



Impact de la pollution de l'air extérieur sur la santé respiratoire dans deux études françaises

Anaïs Havet

► To cite this version:

Anaïs Havet. Impact de la pollution de l'air extérieur sur la santé respiratoire dans deux études françaises. Médecine humaine et pathologie. Université de Lille, 2019. Français. NNT : 2019LILUS019 . tel-02955516

HAL Id: tel-02955516

<https://theses.hal.science/tel-02955516>

Submitted on 2 Oct 2020

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.

UNIVERSITE DE LILLE

THESE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE de LILLE
Spécialité : Épidémiologie

Ecole doctorale **Biologie Santé** n°446

Impact de la pollution de l'air extérieur sur la santé respiratoire dans deux études françaises

Thèse présentée et soutenue à Lille le 18 Octobre 2019 par

Anaïs HAVET

Co-directeurs de thèse : Madame Rachel NADIF et Monsieur Luc DAUCHET

Composition du Jury

Président :	Delphine ALLORGE
Rapporteurs :	Pascal GUENEL Sophie LANONE
Examineurs :	Jérémie BOTTON Dominique COURCOT Johanna LEPEULE

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier chaleureusement mes directeurs de thèse Rachel et Luc. Je remercie du fond du cœur Rachel pour son encadrement, sa disponibilité, ses précieux conseils, de m'avoir transmis la passion de la recherche et de m'avoir donné l'opportunité de réaliser une partie de ma thèse dans une unité INSERM. Un grand merci à Luc pour son encadrement et pour toutes ces discussions riches en enseignement. Mes remerciements vont également à Régis, pour son accueil sur Lille, son soutien et ses conseils dans le domaine de la santé respiratoire. Je leur adresse toute ma reconnaissance, merci de m'avoir fait confiance.

Je remercie vivement Madame Delphine Allorge d'être la présidente de mon jury de thèse.

Je tiens à remercier Madame Sophie Lanone et Monsieur Pascal Guénel d'être rapporteurs de ma thèse et d'avoir jugé mon travail.

Je remercie également Monsieur Jérémie Botton, Monsieur Dominique Courcot et Madame Johanna Lepeule d'avoir examiné mon travail.

Un grand merci à Lydia pour tous ses conseils, sa gentillesse et sa bienveillance. Merci de m'avoir épaulé dès le début de mon internat en pharmacie, de m'avoir donné l'opportunité de réaliser des enseignements et merci pour toutes ces discussions très riches qui m'ont aidé dans mes réflexions et dans mes choix.

Je remercie les doctorants et anciens doctorants de Villejuif pour leur accueil et leur convivialité. Merci à Miora, pour son aide, sa gentillesse et son hospitalité.

Merci à Bénédicte pour ses précieux conseils dans le domaine de la pollution. Merci à Raphaëlle, Nicole et Orianne pour leur écoute et leurs axes d'amélioration lors de mes différentes répétitions. Merci à Valérie, Bénédicte, Margaux, Nino, Raphaëlle et Nicole pour l'ensemble de leurs suggestions et leurs relectures.

Ce travail de recherche a été réalisé avec les données de l'étude EGEA (Etude des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme) et avec les données de l'étude ELISABET (Enquête Littoral Souffle Air Biologie et Environnement), je souhaite donc remercier l'ensemble des participants ainsi que toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration et au recueil des données de ces deux études.

J'adresse mes derniers remerciements à ma famille. Mille mercis à ma maman et à mes grands-parents qui ont toujours cru en moi, merci pour votre amour, votre réconfort et votre énergie. Merci Parrain pour ton soutien. Merci Quentin pour ton aide au quotidien et tes encouragements.

Clin d'œil à mon rayon de soleil.

« Tu n'es plus là où tu étais, mais tu es partout là où je suis » Victor Hugo.

Articles originaux (*Impact Factor* 2018)

Havet A, Zerimech F, Sanchez M, Siroux V, Le Moual N, Brunekreef B, Stempfelet M, Künzli N, Jacquemin B, Matran R, Nadif R. Outdoor air pollution, exhaled 8-isoprostane and current asthma in adults: the EGEA study. *European Respiratory Journal* 2018 Apr 4; 51(4):1702036. (IF 12,2)
<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02036-2017>

Havet A, Li Z, Zerimech F, Sanchez M, Siroux V, Le Moual N, Brunekreef B, Stempfelet M, Künzli N, Jacquemin B, Varraso R, Matran R, Nadif R. Does the oxidative stress play a role in the associations between outdoor air pollution and persistent asthma in adults? Findings from the EGEA study. *Environmental Health*. Sous presse. (IF 4,4)

Havet A, Hulo S, Cuny D, Riant M, Occelli F, Cherot-Kornobis N, Giovannelli J, Matran R, Amouyel P, Edmé J L, Dauchet L. Residential exposure to outdoor air pollution and adult lung function, including small airway function. *International Journal of Epidemiology*. Soumis. (IF 7,3)

Riant M, Meirhaeghe A, Giovannelli J, Occelli F, Havet A, Cuny D, Amouyel P, Dauchet L Associations between long-term exposure to air pollution, glycosylated hemoglobin, fasting blood glucose and diabetes mellitus in northern France. *Environment International*. 2018 Nov; 120:121-129. (IF 7,3)
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.034>

Communiqué de presse

More evidence shows exposure to traffic and outdoor air pollution increases risk of asthma. *European Respiratory Society* 3 Avril 2018.

<https://www.ersnet.org/the-society/news/more-evidence-shows-exposure-to-traffic-and-outdoor-air-pollution-increases-risk-of-asthma>

Communication orale

Havet A, Li Z, Zerimech F, Sanchez M, Siroux V, Le Moual N, Brunekreef B, Stempfelet M, Künzli N, Jacquemin B, Varraso R, Matran R, Nadif R. Outdoor air pollution, fluorescent oxidation products and persistent asthma: the EGEA study. *Joint Annual Meeting of the International Society of Exposure Science and the International Society for Environmental Epidemiology*. EHP Sept 2018; 2018(1).
<https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/isesisee.2018.O01.03.45>

Poster discussions

Havet A, Li Z, Zerimech F, Sanchez M, Siroux V, Le Moual N, Brunekreef B, Stempfelet M, Künzli N, Jacquemin B, Varraso R, Matran R, Nadif R. Outdoor air pollution, fluorescent oxidation products and persistent asthma: the EGEA study. *European Respiratory Society International Congress*. ERJ 2018, 52: PA3910.
<https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA3910>

Havet A, Zerimech F, Sanchez M, Huyvaert H, Siroux V, Le Moual N, Brunekreef B, Stempfelet M, Künzli N, Jacquemin B, Matran R, Nadif R. Outdoor air pollution, exhaled 8-isoprostane and current asthma in adults of EGEA study. *European Respiratory Society International Congress*. ERJ 2017; 50:PA3513.
<http://dx.doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.PA3513>

Thematic posters

Havet A, Hulo S, Cuny D, Occelli F, Cherot-Kornobis N, Giovannelli J, Matran R, Amouyel P, Edmé J L, Dauchet L. Outdoor air pollution and lung function in middle-aged adults of the ELISABET study. *Joint Annual Meeting of the International Society of Exposure Science and the International Society for Environmental Epidemiology. EHP* Sept 2018 2018(1).

<https://ehp.niehs.nih.gov/doi/abs/10.1289/isesisee.2018.P03.1830>

Havet A, Hulo S, Cuny D, Occelli F, Cherot-Kornobis N, Giovannelli J, Matran R, Amouyel P, Edmé J L, Dauchet L. Outdoor air pollution and lung function in middle-aged adults of the ELISABET study. *European Respiratory Society International Congress. ERJ* 2018 52: PA4493.

<https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA4493>

Résumé des travaux du Master 2 Recherche en Santé Publique de Paris Sud

Havet A, Zerimech F, Sanchez M, Huyvaert H, Siroux V, Le Moual N, Jacquemin B, Matran R, Nadif R. Étude des associations entre la pollution atmosphérique et les niveaux du 8-isoprostane dans l'étude EGEA. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 2017; 65(2):172-173. <http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2017.01.110>

8-iso	8-isoprostane
AASQA	Associations Agréées de Surveillance de la Qualité de l’Air
AHEI	<i>Alternate Healthy Eating Index</i>
AL	Antileukotriènes
AMPc	Adénosine Monophosphate Cyclique
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
B2CA	$\beta 2$ agoniste de Courte durée d’Action
B2LA	$\beta 2$ agoniste de Longue durée d’Action
BAN	Banque des Adresses Nationale
BMRC	<i>British Medical Research Council</i>
BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CAE	Condensat de l’Air Exhalé
CAT	Catalase
COV	Composés Organiques Volatiles
COX	Cyclooxygénases
CSI	Corticoïdes Stéroïdiens Inhalés
CSP	Catégorie Socioprofessionnelle
CUD	Communauté Urbaine de Dunkerque
CUDL	Communauté Urbaine de Lille
CV	Coefficient de Variation
CVF	Capacité Vitale Forcée
DALYS	<i>Disability-Adjusted Life Year</i>
DEM25-75	Débit Expiratoire Maximal entre 25% et 75% de la CVF
DEM75	Débit Expiratoire Maximal à 75% de la CVF
DEP	Débit Expiratoire de Pointe
DO	Densité Optique
ECRHS	<i>European Community Respiratory Health Survey</i>
ECSC	<i>European Coal and Steel Community</i>
EDC	Effet Direct Contrôlé

