symptoms, and objective outcomes: FEV1, FVC, and specific IgE. Definition of menstrual status: regular menstruation vs irregular menstruation for few months and amenorrhea for 6 months or longer. Statistics: Logistic and linear regression model adjusted for: height, age, center, BMI, pack years of smoking, education, including the term of - Stratification by BMI in tertile and interaction of BMI and menstrual was assess	-Women not menstruating for the last 6 months had significantly lower FEV1 values, lower FVC and more respiratory symptoms as compared to those regularly menstruated more marked in lean women with significant interaction -Higher odds of asthma only in lean women. Conclusions: protective effects of female sex hormones. Menopause is associated with lower lung function and more respiratory symptoms, especially among lean women.
Jarvis D, Allergy 2008 The association of asthma , atopy and lung function with HRT and	Cross sectional study of the health survey for England (HSE), 3,724 women 35-64	To investigate the association of asthma , atopy and lung function with	Definition of asthma: self-reported doctor diagnosed asthma, objective outcomes: total IgE and specific IgE to house dust mite (HDM), FEV1 and FVC	- surgical menopause was associated with more respiratory symptoms and doctor diagnosed asthma as compared to women still menstruated but no association was found for natural menopause

surgical cessation of menstruation in a population-based sample of English women	years old. MHT ever and never users were included	surgical menopause and the use of HRT	<p>Menstrual status: menstruated, stopped menstruated naturally, stopped because of surgery</p> <p>Statistics: Logistic regression model adjusted for age, smoking, social class, housing tenure, ethnicity and BMI</p> <p>-interaction with BMI (2 classes) and HRT was assess</p>	<p>-current use of HRT was associated with more respiratory symptoms and asthma as compared to never user mostly in lean women</p> <p>- significant interaction was found between BMI and HRT use</p> <p>- In the model with HRT and menstrual status, the association between respiratory symptoms, asthma and surgical menopause remains significant</p> <p>Conclusion: surgical cessation of menstruation was associated with more respiratory symptoms and asthma, the use of MHT in those women does not fully explain their increased morbidity. No association for natural menopause was reported</p>
Zemp E. Maturitas 2012 Asthma and the menopause : a systematic review and meta-analysis	Meta-analysis	To review the available literature to see if menopause is associated with asthma incidence and prevalence	<p>Medline search: 6 study includes: 5 cross sectionals and 1 longitudinal study only Meta-analysis No stratification by BMI was available</p>	<p>Conclusion: no significant association of menopause with asthma prevalence or incidence except for women reporting use of MHT.</p>
Triebner Kai, JACI 2016 Menopause as a predictor of new-onset asthma: A longitudinal Northern European population study	Cohort study RHINE, 2,322 women aged 45 to 65, followed for 12 years from 1999-2001 to 2010-2012, MHT never users only were included	to study whether the incidence of asthma and respiratory symptoms differ by menopausal status	<p>Definition of asthma: current asthma</p> <p>Definition of menopausal status: non menopausal vs transitional, early postmenopausal and late postmenopausal</p> <p>Statistic: Logistic regression model adjusted for age BMI, smoking, physical activity, education and center</p> <p>- Stratified analyses by BMI and interaction between BMI and menopausal status was assess</p>	<p>-The odds of new-onset asthma were increased in women who were transitional, early post- menopausal, and late postmenopausal at follow-up compared to non-menopausal women. The risk of respiratory symptoms increased in early post-menopausal and late postmenopausal women.</p> <p>The association of new-onset asthma and asthma and respiratory symptoms were stronger and significant only in women with higher BMI.</p> <p>Conclusion: New-onset asthma and respiratory symptoms increased in women becoming postmenopausal</p>

Annexe 11 Extrait du questionnaire ECRHS

Vous avez été vu(e) pour cette étude la dernière fois en

(mois)

(année)

JE VAIS VOUS POSER QUELQUES QUESTIONS. POUR COMMENCER, IL S'AGIRA SURTOUT DE VOTRE RESPIRATION. DANS LA MESURE DU POSSIBLE, REPONDEZ PAR 'OUI' OU PAR 'NON'.

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

NON OUI

SI 'NON' PASSER A LA QUESTION 2, SI 'OUI' :

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

NON OUI

- 1.2. Avez-vous eu ces sifflements quand vous n'étiez **pas** enrhumé(e)?

NON OUI

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

ANS

(Si les sifflements ont commencé alors que le participant était « bébé », indiquer l'âge : '01')

- 1.4. 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

COCHER UNE SEULE CASE

1
2
3

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

NON OUI

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

NON OUI

SI 'NON' PASSER A LA QUESTION 4, SI 'OUI' :

- 3.1. A quel âge avez-vous eu une crise d'essoufflement, au repos, pendant la journée pour la première fois?