EDI	<i>European Deprivation Index</i>
EDN	Effet Direct Naturel
EFR	Exploration Fonctionnelle Respiratoire
EGEA	Etude épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme
EIN	Effet Indirect Naturel
EIP	Effet Indirect Pur
ELISABET	Enquête Littoral Souffle Air Biologie et Environnement
ERO	Espèces Réactives de l'Oxygène
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
ESCAPE	<i>European Study of Cohorts for Air Pollution Effects</i>
ET	Effet Total
FeNO	Fraction exhalée du monoxyde d'azote
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GLI	<i>Global Lung Initiative</i>
GPx	Glutathion Peroxidase
HAP	Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
HRB	Hyperréactivité Bronchique
IC	Intervalle de Confiance
IFEN	Institut Français de l'Environnement
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IMC	Indice de Masse Corporelle
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INT _{med}	Interaction médiée
INT _{ref}	Interaction de référence
IRIS	Ilôts Regroupés pour l'Information Statistique
IUATLD	<i>International Union Against Tuberculosis and Lung Disease</i>
LBA	Liquide Broncho Alvéolaire
LD	Limite de Détection
LLN	<i>Lower Limit of Normal</i>
LUR	<i>Land Use Regression</i>

m ³	Mètre cube
MG	Moyenne Géométrique
mL	Millilitre
NO	Monoxyde d'azote
NO ₂	Dioxyde d'azote
NO _x	Oxydes d'azote
O ₃	Ozone
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
ORa	Odds Ratio ajusté
pg	Picogramme
PK	Protéine Kinase
PM	<i>Particulate Matter</i>
POFs	Produits d'Oxydation Fluorescents
Q1	Premier quartile ou quartile au 25 ^e percentile
Q3	Troisième quartile ou quartile au 75 ^e percentile
RFU	<i>Relative Fluorescence Unit</i>
SIG	Système d'Information Géographique
SO ₂	Dioxyde de soufre
SOD	Superoxyde Dismutase
TAHS	<i>Tasmanian Longitudinal Health Study</i>
Th	<i>T-helper</i>
TSLP	<i>Thymic Stromal Lymphopoietin</i>
TVO	Troubles Ventilatoires Obstructifs
VEMS	Volume Expiratoire Maximal en une Seconde

ETAT DE LA QUESTION	9
I. Santé respiratoire	9
I.1. L'asthme	9
I.1.1. Aspects cliniques et mécanismes physiopathologiques	9
I.1.2. Diagnostic et traitements	10
I.1.3. Phénotypes, endotypes d'asthme et émergence des biothérapies	15
I.1.4. Aspects épidémiologiques	19
I.2. La fonction ventilatoire	22
I.2.1. Mesure de la fonction ventilatoire	22
I.2.2. Aspects épidémiologiques	24
I.3. Déterminants de l'asthme et de la fonction ventilatoire	25
II. La pollution de l'air extérieur	28
II.1. Surveillance de la qualité de l'air.....	28
II.2. Description des principaux polluants de l'air extérieur	30
II.3. Pollution de l'air extérieur et santé	34
III. Le stress oxydant	38
III.1. Espèces réactives de l'oxygène et réponse antioxydante.....	38
III.2. Marqueurs biologiques de dommages liés au stress oxydant.....	41
III.3. Marqueurs biologiques de dommages liés au stress oxydant et santé	42
III.4. Pollution de l'air extérieur et marqueurs biologiques de dommages liés au stress oxydant.....	43
OBJECTIFS DE LA THESE	45
MATERIELS ET METHODES	47
I. Etude EGEA	47
II. Etude ELISABET	50
III. Phénotypes d'asthme et fonction ventilatoire	51
IV. Collection des condensats de l'air exhalé et mesure du 8-isoprostane dans l'étude EGEA	55
V. Collection des échantillons sanguins et mesure des POFs dans l'étude EGEA	56
VI. Procédure d'estimation des niveaux de pollution de l'air extérieur	57
VII. Comparaison des matériels et des méthodes entre l'étude ELISABET et l'étude EGEA	61
VIII. Stratégie d'analyse	63
VIII.1. Associations entre pollution de l'air extérieur et asthme et rôle des marqueurs biologiques de dommages liés au stress oxydant dans ces associations dans l'étude EGEA.	63
VIII.2. Associations entre pollution de l'air extérieur et fonction ventilatoire dans l'étude ELISABET et dans l'étude EGEA	69

RESULTATS.....	73
I. Associations entre pollution de l'air extérieur et asthme et rôle des marqueurs biologiques de dommages liés au stress oxydant dans ces associations dans l'étude EGEA.....	73
I.1. Pollution de l'air extérieur, niveau de 8-isoprostane et phénotypes d'asthme.....	73
I.1.1. Analyses transversales à EGEA2	73
I.1.2. Analyses longitudinales entre EGEA2 et EGEA3	95
I.2. Pollution de l'air extérieur, niveaux des POFs et phénotypes d'asthme.....	102
I.2.1. Analyses transversales à EGEA2	102
I.2.2. Analyses longitudinales entre EGEA2 et EGEA3	118
II. Associations entre pollution de l'air extérieur et fonction ventilatoire dans l'étude ELISABET et l'étude EGEA	130
II.1. Dans l'étude ELISABET	130
II.2. Dans l'étude EGEA	145
DISCUSSION.....	161
I. Associations entre pollution de l'air extérieur et phénotypes d'asthme et rôle des marqueurs biologiques liés au stress oxydant dans ces associations dans l'étude EGEA	161
II. Associations entre pollution de l'air extérieur et fonction ventilatoire dans l'étude ELISABET et dans l'étude EGEA.....	177
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	191
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	195
ANNEXES	215

I. Santé respiratoire

I.1. L'asthme

I.1.1. Aspects cliniques et mécanismes physiopathologiques

La définition de l'asthme a évolué au cours des trois dernières décennies parallèlement à la compréhension de la physiopathologie et des différents tableaux cliniques [1]. Selon la *global initiative for asthma* (GINA), l'asthme se définit comme une maladie hétérogène caractérisée par une inflammation chronique des voies respiratoires, des symptômes respiratoires tels qu'une respiration sifflante, un essoufflement, une oppression thoracique et une toux qui varient avec le temps et en intensité, et par une limitation variable du débit expiratoire » [2]. Les symptômes de l'asthme peuvent être exacerbés après un effort physique, une exposition au froid, aux virus et aux allergènes [3]. L'asthme peut être occasionnel, lorsque les crises surviennent ponctuellement en présence d'un ou plusieurs facteurs déclenchant : l'asthme est alors dit intermittent. Il est parfois persistant s'il subsiste tout au long de l'année, et peut-être plus ou moins sévère selon l'intensité et la fréquence des crises [4]. L'asthme dans sa forme la plus grave (crise d'asthme aigu sévère) se caractérise par un bronchospasme majeur, une impossibilité de parler, des troubles de la vigilance, une cyanose, une tachycardie et une polypnée. Le pronostic vital peut être engagé nécessitant une hospitalisation.

D'un point de vue physiopathologique, l'asthme est une maladie multicellulaire caractérisée par une infiltration d'éosinophiles, de basophiles, de mastocytes et de lymphocytes *T-helper* (*Th*) CD4 dans la sous-muqueuse des voies aériennes [5]. Cet infiltrat inflammatoire est accompagné par un remodelage aérien et une hypersécrétion du mucus en faveur d'une obstruction bronchique partiellement ou totalement réversible. Cette dernière est généralement associée à une hyperréactivité bronchique (HRB) correspondant à une réaction exagérée du muscle lisse bronchique lors de l'exposition à un stimulus. L'asthme peut avoir une composante allergique [6]. Le processus allergique se définit par une phase de sensibilisation où la première introduction de l'allergène est reconnue par les cellules présentatrices de l'antigène telles que les cellules dendritiques, et une réponse immunitaire *Th2* se met alors en place (figure 1, page 10). La voie *Th2* active la production de lymphocytes B induisant la formation d'immunoglobuline (Ig)E

spécifiques dont une partie se déverse dans le sang et une autre se fixe sur les mastocytes et les basophiles (figure 1, [6]). Les IgE créent ensuite des complexes immuns spécifiques avec l'allergène associés à un processus inflammatoire bronchique impliquant diverses cytokines telles que les interleukines (IL)-13, IL-4 et IL-5. Lors d'un deuxième contact avec l'antigène, les complexes antigène-IgE spécifiques se mettent en place directement, provoquant la dégranulation des mastocytes et des basophiles puis la libération dans les bronches de médiateurs allergiques tels que l'histamine, les prostaglandines et les leucotriènes.

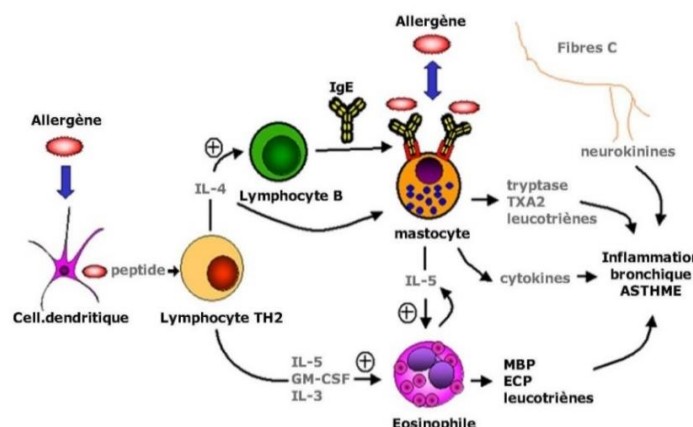


Figure 1. Physiopathologie de l'asthme allergique [6].

1.1.2. Diagnostic et traitements

Le diagnostic de l'asthme repose d'une part sur l'identification d'une combinaison de symptômes respiratoires tels que la respiration sifflante, la dyspnée, l'oppression thoracique et la toux. Le profil des symptômes est important car ces symptômes respiratoires peuvent être liés à des affections aiguës ou chroniques autres que l'asthme [1]. Le diagnostic repose également sur la mesure de la fonction ventilatoire ou spirométrie afin d'évaluer l'obstruction bronchique et sa réversibilité. Un rapport VEMS (volume expiratoire maximal en une seconde)/CVF (capacité vitale forcée) inférieur à 0,70, appelé couramment rapport de Tiffeneau, reflète une obstruction bronchique. Lorsque le VEMS augmente de plus de 200 millilitres (mL) et de plus de 12% de la valeur de base après l'inhalation d'un bronchodilatateur à action rapide tel que le salbutamol, l'obstruction bronchique est dite réversible [1]. Le test de réversibilité est utile pour différencier l'asthme de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Le VEMS est un paramètre spirométrique plus fiable que le débit expiratoire de pointe (DEP) pour évaluer la présence d'un asthme [1]. Selon la GINA 2019, la mesure de la fonction ventilatoire est l'indicateur le plus utile pour le suivi des crises d'asthme [1]. Elle doit être réalisée au moment du diagnostic, 3 à 6 mois après le début du traitement puis annuellement. Il est également possible de réaliser un test de provocation bronchique à la méthacholine pour évaluer l'HRB,

un des mécanismes physiopathologiques de l'asthme. Ce test est plus utile pour exclure un diagnostic d'asthme que pour l'établir [7]. La métacholine est un agoniste non spécifique des récepteurs muscariniques provoquant une bronchoconstriction. Si le VEMS reste stable, une nouvelle dose de métacholine est administrée. Le test s'arrête lorsque le VEMS chute d'au moins 20%. Ce test se réalise à l'hôpital et est contre-indiqué notamment chez les patients ayant comme antécédent médical une insuffisance respiratoire sévère ou encore une hypertension artérielle instable.