ANS

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

NON OUI

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

NON OUI

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

NON OUI

7. A quelle fréquence avez-vous eu des accès ou quintes de toux dans les 12 derniers mois ?

- moins d'une fois par mois
- tous les mois, mais pas toutes les semaines
- toutes les semaines, mais pas tous les jours
- tous les jours

COCHER UNE SEULE CASE

1	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>

8. Toussez-vous **habituellement** en vous levant, en hiver?
[EN CAS DE DOUTE, UTILISER LA QUESTION 9.1 POUR CONFIRMER]

NON	OUI
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

NON	OUI
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SI 'NON' PASSER A LA QUESTION 10, SI 'OUI' :

9.1 Toussez-vous comme cela presque tous les jours pendant 3 mois de suite chaque année?

NON	OUI
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SI 'NON' PASSER A LA QUESTION 10, SI 'OUI' :

9.2 Depuis combien d'années avez-vous ce problème (de toux la plupart des jours pendant au moins 3 mois chaque année)?

ANNEES

<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------

10. Avez-vous **habituellement** des crachats provenant de la poitrine en vous levant, en hiver ?
[EN CAS DE DOUTE, UTILISER LA QUESTION 11.1 POUR CONFIRMER]

NON	OUI
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

NON	OUI
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SI 'NON' PASSER A LA QUESTION 12, SI 'OUI' :

11.1 Crachez-vous comme cela presque tous les jours pendant 3 mois de suite chaque année?

NON	OUI
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SI 'NON' PASSER A LA QUESTION 12, SI 'OUI' :

11.2 Depuis combien d'années avez-vous ce problème (de crachats provenant de la poitrine pendant au moins 3 mois chaque année)?

ANNEES

<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------

SI 'NON' AUX QUESTIONS 3 A 11 PASSER DIRECTEMENT A LA QUESTION 13 ;

SI 'OUI' A AU MOINS UNE DES QUESTIONS 3 A 11 REpondre A LA QUESTION 12

12. Dans les **12 derniers mois**, avez-vous eu des épisodes/périodes où vos symptômes (toux, crachats, essoufflements) étaient vraiment pires que d'habitude?

NON	OUI
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SI 'NON' PASSER A LA QUESTION 13, SI 'OUI' :

Dans les **12 derniers mois** :

12.1 Combien de fois avez-vous eu ces épisodes?

FOIS

<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------

12.2 Combien de fois ces épisodes vous ont obligé à consulter un médecin?

FOIS

<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------

12.3 Combien de fois votre traitement a été modifié suite à ces épisodes?

FOIS

<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------

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

FOIS

<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------

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

NON	OUI
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SI 'NON' PASSER A LA QUESTION 14, SI 'OUI' :

13.1 Avez-vous ces difficultés

- a) continuellement, donc votre respiration n'est jamais tout à fait normale?
- b) de façon répétée, mais cela s'arrange toujours complètement?
- c) seulement rarement?

COCHER UNE SEULE CASE

1	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>

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

NON	OUI
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SI 'OUI' : DECRIRE CETTE RAISON _____
PUIS PASSER A LA QUESTION 15,**

SI 'NON' :

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

NON	OUI
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SI 'NON' PASSER A LA QUESTION 14.2, SI 'OUI' :

14.1.1 Etes-vous essoufflé(e) quand vous marchez avec d'autres gens de votre âge en terrain plat?

NON	OUI
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SI 'NON' PASSER A LA QUESTION 14.2, SI 'OUI' :

14.1.1.1 Vous arrive-t-il de vous arrêter pour reprendre haleine quand vous marchez à votre propre allure en terrain plat?

NON	OUI
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SI 'NON' PASSER A LA QUESTION 14.2, SI 'OUI' :

14.1.1.1.1 Vous arrive-t-il de devoir vous arrêter pour reprendre votre souffle après avoir marché près de 100 mètres (ou quelques minutes) sur terrain plat

NON	OUI
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SI 'NON' PASSER A LA QUESTION 14.2, SI 'OUI' :

14.1.1.1.1.1 Etes-vous trop essoufflé(e) pour sortir de chez vous OU essoufflé(e) lorsque vous vous habillez ou déshabillez?

NON	OUI
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15. Avez-vous déjà eu de l'asthme?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NON	OUI

SI 'NON' PASSER A LA QUESTION 16, SI 'OUI' :

15.1 Cela a-t-il été confirmé par un médecin?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NON	OUI

15.2 Quel âge aviez-vous quand votre asthme a été confirmé par un médecin ?

ANS

<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------

15.3 A quel âge avez-vous eu votre première crise d'asthme?

ANS

<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------

15.4 A quel âge avez-vous eu votre dernière crise d'asthme?

ANS

<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------

15.5.1-6 Pendant quels mois de l'année avez-vous habituellement des crises d'asthme ?