Dans les dernières recommandations de la GINA, pour évaluer un patient asthmatique, il est recommandé de vérifier à la fois le contrôle de l'asthme, les comorbidités et le traitement du patient (tableau 1, [1]).

Tableau 1. Comment évaluer un patient avec de l'asthme selon la GINA 2019 ? [1]

1. Contrôle de l'asthme - Evaluer la maîtrise des symptômes et les facteurs de risque

- Évaluer la maîtrise des symptômes au cours des 4 dernières semaines
 - Identifier tout facteur de risque modifiable de mauvais résultats
 - Mesurer la fonction ventilatoire avant de commencer le traitement, 3 à 6 mois plus tard, puis au moins annuellement chez la plupart des patients.
-

2. Y a-t-il des comorbidités ?

Notamment : rhinite, rhino sinusite chronique, reflux gastro-œsophagiens, obésité, apnée obstructive du sommeil, dépression et anxiété.

Les comorbidités doivent être identifiées car elles peuvent contribuer aux symptômes respiratoires, aux poussées et à la mauvaise qualité de vie. Leur traitement peut compliquer la prise en charge de l'asthme.

3. Consigner le traitement du patient et poser des questions sur les effets secondaires.

- Surveiller le patient à l'aide de son inhalateur pour vérifier sa technique
 - Discuter ouvertement de l'observance
 - Vérifier que le patient a un plan d'action écrit contre l'asthme
 - Demander au patient quelles sont ses attitudes et ses objectifs concernant son asthme.
-

Les objectifs de la prise en charge de l'asthme sont de réduire le risque de décès, les exacerbations, les dommages des voies respiratoires et les effets secondaires des médicaments [1]. Les objectifs à long-terme sont de réduire les risques et de contrôler les symptômes. La prise en charge de l'asthme repose sur l'éviction des facteurs déclenchant et sur un traitement spécifique.

Les bronchodilatateurs

▪ Les β_2 -agonistes

Les β_2 -agonistes appartiennent à la classe thérapeutique des bronchodilatateurs et s'administrent par voie inhalée [8]. Leur principal effet est la relaxation des muscles lisses bronchiques. Leur liaison sur le récepteur β_2 bronchique provoque la stimulation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) (figure 2). L'AMPc active les protéines kinases (PK) qui participent à la phosphorylation de protéines régulatrices du tonus musculaire et permettent ainsi la relaxation des muscles bronchiques [8]. Deux types de β_2 -agonistes sont disponibles. Les β_2 -agonistes de courte durée d'action (B2CA) tels que le salbutamol (Ventoline®) et la terbutaline (Bricanyl®) avec une durée d'action de 3 à 6 heures. Ces molécules sont indiquées dans le traitement symptomatique de la crise d'asthme et dans la prévention de l'asthme d'effort. Les β_2 -agonistes de longue durée d'action (B2LA) tels que le salmétérol (Serevent®) et le formotérol (Foradil®) dont la durée d'action peut atteindre 12 heures, sont indiqués dans le traitement symptomatique continu de l'asthme. Les effets indésirables sont des tremblements des extrémités, des céphalées et de la tachycardie.

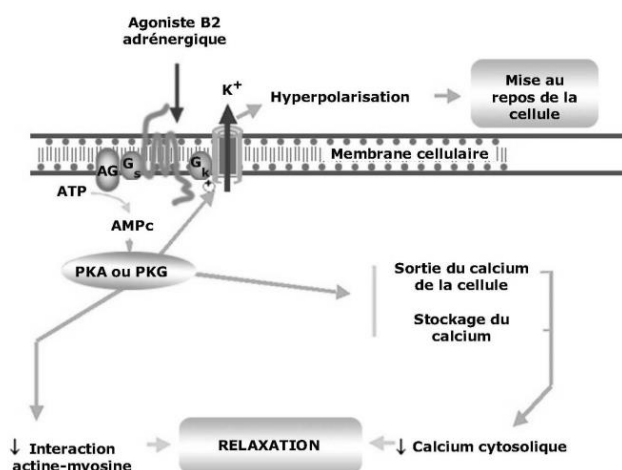


Figure 2. Mécanisme d'action des β_2 -agonistes [8].

▪ Les anticholinergiques

Les anticholinergiques font également partis de la classe thérapeutique des bronchodilatateurs [8]. Ils peuvent être associés à un β 2-agoniste mais ne sont pas indiqués en première intention. Le bromure d'ipratropium (Atrovent®), pris par voie inhalée, inhibe les récepteurs muscariniques participant à la bronchoconstriction. Il peut provoquer une toux et une sécheresse buccale.

Les anti-inflammatoires

▪ Les antileucotriènes

Les antileucotriènes tels que le Montelukast (Singulair®) est un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes inhibant la bronchoconstriction et la sécrétion du mucus [8]. Ce médicament peut induire une asthénie, des troubles digestifs et une sécheresse buccale.

▪ Les corticoïdes

Les corticoïdes stéroïdiens vont limiter l'action de divers médiateurs de l'inflammation [8]. Les corticoïdes stéroïdiens inhalés (CSI) sont le bécloéthasone (Becotide®), le budésonide (Pulmicort®) et la fluticasone (Flixotide®). Leurs effets indésirables sont la candidose oropharyngée nécessitant un rinçage buccal après chaque utilisation, une gêne pharyngée et une raucité de la voix. Pour les exacerbations non contrôlées, la voie orale est prescrite avec la prednisone (Cortancyl®) et la prednisolone (Solupred®), et la voie intraveineuse est réservée à l'asthme sévère. Leurs effets indésirables à court-terme sont une hyperglycémie et des troubles digestifs, et à long-terme un risque de cataracte, d'ostéoporose, des troubles du sommeil, une augmentation de l'appétit et des changements d'humeur [6]. Le tableau 2 page 14 présente le traitement de l'asthme en fonction du stade de la maladie selon les recommandations de la GINA 2019 [1].

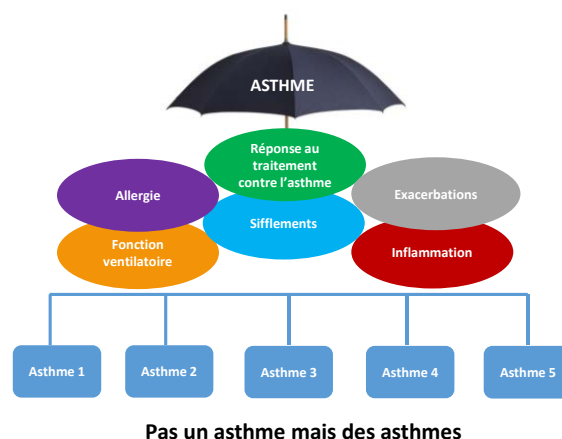
A partir de 2019, la GINA recommande que les adultes et adolescents asthmatiques reçoivent un traitement contenant des CSI afin de réduire leur risque d'exacerbations sévères et de contrôler leurs symptômes plutôt que de commencer le traitement avec un B2CA [1]. Bien que les recommandations liées au traitement de l'asthme aient progressées ces dernières années, environ 5 à 10 % des patients asthmatiques sont réfractaires aux traitements disponibles [9]. Les différentes réponses aux traitements reflètent une hétérogénéité sous-jacente de l'asthme et nécessitent le développement de nouvelles thérapies.

Tableau 2. Traitement de l'asthme selon la GINA 2019 [1].

	Etape 1	Etape 2	Etape 3	Etape 4	Etape 5
Premier choix	CSI-formotérol faible dose si besoin	CSI faible dose ou CSI-formotérol faible dose si besoin	CSI-B2LA faible dose	CSI-B2LA moyenne dose	CSI-B2LA forte dose Ajout d'une thérapie (tiotropium, anti-IgE, anti-IL)
Alternatives	CSI faible dose à prendre avec la prise de B2CA	AL <u>ou</u> CSI faible dose à prendre avec la prise de B2CA	CSI moyenne dose <u>ou</u> CSI faible dose + AL	CSI forte dose Ajout tiotropium* <u>ou</u> + AL	Ajout Corticoïdes oraux faible dose et prendre en compte les effets indésirables
Si besoin			Faible dose CSI/formotérol <u>ou</u> B2CA		
B2CA : β_2 agoniste de courte durée d'action ; B2LA : β_2 agoniste de longue durée d'action ; CSI : corticoïdes stéroïdiens inhalés ; AL : antileucotriènes ; IgE : immunoglobuline de type E ; IL ; interleukine.					

I.1.3. Phénotypes, endotypes c

Les recherches menées ces dernières années ont permis de mettre avant qu'il n'existe pas un asthme m des asthmes [10, 11]. C'est une mala d'expression variable au cours du ten pour laquelle l'âge de début est un fact très discriminant. L'asthme déb généralement dans l'enfance, et p rester stable tout au long de la \ disparaître, réapparaître, et s'aggraver tout âge. Afin de mieux comprendre



l'asthme ou hétérogénéité phénotypique, un groupe d'expert a récemment propose de repenser le concept de l'asthme en « décomposant » la maladie [11]. Certains domaines de la maladie tels que l'expression clinique, les réponses inflammatoires et allergiques, les troubles de la physiologie respiratoire, les dommages et le remodelage des voies aériennes se prêtent à des stratégies thérapeutiques actuelles et ont été décrits comme des « traits traitables » (figure 3, [11, 12]).

Le contrôle de l'asthme est un phénotype particulier de l'asthme qui détermine l'intensité des effets de la maladie perçus par le patient ou comment ils ont été atténués ou éliminés par le traitement [2]. Le tableau 3 décrit les critères définissant le contrôle de l'asthme en trois classes selon les recommandations de la GINA 2019 [1].

Tableau 3. Critères du contrôle de l'asthme selon la GINA 2019 [1].

Au cours des 4 dernières semaines, le patient a-t-il :		Contrôle de l'asthme
oui	non	
Présenté des symptômes diurnes plus de 2 fois par semaine	☐	☐
Été réveillé la nuit par son asthme	☐	☐
Eu besoin d'un traitement aigu plus de 2 fois par semaine	☐	☐
Présenté une limitation de son activité due à l'asthme	☐	☐

Bien contrôlé : aucun item
Partiellement contrôlé : 1-2 items
Mal contrôlé : 3-4 items

Le contrôle de l'asthme repose sur le contrôle des symptômes et des facteurs de risque tels qu'une mauvaise adhérence au traitement ou une exposition au tabac. Le DEP sert également au contrôle de l'asthme. Un DEP $\geq 80\%$ correspond à l'absence d'asthme ou à un asthme contrôlé. Un DEP compris entre 60 et 80% correspond à

une crise d'asthme et nécessite alors la prise d'un traitement. Un DEP <60% traduit une crise d'asthme aigu et sévère nécessitant une consultation médicale. L'index français du contrôle de l'asthme était l'un des plus faibles d'Europe entre 2012 et 2013 (figure 4, [13]).

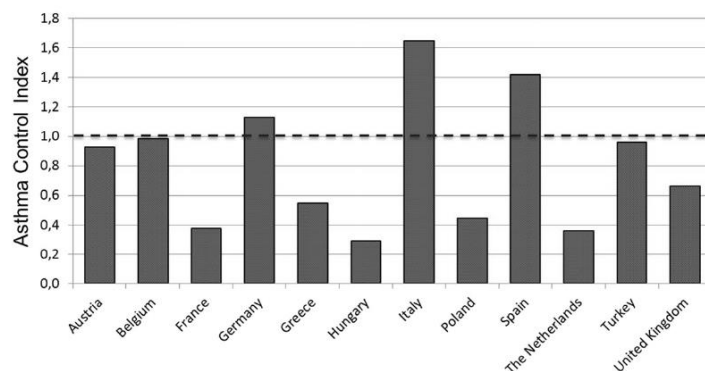


Figure 4. Index du contrôle de l'asthme selon les pays Européens [13].

Selon une revue de la littérature datant de 2013, plus le contrôle de l'asthme est efficace plus l'utilisation des ressources en soins de santé est faible et plus la qualité de vie des patients est élevée [14]. Un mauvais contrôle de la maladie a été trouvé associé à un plus grand nombre d'hospitalisations et de visites aux urgences. En comparaison à des patients avec un asthme contrôlé, les patients avec un asthme non contrôlé étaient davantage limités dans leur activité physique, et les coûts pour un asthme non contrôlé étaient deux fois plus élevés que pour un asthme contrôlé [14]. Les facteurs de risque d'un mauvais contrôle de l'asthme sont multiples. Le sexe féminin, l'âge avancé, un faible niveau d'éducation, le tabagisme actif [13, 15] ainsi que l'obésité et une mauvaise adhérence au traitement sont associés à un asthme mal contrôlé [13]. Une étude française menée auprès de 501 adultes a montré que l'asthme non contrôlé était plus fréquent chez les utilisateurs de CSI que chez les non utilisateurs [16]. Une explication possible est que ces patients consommaient plus de CSI car leur asthme était plus difficilement contrôlable. Cette étude a également rapporté que les facteurs associés à l'asthme non contrôlé étaient différents entre les individus prenant des CSI et ceux n'en prenant pas tels que le genre ou encore le niveau d'IgE. Récemment le contrôle de l'asthme a également été trouvé associé à des profils spécifiques de cytokines mesurées dans le sérum [17]. Une connaissance plus approfondie des déterminants associés au contrôle de l'asthme est donc nécessaire d'une part pour identifier les patients à risque élevé d'asthme mal contrôlé, et d'autre part pour prescrire le meilleur traitement. En ce qui concerne les facteurs environnementaux, une étude française réalisée parmi 481

adultes a montré que l'exposition aux particules et à l'ozone était associée au mauvais contrôle de l'asthme [18]. **Cependant, la littérature portant sur les associations entre l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur et le contrôle de l'asthme est peu abondante.**

L'hétérogénéité phénotypique de l'asthme est maintenant associée à des endotypes qui correspondent à des mécanismes physiopathologiques sous-jacents et par conséquent à des marqueurs biologiques [12, 19, 20]. Depuis ces dernières années, de multiples biothérapies se développent pour cibler et traiter des phénotypes et des endotypes d'asthme particuliers. Plus particulièrement, la compréhension de l'immunopathologie de l'asthme sévère a permis le développement de biothérapies ciblant l'inflammation éosinophilique médiée par la voie *Th2* et donc la formulation de nombreux anticorps contre les interleukines 4, 5 et 13 [5, 21]. Cette inflammation éosinophilique constitue un des principaux endotypes de l'asthme sévère et se retrouve chez 80 % des asthmatiques n'ayant jamais reçu de corticoïdes stéroïdiens et chez 50 % des asthmatiques ayant reçu un traitement par corticoïdes stéroïdiens [5, 22]. Comme expliqué dans le papier de Braido *et al.* (2018) « *Dans une nouvelle ère de médecine de précision, il y a un besoin croissant de développer des marqueurs biologiques qui guideront les cliniciens dans l'identification de modèles de maladies spécifiques et à choisir le bon traitement pour le bon patient.* » [23].

Exemples de biothérapies

Les biothérapies disponibles sur le marché ont été présentées dans une récente revue et ciblent en aval les voies de l'inflammation médiée par la voie *Th2* [21]. La plupart de ces biothérapies réduisent les exacerbations de l'asthme, améliorent la fonction ventilatoire, réduisent l'utilisation des corticoïdes stéroïdiens oraux et améliorent la qualité de vie chez des patients bien sélectionnés.

Un premier essai clinique étudiant le mépilizumab, un anticorps anti IL-5, conduit chez 362 patients, a montré que le médicament était inefficace chez les patients souffrant d'asthme persistant malgré un traitement aux CSI [24]. Les auteurs ont souligné la nécessité de caractériser soigneusement les patients asthmatiques et de définir quels sous-groupes pourraient répondre à un traitement spécifique [24]. Un second essai clinique parmi 621 patients est venu compléter ce premier essai clinique, et a montré que le mépilizumab était associé à une réduction des exacerbations chez les patients souffrant d'asthme sévère présentant des

antécédents d'exacerbations fréquentes et une éosinophilie dans les expectorations ou le sang [25, 26].

Dans les études précliniques animales et *in vitro*, l'IL-13 a été trouvée impliquée dans la pathogenèse de l'asthme, et joue un rôle dans l'inflammation, l'HRB et la production d'expectorations [22]. L'IL-13 intervient également dans la circulation des éosinophiles du sang aux tissus et dans leur adhésion à l'endothélium [22]. Un récent essai clinique de phase II mené auprès de 79 patients au Royaume-Uni, au Danemark et au Canada a évalué les effets du tralokinumab, un anticorps monoclonal anti IL-13 [22]. A l'issu de cet essai clinique, le trakolinumab n'a pas diminué l'inflammation éosinophilique dans la sous-muqueuse bronchique, dans le sang ou les crachats. Les auteurs ont suggéré que l'IL-13 ne joue pas un rôle déterminant pour le contrôle de l'inflammation éosinophile des voies respiratoires dans l'asthme modéré à sévère [22]. Actuellement, plusieurs produits biologiques ciblant en amont les voies inflammatoires médiées par la voie *Th2* tels que les anti-IL-25, -IL-33 et -TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*) font l'objet d'essais cliniques (figure 5, [21]). La cytokine TSLP est décrite comme le « chef d'orchestre » dans l'inflammation observée dans l'asthme [27].

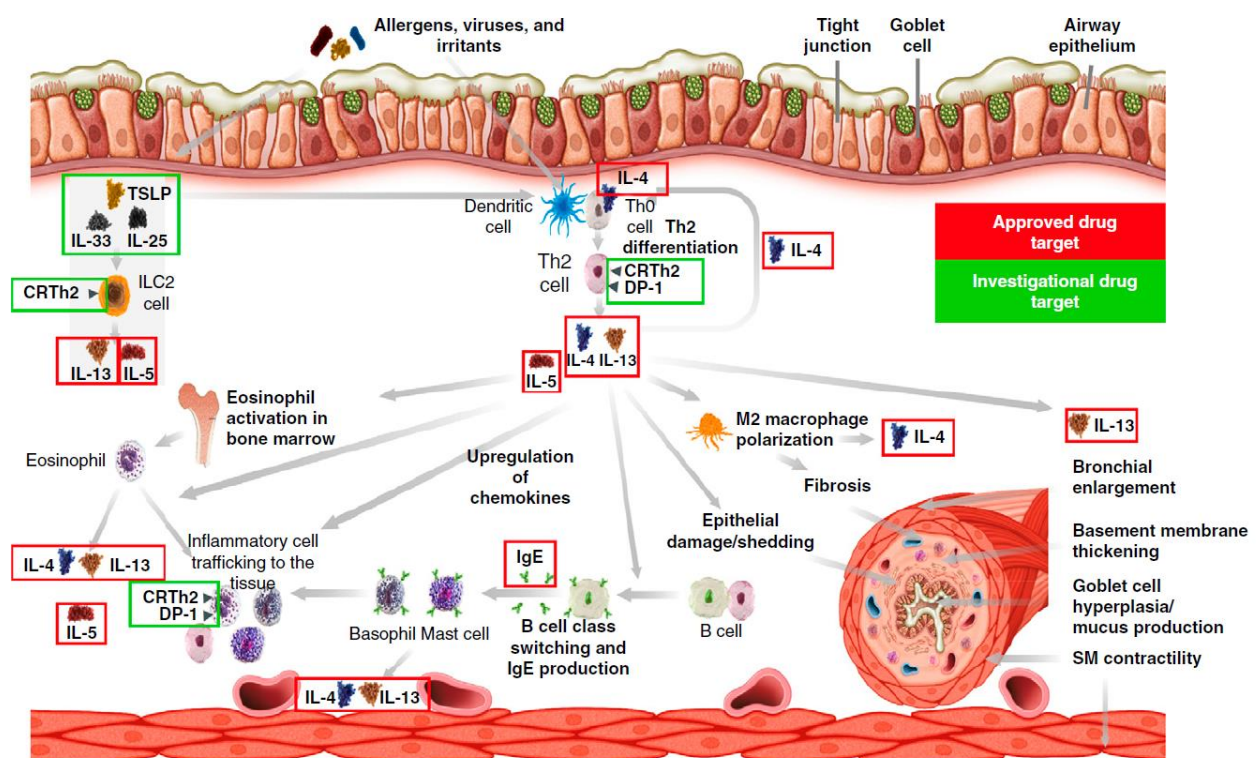


Figure 5. Immunopathologie de l'asthme et thérapies ciblées [21].