- 15.5.1 Janvier / Février
- 15.5.2 Mars / Avril
- 15.5.3 Mai / Juin
- 15.5.4 Juillet / Août
- 15.5.5 Septembre / Octobre
- 15.5.6 Novembre / Décembre

NON	OUI
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NON OUI

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

SI 'NON' PASSER A LA QUESTION 15.9, SI 'OUI' :

15.7 Combien de crises avez-vous eues dans les **12 derniers mois**?

CRISES

15.8 Combien de crises avez-vous eues dans les **3 derniers mois**?

CRISES

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

COCHER UNE SEULE CASE

- 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

1

2

3

4

5

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

COCHER UNE SEULE CASE

- 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

1

2

3

4

5

15.11 Prenez-vous actuellement des médicaments pour l'asthme ?
(Y compris produits inhalés, aérosols, comprimés...)

NON OUI

15.12 Avez-vous un débitmètre de pointe à vous ?

NON OUI

SI 'NON' PASSER A LA QUESTION 15.13, SI 'OUI' :

15.12.1 A quelle fréquence l'avez-vous utilisé au cours des 3 derniers mois

- jamais
- certaines jours
- presque tous les jours

COCHER UNE SEULE CASE

1

2

3

15.13 Avez-vous des instructions écrites de votre médecin sur la façon de gérer votre asthme en cas d'aggravation ou de crise?

NON OUI

16. Est-ce qu'un médecin vous a déjà dit que vous aviez une bronchite chronique?

NON OUI

SI 'NON' PASSER A LA QUESTION 17, SI 'OUI' :

16.1 A quel âge avez-vous eu un diagnostic de bronchite chronique pour la première fois?

ANS

17. Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous aviez une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)?

NON OUI

SI 'NON' PASSER A LA QUESTION 18, SI 'OUI' :

17.1 A quel âge avez-vous eu un diagnostic de BPCO pour la première fois?

ANS

Annexe 12 Historique des taux de participation aux questionnaires E3N

Questionnaire	date	Femmes contactées N	Réponses N	Participation (%)
Première invitation	Juin 1990	500.000	98.995	20%
Q1	1990	98.995	98.995	100%
Q2	Janv. 1992	98.990	86.164	87% des Q1
Q3	juin 1993	93.055	74.529	80% des Q2
Q4	Déc. 1994	75.347	69.148	92% des Q3
Q5	Avril 1997	97.860	86.825	89% des Q1
Q6	Juin 2000	96.605	83.196	86 % des Q1
Q7	Juillet 2002	93.389	81.453	87% des Q1
Q8	Juillet 2005	93.121	71.411	77%
Q9	Juillet 2009	92.886	73.705	76%
Q10	Déc. 2011	87.751	70.516	80%
Q11	Sept. 2014	En cours	En cours	