1.1.4. Aspects épidémiologiques

L'asthme est l'une des cinq maladies respiratoires les plus importantes dans le monde [28] dont la prévalence a augmenté de 17,2% entre 2006 et 2016. En 2017, 273 millions de personnes dans le monde souffraient de cette maladie [29]. En Europe, 10 millions de personnes âgés de moins de 45 ans sont asthmatiques [30] dont environ 4 millions de français, soit une prévalence en France de 5 à 10% chez les adultes et de 10 à 15% chez les enfants [31]. L'asthme aigu se caractérise par une crise inhabituellement intense potentiellement mortelle et est un motif fréquent de consultation aux urgences [32]. En France, parmi les 4 millions d'asthmatiques, environ 200 000 passages aux urgences et au moins 100 000 hospitalisations annuelles seraient liés à l'asthme aigu [32]. Les maladies respiratoires dont l'asthme constituent une cause majeure de morbidité et de mortalité [33], avec un décès sur huit en Europe [30]. L'asthme se classe parmi les trente principales causes de DALYS (*Disability-Adjusted Life Year*) dans le monde [34], et en 2017, 495 000 décès étaient attribuables à l'asthme [35]. Les DALYS mesurent la charge de morbidité globale, et sont exprimées par le nombre cumulé d'années de vie perdues à cause d'un mauvais état de santé, d'un handicap ou d'une mort précoce. Bien que le nombre de décès par crise d'asthme aigu sévère tende à diminuer, 900 français en sont décédés en 2018 [31].

D'un point de vue économique, les coûts directs liés à l'asthme en Europe représenteraient 19,5 milliards d'euros, les coûts indirects 14,4 milliards et les coûts en termes de DALYS 38,3 milliards, soit un total de plus de 72 milliards par an [30]. Les coûts directs correspondent principalement à la prise en charge de la maladie c'est-à-dire aux hospitalisations, aux consultations en ville et en ambulatoire, au diagnostic, aux traitements, aux ressources humaines impliquées telles que le paramédical et les transports. Les coûts indirects sont essentiellement liés à la perte de productivité due aux arrêts de travail, aux handicaps et à la mortalité précoce. Les coûts liés à l'asthme sont variables d'un pays à l'autre, et en Europe le coût moyen a été évalué à environ 1500 euros par patient et par an, incluant tous les niveaux de sévérité d'asthme [36]. En Finlande, deux programmes nationaux *the Asthma program* (1994-2004) et *the Allergy program* (2008-2018) ont été développés pour améliorer la prise en charge de l'asthme et *in fine* pour réduire les coûts liés à l'asthme [37]. De 1987 à 2013, les coûts annuels associés à l'asthme sont passés de 222 millions d'euros à 191 millions d'euros. Les coûts annuels par patient ont

également diminué de manière significative, passant de 2 656 euros à 749 euros par an. Cette étude finlandaise a montré qu'une meilleure prise en charge et une amélioration des pratiques ainsi qu'une réduction des incapacités liées à l'asthme permettaient de réduire considérablement les coûts liés à l'asthme [37].

Dans les années 1960, les questionnaires standardisés sur les maladies respiratoires de l'adulte se sont développés en Europe grâce aux groupes de travail du *British Medical Research Council* (BMRC) et d'*European Coal and Steel Community* (ECSC) avec des traductions standardisées dans plusieurs langues [38]. Parallèlement à l'augmentation de la prévalence de l'asthme dans les années 1980, des questionnaires spécifiques sur l'asthme se sont développés pour identifier les asthmatiques non diagnostiqués, à partir d'une combinaison de questions sur les symptômes respiratoires [39]. Durant cette période, l'*International Union against Tuberculosis and Lung Disease* (IUATLD) a développé un nouveau questionnaire avec plus d'informations sur l'asthme et davantage focalisé sur les symptômes respiratoires dans les 12 derniers mois [38]. Les différentes questions développées ont été incluses dans des questionnaires mis en place dans de larges études internationales représentatives de la population générale telles que l'étude *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS) chez des adultes jeunes, et l'étude *International Study of asthma and Allergy in Childhood* chez les enfants et adolescents [39]. Ces questionnaires doivent parfois être adaptés au schéma et aux objectifs de l'étude. A titre d'exemple, l'Etude épidémiologique française des Facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (EGEA) portait sur des cas asthmatiques, leurs familles et des témoins et n'était pas conduite en population générale [39]. Les questionnaires ont été complétés pour tenir compte des spécificités de cette étude telles que le recrutement des adultes et des enfants, le nombre significatif de participants avec un asthme sévère et aux objectifs qui étaient d'étudier les liens entre les facteurs génétiques et environnementaux et l'asthme.

Cependant, les questionnaires sont sujets aux biais de mémorisation et les réponses peuvent être influencées par divers facteurs tels que les facteurs culturels, sociologiques et psychologiques [40], mais aussi par la perception des patients de leurs symptômes [41]. Une étude conduite en Turquie parmi 123 participants a complété le questionnaire issu de l'IUATLD par les tests de provocation à la méthacholine et de réversibilité. La sensibilité et la spécificité du test de provocation à la méthacholine étaient de 96,5% et 78,4%, respectivement [42]. Le test le plus

sensible était le test de provocation à la méthacholine et le test le plus spécifique était le test de réversibilité. La sensibilité d'un test mesure sa capacité à donner un résultat positif lorsqu'une hypothèse est vérifiée, et la spécificité mesure la capacité d'un test à donner un résultat négatif lorsque l'hypothèse n'est pas vérifiée. Les auteurs se sont également intéressés aux tests cutanés allergiques, au niveau d'IgE et d'éosinophiles plasmatiques mais ont rapporté une faible sensibilité et une spécificité modérée de ces paramètres [42]. Plusieurs études ont critiqué cette étude conduite en Turquie en montrant que l'ajout d'une mesure objective telle que le test de provocation à la méthacholine et le test de réversibilité améliorait peu la spécificité du questionnaire et tendait même à diminuer sa sensibilité [43]. Bien que les questionnaires soient sensibles aux biais, ce sont des outils simples d'utilisation et peu coûteux, utiles pour les études épidémiologiques généralement conduites sur de larges échantillons [41].

Des combinaisons de questions sur l'asthme ou sur les symptômes respiratoires ont également été étudiées. Sá-Sousa *et al.* (2014) se sont notamment intéressés aux différentes combinaisons de questions pour diagnostiquer un patient avec un asthme actuel, c'est à dire un asthme actif dans les 12 derniers mois, et ont rapporté vingt-neuf définitions différentes [44]. L'emploi de définitions standardisées est donc nécessaire pour suivre l'évolution des indicateurs de l'asthme dans le temps et pour comparer les résultats entre les études. Sunyer *et al.* (2007) ont développé un score défini sur le nombre de symptômes respiratoires rapporté dans le questionnaire au cours des 12 derniers mois à savoir : un essoufflement avec une respiration sifflante, un réveil pour oppression thoracique, une crise d'essoufflement au repos, une crise d'essoufflement après un effort et un réveil pour crise d'essoufflement [45]. Ce travail montrait qu'une combinaison de symptômes liés à l'asthme offrait une solution simple et puissante pour l'analyse des facteurs de risque d'asthme et suggérait que l'asthme peut être mesuré sur une échelle quantitative plutôt que dichotomique afin d'apprécier son hétérogénéité.

Une large étude canadienne menée chez plus de 85 000 participants a exploré la concordance entre les données issues des bases médico-administratives et les données d'enquête pour la détermination de maladies chroniques dont l'asthme [46]. La prévalence de l'asthme était de 9,8% avec les données médico-administratives contre 8,6% avec les données d'enquête, et la concordance était seulement de 59%. Une cohorte danoise a déterminé la prévalence de l'asthme dans une population

d'enfants à l'aide de trois méthodes de classification : l'autodéclaration, les données issues du registre des hospitalisations et des ordonnances [41]. La prévalence la plus élevée d'asthme a été observée en utilisant le registre des ordonnances (32,2 %), suivi de l'autodéclaration (12,0 %) et du registre des hospitalisations (6,6 %), et la concordance entre ces 3 méthodes était assez faible. Le choix de la méthode de mesure doit dépendre de la définition des cas mais aussi du phénotype d'asthme à identifier [41]. Bien que les résultats semblent discordants selon la source de données, les bases médico-administratives et les registres constituent des sources de données relativement peu coûteuses fournissant des données sur de grandes populations et sur plusieurs années.

I.2. La fonction ventilatoire

I.2.1. Mesure de la fonction ventilatoire

La spirométrie correspond à la mesure des volumes et des débits pulmonaires et est utile pour le diagnostic et la gestion des maladies respiratoires telles que l'asthme [47]. En France, les spirométries sont réalisées par des pneumologues en ambulatoire dans les services d'exploration fonctionnelle respiratoire mais aussi par des infirmiers, des médecins du travail et par une minorité de médecins généralistes [48]. Les courbes volume-temps et débit-volume sont analysées et différents paramètres peuvent être mesurés (figure 6 page 23, [49]). Les valeurs mesurées sont comparées à des valeurs prédites obtenues chez des patients de même âge, sexe, taille et ethnie. En 2012, la *Global Lung Initiative* (GLI) a présenté des équations de prédiction spirométriques pour les sujets âgés de 3 à 95 ans à partir de valeurs mesurées dans une grande population européenne [50]. Les équations de référence GLI-2012 fournissent actuellement les équations de prédiction spirométriques les plus fiables pour la tranche d'âge de 3 à 95 ans et comprennent des limites inférieures de la normale (LLN). L'utilisation de la LLN permet d'obtenir une valeur seuil du VEMS, de la CVF et du rapport VEMS/CVF en tenant compte de l'âge, du sexe, de la taille et de l'ethnie [51]. Les équations GLI permettent de standardiser l'interprétation de la spirométrie et ont été approuvées par l'ensemble des grandes sociétés respiratoires internationales [52]. La fonction ventilatoire peut être exprimée en z-scores qui indiquent le nombre d'écarts-types entre la valeur observée et la valeur prédite par la GLI en tenant compte de l'âge, du sexe, de la taille et de l'ethnie [53].

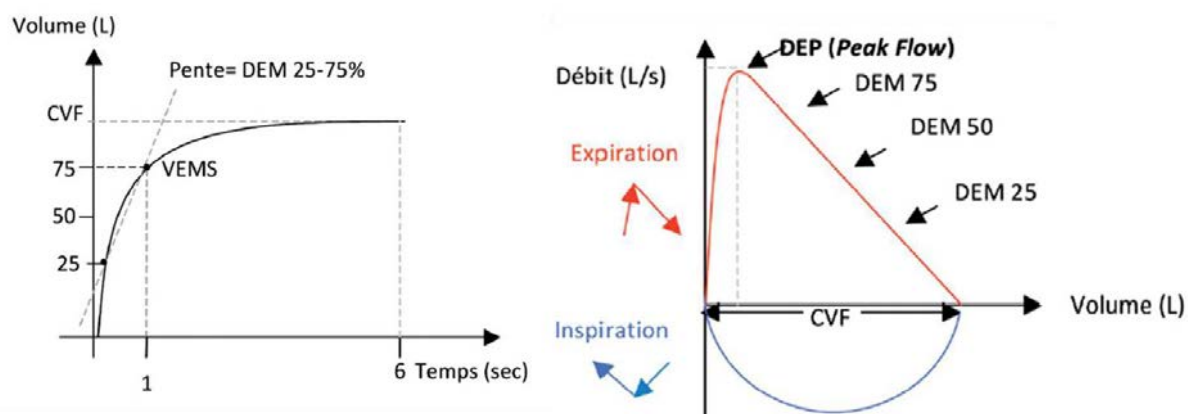


Figure 6. Courbe volume-temps et courbe débit-volume [49].

Les principaux paramètres mesurés sont le VEMS et la CVF [53, 54]. Le VEMS correspond au volume d'air expiré en une seconde au cours d'une expiration forcée effectuée après une inspiration maximale. La CVF correspond au volume maximal d'air qui peut être expiré en ayant inspiré au maximum. Le rapport VEMS/CVF est utile pour définir un syndrome obstructif des voies aériennes. Lors d'une spirométrie, le patient doit obtenir au moins trois tests similaires c'est-à-dire que ces tests doivent avoir un écart de moins de 200 mL pour les valeurs du VEMS et de la CVF. Les courbes de spirométrie sont alors dites reproductibles. D'autres paramètres sont mesurés à partir de la CVF tels que le débit expiratoire maximal mesuré entre 25% et 75% de la CVF (DEM25-75), les débits expiratoires maximaux mesurés à 25% (DEM25), 50% (DEM50) et 75% (DEM75) de la CVF. Bien que le DEM25-75 soit sensible aux erreurs de mesure de la CVF, ce paramètre est utile pour refléter les voies aériennes moyennes distales. Chez les asthmatiques, la fonction ventilatoire varie avec le temps et en amplitude, et dans une plus grande mesure que chez les sujets en bonne santé [2]. Un VEMS faible, notamment inférieur à 60% du VEMS prédit, est un facteur de risque d'exacerbation d'asthme. Les valeurs du DEM25-75 peuvent ajouter de l'information aux valeurs du VEMS et prédire l'évolution à long-terme de l'asthme [55].

I.2.2. Aspects épidémiologiques

La mesure de la fonction ventilatoire se fait uniquement à l'aide d'un spiromètre en médecine de ville, à l'hôpital et parfois au domicile des participants [56]. Depuis, une quinzaine d'années les spiromètres portatifs sont de plus en plus utilisés et présentent l'avantage d'être simples d'utilisation, légers et fiables [57]. Pour réaliser correctement une spirométrie, l'opérateur doit tout d'abord valider le matériel et calibrer le spiromètre, créer une coopération avec le patient, obtenir une mesure valide et répétable des paramètres de la fonction ventilatoire puis interpréter les résultats (figure 7, [58]). Ces différentes étapes standardisées, l'achat et l'entretien du matériel et la formation des professionnels à la spirométrie peuvent constituer des obstacles à la mise en place d'études épidémiologiques de grande taille.

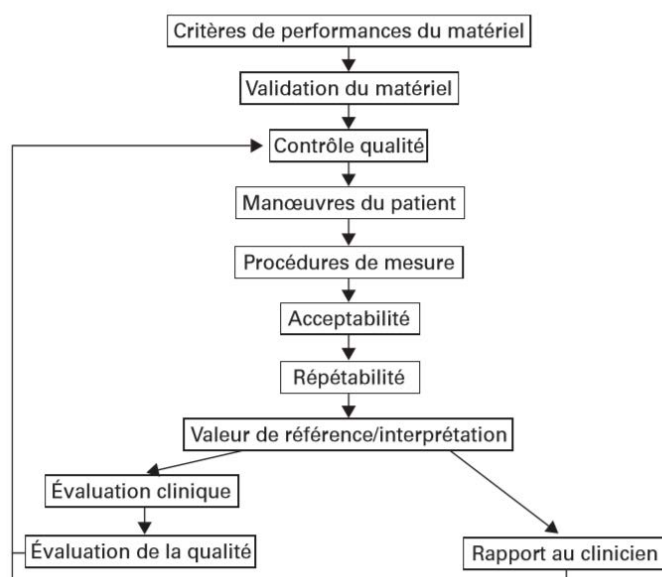


Figure 7. Etapes standardisées d'une spirométrie [58].

I.3. Déterminants de l'asthme et de

L'asthme est une maladie multifactorielle, facteurs de risque génétiques, environnementaux, comportementaux et hérités (figure 8, [59]). Ces facteurs peuvent survenir à des périodes spécifiques de la vie. Par exemple, les expositions précoces à des agents infectieux, aux allergènes d'animaux, le tabagisme passif dans l'enfance, les expositions professionnelles dans la vie adulte ou les expositions à la pollution de l'air extérieur.



Les déterminants de l'asthme peuvent être classés en deux groupes, les facteurs de risque et les facteurs protecteurs. Au sein desquels, des facteurs contrôlables et des facteurs non contrôlables peuvent être distingués (tableau 4).

Tableau 4. Exemples de facteurs protecteurs et facteurs de risque contrôlables et non contrôlables de l'asthme.

	Facteurs protecteurs	Facteurs de risque
Facteurs contrôlables	Une alimentation saine	Le surpoids Le tabagisme
Facteurs non contrôlables	La génétique	Exposition à la pollution de l'air La génétique

De nombreuses études se sont intéressées aux associations entre les déterminants de l'asthme et l'apparition et le développement de l'asthme, dont l'étude EGEA. L'âge et le genre sont des facteurs influençant le développement de l'asthme. En effet, la prévalence de l'asthme est plus élevée chez les enfants que chez les adultes [60], et chez les enfants, l'asthme est plus fréquent chez les garçons. A l'âge adulte, la tendance s'inverse avec un asthme plus prévalent chez les femmes [60]. Les facteurs hormonaux ont également été associés au risque d'asthme, et l'utilisation des œstrogènes en post-ménopause était associée à un taux élevé de nouveaux cas d'asthme chez les femmes ménopausées [61]. Le mode de vie tel que les habitudes alimentaires, le surpoids et l'obésité sont également des facteurs de risque d'asthme. L'indice de masse corporelle (IMC) et l'obésité ont été trouvés associés à la sévérité de l'asthme [62], et les symptômes de la maladie augmentaient avec une consommation élevée de charcuterie [63]. De même, une catégorie socioéconomique basse était associée à un risque d'asthme plus important [64].

Parmi les nombreux facteurs environnementaux associés à l'asthme, la pollution de l'air est un facteur de risque important d'asthme. Elle se définit par la pollution de l'air intérieur avec notamment l'utilisation des produits d'entretien ménagers, les acariens, les moisissures et la fumée de cigarette ; et également par la pollution de l'air extérieur telle que la pollution issue du trafic routier, la pollution industrielle et les pollens. Il a été rapporté que le tabagisme actif était associé à un risque d'asthme plus sévère [65]. L'utilisation quotidienne des produits d'entretien ménagers par la femme était associée à un score de symptôme d'asthme plus élevé et à un mauvais contrôle de la maladie [66]. Environ 15 à 20 % des cas d'asthme chez l'adulte sont liés aux expositions professionnelles [30], et environ 400 agents chimiques et irritants sont connus pour favoriser l'asthme professionnel. Des associations entre les asthmogènes professionnels et l'asthme sévère ont également été observées [67]. Les facteurs génétiques et plus spécifiquement des régions de gènes appelées « loci » ont été trouvées associées au risque d'asthme [68]. Les nombreux facteurs environnementaux peuvent influencer l'asthme en exerçant leurs effets à des périodes spécifiques de la vie et interagir avec les facteurs génétiques. Un même facteur génétique peut être à risque ou protecteur selon la présence ou l'absence d'un environnement donné. Par exemple, l'effet des polymorphismes génétiques de la région 17q21 était spécifique d'un asthme apparaissant à un âge précoce, et le risque d'asthme lié aux variants génétiques de cette région était augmenté par l'exposition au tabagisme parental dans la petite enfance [69]. Les gènes et les multiples expositions environnementales cumulées ainsi que les interactions gène-environnement participent à l'hétérogénéité phénotypique de la maladie.