Annexe 13 Exemple de macro utilisée pour comparer l'incidence de l'asthme chez les femmes de la cohorte E3N en fonction du statut ménopausique

```
%macro varadjust_allpdv;
menonat menochir oestrot oestrprogt thsautrt O_chlort exsmkt smk14t smk15t
leant overwghtt obeset nais39 nais43 nais46 nais46p college fac ALLERGY
low high/rl ties=efron ;

if .<menoage3<datedepoint and bmstatfinq8=2 then menonat=1; else menonat=0;
if .<menoage3<datedepoint and bmstatfinq8=3 then menochir=1; else
menochir=0;

nais39=0; nais43=0; nais46=0; nais46p=0;
if cohortep5=2 then nais39=1;
else if cohortep5=3 then nais43=1;
else if cohortep5=4 then nais46=1;
else if cohortep5=5 then nais46p=1;

college=0; fac=0;
if nivetude=1 then college=1;
else if nivetude=3 then fac=1;

ALLERGY=0;
if atopy=1 then allergy=1;else allergy=0;

exsmkt=0; smk14t=0; smk15t=0;
leant=0; overwghtt=0; obeset=0;
low=0; high=0;
oestrot=0; oestrprogt=0;O_chlort=0;thsautrt=0;

if ageq7 ne . and ageq7<=datedepoint then do;
tabact=tabac5q7;
clbmit=clbmiq7;
actphyst=actphysq7;
oestrot=o7;
oestrprogt=o_p7;
O_chlort=O_chlor7;
thsautrt=ths_a7;
end;
else if ageq6 ne . and ageq6<=datedepoint then do;
tabact=tabac5q6;
clbmit=clbmiq6;
actphyst=actphysq5;
oestrot=o6;
oestrprogt=o_p6;
O_chlort=O_chlor6;
thsautrt=ths_a6;
end;
else if ageq5 ne . and ageq5<=datedepoint then do;
tabact=tabac5q5;
clbmit=clbmiq5;
actphyst=actphysq5;
oestrot=o5;
oestrprogt=o_p5;
O_chlort=O_chlor5;
thsautrt=ths_a5;
end;
else if ageq4 ne . and ageq4<=datedepoint then do;
tabact=tabac5q4;
clbmit=clbmiq4;
```

```

actphyst=actphysq3;
oestrot=o4;
oestrprogt=o_p4;
O_chlort=O_chlor4;
thsautrt=ths_a4;
end;
else if ageq3or ne . and ageq3or<=datedepoint then do;
tabact=tabac5q3;
clbmit=clbmiq3;
actphyst=actphysq3;
oestrot=o3;
oestrprogt=o_p3;
O_chlort=O_chlor3;
thsautrt=ths_a3;
end;
else if ageq2 ne . and ageq2<=datedepoint then do;
tabact=tabac5q2;
clbmit=clbmiq2;
actphyst=actphysq3;
oestrot=o2;
oestrprogt=o_p2;
O_chlort=O_chlor2;
thsautrt=ths_a2;
end;

if clbmit=0 then leant=1;
else if clbmit=2 then overwghtt=1;
else if clbmit=3 then obeset=1;
if tabact=1 then exsmkt=1;
else if tabact=2 then smk14t=1;
else if tabact=3 then smk15t=1;
if actphyst=1 then low=1;
  else if actphyst=3 then high=1;
%mend varadjust_allpdv;

proc phreg data=E3N.par_intervalle0 multipass;
model (ageq2, datedepoint)*blastcum_missq8(0)=%varadjust_allpdv;

TITLE "comparaison incidence chez les post-ménopausées naturelles et
chirurgicales par rapport aux pré-ménopausées dans un modèle de Cox ajusté
sur les facteurs de confusion potentielle";
run;

```

Annexe 14 : Extrait du questionnaire EGEA sur les expositions domestiques aux divers produits de nettoyage

17. Combien de jours par semaine avez-vous accompli les opérations de nettoyage suivantes (dans les 12 derniers mois) ? Nombre de jours par semaine

	Jamais <1 j	1-3 j	4-7 j
a) Dépoussiérer, balayer, passer l'aspirateur, battre les tapis	_	_	_
b) Passer la serpillière, ou lessiver	_	_	_
c) Nettoyer la cuvette des toilettes	_	_	_
d) Lustrer, cirer le parquet/les meubles, shampooiner tapis/moquettes			
e) Nettoyer les vitres ou les miroirs			
f) Nettoyer la cuisine (vaisselle exclue)			

18. Combien de jours par semaine avez-vous utilisé les produits de nettoyage suivants (dans les 12 derniers mois) ?

- a) Poudre à laver, à récurer
- b) Tous nettoyeurs liquides, sauf produit vaisselle et lessive
- c) Cires et produits pour lustrer (sol, meubles)
- d) Produits pour blanchir, eau de javel
- e) Ammoniac
- f) Détartrants, acides
- g) Solvants, détachants
- h) Produits de nettoyage parfumés
- i) Autres produits de nettoyage, précisez :

19. Combien de jours par semaine avez-vous utilisé les sprays suivants (dans les 12 derniers mois) ?

- a) Sprays pour les meubles
- b) Sprays pour les vitres ou miroirs
- c) Sprays pour les tapis, la moquette, ou les rideaux
- d) Sprays pour laver le sol
- e) Sprays pour le four
- f) Sprays pour le repassage
- g) Sprays anti-mauvaises odeurs (pour rafraichir l'air)
- h) Autres sprays, précisez :

20. Combien de jours par semaine avez-vous eu les activités de bricolage ou de loisirs suivantes (dans les 12 derniers mois) ?

- a) Modélisme
- b) Bricolage
- c) Peinture, teinture
- d) Laboratoire photographie
- e) Jardinage
- f) Utilisation de colles, vernis, solvants de peintures
- g) Utilisation d'insecticides, d'herbicides

21. Depuis l'étude précédente, avez-vous pris l'une des mesures suivantes pour réduire les allergènes, ou l'exposition à des allergènes, à votre domicile :

- a) remplacer la moquette par du parquet ou une autre surface lisse sur le sol de la pièce que vous utilisez le plus ? non |_| oui |_|
- b) remplacer la moquette par du parquet ou une autre surface lisse sur le sol de votre chambre? non |_| oui |_|
- c) utiliser des sprays acaricides ? non |_| oui |_|