La fonction ventilatoire peut être affectée par divers facteurs dont certains sont communs avec l'asthme (figure 9 page 27, [70]). L'âge est l'un des principaux facteurs à prendre en compte pour mesurer la fonction ventilatoire. La maturité pulmonaire est atteinte entre 20 et 25 ans, puis la fonction ventilatoire diminue progressivement. Certains paramètres tels que le VEMS et la CVF sont proportionnels à la taille de l'individu. Plus l'individu est grand plus la capacité et les volumes pulmonaires sont importants. En ce qui concerne le poids, les données sont controversées. Certaines études n'ont pas montré de lien entre l'obésité et le VEMS et la CVF, tandis que d'autres études ont rapporté une diminution de ces paramètres chez les sujets obèses. Les débits d'air, la ventilation, la pression inspiratoire maximale et les flux expiratoires sont également plus élevés chez les hommes que chez les femmes. Le VEMS diminue avec l'âge mais cette diminution

est plus rapide chez les hommes car la force musculaire respiratoire diminue plus fortement chez eux. Bien que les résultats soient là aussi controversés, la position assis *versus* debout peut affecter la fonction ventilatoire [70]. De nombreux travaux ont montré des liens entre l'ethnie et la fonction ventilatoire, et à titre d'exemple le VEMS a été trouvé plus faible de 14% chez les sujets afro-américains que chez les sujets blancs [71]. Le contexte génétique peut expliquer en partie les différences de fonction ventilatoire et notamment celles observées entre les groupes ethniques [72]. Dans l'étude *Long Life Family Study* menée aux États-Unis, les variations génétiques sur les chromosomes 2 et 6 ont été trouvées associées au VEMS et au rapport VEMS/CVF parmi 3899 participants [73]. La littérature sur les facteurs génétiques et la fonction ventilatoire est très riche [74, 75], et je ne détaillerai pas davantage cette partie dans mes travaux.

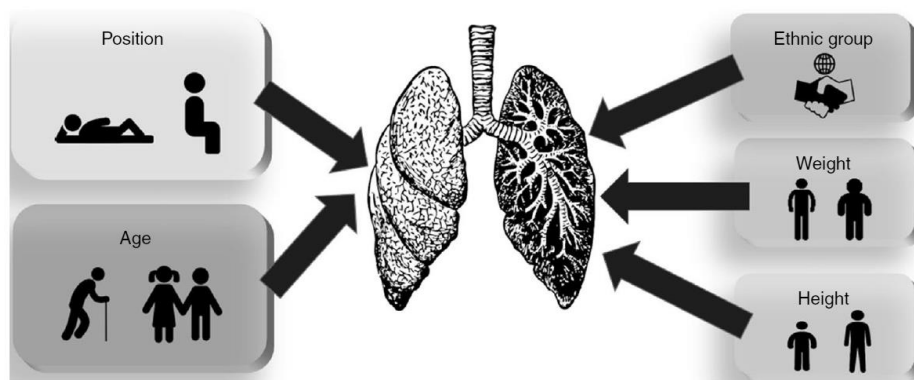


Figure 9. Principaux facteurs affectant la fonction ventilatoire [70].

Le tabagisme est lié à une diminution de la fonction ventilatoire chez les adolescents et les adultes [76, 77], et l'arrêt du tabagisme empêche un déclin excessif de la fonction ventilatoire [78]. Le statut allergique peut également affecter la fonction ventilatoire. Dans une étude conduite au Royaume-Uni, un haut niveau d'IgE spécifiques lié aux acariens, aux chats et aux chiens était associé à une baisse du VEMS parmi 792 adultes [79]. Le statut socioéconomique est associé à diverses variables de santé dont la fonction ventilatoire et des corrélations négatives entre le statut socioéconomique et la fonction ventilatoire chez les adultes et les enfants ont été décrites [80, 81]. L'activité physique a été trouvée associée à un déclin moins important de la fonction ventilatoire à travers un effet anti-inflammatoire [82]. Parmi les facteurs environnementaux, l'exposition à la pollution de l'air issue du trafic routier et de l'industrie a été trouvée associée au déclin de la fonction ventilatoire [54, 83, 84]. **Parmi l'ensemble de ces déterminants, je me suis intéressée à la pollution de l'air extérieur issue du trafic routier et de l'industrie.**

II. La pollution de l'air extérieur

La pollution de l'air extérieur est un mélange complexe de divers gaz et particules en suspension. La loi LAURE de 1996 ou « loi sur l'air » définit la pollution de l'air extérieur ou atmosphérique comme *« l'introduction par l'homme, directement ou indirectement, dans l'atmosphère et les espaces clos, de substances ayant des conséquences préjudiciables de nature à mettre en danger la santé humaine, à nuire aux ressources biologiques et aux écosystèmes, à influencer sur les changements climatiques, à détériorer les biens matériels, à provoquer des nuisances olfactives »*. Cette loi affirme le droit à chacun de respirer un air qui ne nuise pas à sa santé et couvre plusieurs missions telles que la surveillance et l'information, l'élaboration d'outils de planification, la mise en place de mesures techniques, des dispositions fiscales et financières, des contrôles et des sanctions.

II.1. Surveillance de la qualité de l'air

La surveillance de la qualité de l'air est sous la responsabilité de l'État, des collectivités territoriales, des industriels contribuant aux émissions de polluants mais aussi des associations de consommateurs ou de protection de l'environnement et des représentants des professions de santé. Il existe également des Associations Agréées de Surveillance de la Qualité de l'Air (AASQA) qui surveillent la qualité de l'air régionale, alertent en cas d'épisodes de pollution atmosphérique et calculent quotidiennement l'indicateur de la qualité de l'air ATMO. La loi LAURE a mis en place une procédure d'alerte gérée par le Préfet. Celui-ci doit informer le public et prendre des mesures en cas de dépassement de seuil telles que la restriction de la circulation automobile ou les limitations de vitesse. Les valeurs limites sont définies selon ATMO comme *« le niveau de concentration de substances polluantes dans l'atmosphère fixé sur la base des connaissances scientifiques à ne pas dépasser dans le but d'éviter, de prévenir ou de réduire les effets nocifs de ces substances sur la santé humaine ou sur l'environnement dans son ensemble »* [85].

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), neuf personnes sur dix respirent maintenant de l'air pollué et chaque année 7 millions de décès sont liés à l'exposition à la pollution de l'air dans le monde [86]. Malgré une baisse des niveaux mondiaux de pollution de l'air dans certaines régions et certains pays, l'OMS a estimé que les

niveaux mondiaux de pollution de l'air en milieu urbain ont augmenté de 8 % en 2008 [87]. En Europe, les niveaux de pollution de l'air extérieur ont eu tendance à diminuer depuis les années 2000 [88] mais les valeurs limites européennes n'ont pas toujours été respectées [89]. Comme expliqué dans l'article d'Annesi-Maesano, *"Des efforts supplémentaires doivent être faits pour se conformer aux normes et directives en vigueur. Ces mesures devraient inclure une surveillance plus précise et plus détaillée des polluants atmosphériques, une réduction des émissions et des changements de comportement individuels."* [89]. En l'absence de politiques plus strictes, l'augmentation de l'activité économique et de la demande d'énergie induira une augmentation des émissions mondiales de polluants de l'air extérieur au cours des prochaines décennies. L'organisation de coopération et de développement économique a élaboré des projections des émissions de polluants à partir de modèles environnementaux et économiques. Ces modèles suggèrent que les niveaux de pollution auront tendance à augmenter dont le niveau des NOx qui pourrait doubler d'ici une quarantaine d'années [90]. Pour diminuer les niveaux de pollution de l'air extérieur, l'OMS a proposé plusieurs interventions par secteurs (tableau 5, [91, 92]).

Tableau 5. Principales interventions proposées par l'OMS pour réduire l'émission de la pollution de l'air extérieur selon le secteur [91, 92].

Secteur	Exemples d'interventions
Transport	Favoriser les transports publics, le vélo et la marche dans les villes. Utilisation du transport ferroviaire dans les zones périurbaines. Transition vers des véhicules diesel plus propres à faibles émissions ou électriques.
Ville	Zones pour la marche et pistes cyclables plus sûres. Ville avec plus d'espaces verts et plus compactes avec des bâtiments à haut rendement énergétique. Améliorer la gestion des déchets.
Domicile	Améliorer la gestion des déchets. Favoriser l'accès à des combustibles et des technologies propres et financièrement accessibles (chauffage, lumière, cuisine).
Industrie	Adopter des technologies propres pour réduire les émissions de cheminées industrielles. Augmenter la récupération et l'utilisation du gaz libéré lors de la production de combustibles fossiles.
Agriculture	Améliorer la gestion des déchets agricoles et des effluents d'élevage. Réduire l'incinération des déchets agricoles.
Electrique	Utilisation de combustibles à faibles émissions et de sources d'énergie renouvelables sans combustion (énergie solaire, éolienne ou hydraulique)

II.2. Description des principaux polluants de l'air extérieur

Les polluants de l'air proviennent de diverses sources et chaque polluant peut avoir des caractéristiques propres en fonction de sa composition, de sa source et des réactions physico-chimiques par lesquelles il est produit [93]. Les polluants primaires sont issus directement de la source de production tels que le trafic routier, les cheminées ou l'agriculture, et les polluants secondaires ne sont pas émis directement mais se forment lorsque d'autres polluants réagissent dans l'atmosphère [94]. Selon l'OMS, les principaux polluants de l'air sont les particules en suspension (PM), les gaz tels que l'ozone (O_3), le dioxyde de soufre (SO_2), les oxydes d'azote (NO_x) et le monoxyde de carbone ainsi que les métaux lourds tels que le plomb, le mercure et le cadmium [95]. Ces travaux de thèse ont porté sur l'étude des associations en lien avec les expositions aux gaz (NO_x , O_3 et SO_2) et aux PM.

Les gaz

Les NO_x sont composés du monoxyde d'azote (NO) et du NO_2 , et sont issus de la combustion des fossiles comme l'essence, le gasoil et le fioul. Ils représentent les principaux indicateurs du trafic routier. Le secteur du transport représente environ 62% des émissions de NO_x [96]. La figure 10 illustre les niveaux de NO_2 estimés par ATMO en 2016 dans l'agglomération de Lille. Les niveaux les plus élevés de NO_2 suivaient les principaux axes autoroutiers, représentés par les lignes rouges orangées. Le NO_2 est à 90% un polluant secondaire [94].

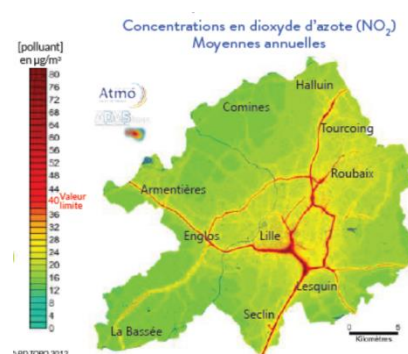


Figure 10. Niveau moyen de NO_2 ($\mu g/m^3$) dans l'agglomération de Lille en 2016

Les NO_x sont une source importante d' O_3 et réciproquement. En effet, sous l'action des rayons lumineux et en présence de chaleur, il se produit la réaction photochimique suivante : $NO_2 + O_2 \leftrightarrow NO + O_3$. L' O_3 est un polluant secondaire dit « photo-oxydant » dont les niveaux augmentent durant la période estivale et lors des canicules [97]. L' O_3 a la particularité d'être présent à la fois en milieux urbain, rural et à la montagne. En ville, l' O_3 se forme dans la journée sous l'action du soleil et est majoritairement détruit la nuit après recombinaison avec d'autres polluants. En zone rurale, l' O_3 provient des émissions de pollution des villes et des industries. En altitude, le rayonnement solaire plus intense favorise la production d' O_3 . L'effet

conjoint de plusieurs polluants de l'air extérieur s'appelle « l'effet cocktail ». De manière générale, les polluants sont souvent très corrélés entre eux. Un exemple particulier est celui de la forte corrélation négative entre le NO₂ et l'O₃ car comme dit précédemment le NO₂ intervient dans la formation de l'O₃. Par conséquent, il s'avère très difficile de distinguer les effets propres de chaque polluant.

Le SO₂ est un gaz incolore et très réactif émis lors de la combustion des combustibles contenant du soufre tels que le gasoil, le fuel ou le charbon. Ce gaz est également émis par les activités volcaniques, le chauffage résidentiel, les industries et l'utilisation de véhicules à moteurs diesel. Les émissions de SO₂ sont principalement liées aux activités industrielles [94] et elles ont fortement diminué dans les pays développés grâce à l'utilisation de matériel d'épuration dans les centrales électriques, de carburants moins soufrés et à la désulfuration du fioul [98, 99].

Les particules en suspension

Les PM (*Particulate Matter* en anglais) sont très hétérogènes de par leur source de production, leur composition et leur transformation dans l'atmosphère [100]. Les PM sont principalement émises par l'érosion, l'abrasion des routes, des freins et des pneus, le trafic routier, les industries, l'agriculture et par le chauffage au bois et au fioul. Le secteur résidentiel-tertiaire représente 46 % des émissions de particules fines [96].

Les PM sont classées en fonction de leur granulométrie : les PM₁₀ (diamètre inférieur à 10 microns) appelées particules grossières, les PM_{2.5} (particules fines), les PM_{1.0} (particules très fines) et les PM_{0.1} (particules ultrafines). L'ensemble des PM inférieures ou égales à 2,5 µm sont contenues dans les PM₁₀, ainsi les effets liés aux PM₁₀ peuvent être attribués aux particules fines, très fines et ultrafines [93]. Les PM sont constituées d'une fraction inorganique ou minérale et d'une fraction organique. La fraction minérale est composée essentiellement de sulfates, de nitrates et d'ammonium, de certains métaux lourds tels que le plomb, l'arsenic, le fer et de sels liés aux embruns marins [101, 102]. La fraction organique est constituée d'une partie d'éléments carbonés. Les carbones primaires tels que la fumée noire, formée principalement par des atomes de carbone, sont distingués des carbones organiques avec notamment les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les alcanes et les esters.

La granulométrie des PM est associée à leur toxicité [103]. En effet, plus le diamètre est petit, plus les PM pénètrent loin dans l'arbre respiratoire. Les particules grossières se déposent principalement dans les voies aériennes hautes et dans la trachée. Les particules fines et ultrafines atteignent les voies aériennes inférieures jusqu'aux alvéoles [98]. L'accumulation des particules peut saturer les défenses immunitaires pulmonaires telles que la fonction macrophagique et altérer les mécanismes de clairance induisant des dépôts de matière autour des bronchioles. Cette accumulation des PM peut également engendrer une inflammation chronique et une fibrose pulmonaire [93]. Les particules ultrafines peuvent passer à travers la membrane alvéolaire et sont facilement prélevées par les cellules et transportées par la circulation sanguine pour exposer une grande partie des cellules de l'organisme [93]. Les PM fines et ultrafines sont plus nocives car leur petite taille leur confère une plus grande surface d'échange et donc une meilleure solubilité favorisant une toxicité systémique. En plus de la granulométrie, la toxicité des particules dépend de leur structure et de leur composition. Par exemple, les particules très acides sont plus nocives et les métaux lourds appelés "auto-stoppeurs" tels que le plomb ou le cadmium peuvent être transportés profondément dans les poumons à la surface des particules ultrafines [93]. Les PM peuvent également interagir avec les allergènes et facilitent leur pénétration dans les voies respiratoires [93].

Le tableau 6 page 33, résume les sources de production des polluants de l'air extérieur et les valeurs limites recommandées par l'OMS et par l'Union européenne.

Tableau 6. Résumé des sources de production des polluants de l'air extérieur étudiés durant la thèse, et description des valeurs guides recommandées par l'OMS et des valeurs limites ou cibles réglementées par l'Union européenne [94].

	Sources	Valeurs guides recommandées par l'OMS	Valeurs limites réglementées par l'Union européenne
NO₂	Polluant principalement secondaire (NO+O ₃)	Pour une année d'exposition : 40 µg/m ³	En moyenne annuelle : 40 µg/m ³
PM₁₀	Polluant primaire ou secondaire (érosion, abrasion des routes, des freins et des pneus, industries, trafic routier, agriculture, chauffage)	Pour une année d'exposition : 20 µg/m ³	En moyenne annuelle : 40 µg/m ³
PM_{2.5}		Pour une année d'exposition : 10 µg/m ³	En moyenne annuelle : Phase 1 : 25 µg/m ³ depuis 01/01/15. Phase 2 : 20 µg/m ³ en 2020
SO₂	Polluant primaire Combustion des combustibles fossiles contenant du soufre (fioul, charbon, gazole...) et de l'utilisation de véhicules à moteurs diesel	Pour 24h d'exposition : 20 µg/m ³	En moyenne journalière : 125 µg/m ³ à ne pas dépasser plus de 3 jours par an
		Valeurs guides recommandées par l'OMS	Valeurs cibles réglementées par l'Union européenne
O₃	Polluant secondaire « photo-oxydant » (NO ₂ + O ₂ + rayonnements solaires)	Pour 8h d'exposition : 100 µg/m ³	En moyenne sur 8h (pour la protection de la santé) : 120 µg/m ³ à ne pas dépasser plus de 25 jours par an

OMS : Organisation Mondiale de la Santé. NO₂ : dioxyde d'azote. PM₁₀ et PM_{2.5} : *Particulate matter* avec un diamètre ≤ 10 µm et ≤ 2.5 µm, respectivement. O₃ : ozone. SO₂ : dioxyde de soufre. O₂ : dioxygène.

II.3. Pollution de l'air extérieur et santé

Selon l'OMS, la pollution de l'air représente le plus grand risque environnemental pour la santé dans le monde [104]. Des liens de causalité entre la pollution de l'air extérieur et la santé ont émergé depuis l'apparition du smog en 1952 à Londres pendant lequel quatre mille décès supplémentaires ont été associés à l'augmentation du niveau de SO₂ et des fumées noires [105]. La pollution de l'air extérieur serait associée à 4,2 millions de décès prématurés dans le monde principalement dus aux maladies cardiaques aux accidents vasculaires cérébraux, aux maladies pulmonaires obstructives chroniques, au cancer du poumon et aux infections respiratoires aiguës de l'enfant [106]. La majorité de ces décès prématurés ont eu lieu dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire et dans les régions du Pacifique occidental et de l'Asie du Sud-Est. En 2016, la pollution de l'air extérieur a contribué à 7,6% de l'ensemble des décès dans le monde [107].

En France, la pollution de l'air est le quatrième facteur de risque de mortalité et l'impact de 12 ans d'exposition à la pollution de l'air extérieur entre 2000 et 2012 sur la mortalité a été étudié. Des effets délétères des polluants de l'air extérieur sur la morbidité et sur la mortalité respiratoire, cardiovasculaire et toutes causes ont été observés avec des liens plus forts avec les PM₁₀ et les PM_{2.5} [108]. Selon une étude menée par Santé Publique France, entre 2007 et 2008 l'exposition aux PM_{2.5} était responsable de 9% de la mortalité française [109]. Si les communes françaises respectaient la valeur guide de pollution de l'OMS, 17 712 décès pourraient être évités [110], et une baisse du niveau moyen annuel des PM_{2.5} de 35 µg/m³ à 10 µg/m³ pourrait réduire de 15% le taux de mortalité [111]. En 2012, les gaz d'échappement des moteurs diesel ont également été classés cancérigènes groupe 1 pour l'homme par le Centre International de Recherche sur le Cancer.

Selon une récente revue de la littérature, la pollution de l'air extérieur augmente de 3,5 fois le risque d'admission à l'hôpital pour diverses pathologies [112]. L'exposition à court-terme aux polluants de l'air extérieur a été trouvée associée à une augmentation du risque de passages aux urgences et d'hospitalisation liés à l'asthme ce qui engendre une utilisation considérable des soins de santé et un poids socioéconomique [113, 114]. Selon un rapport de 2015 dans la région européenne de l'OMS, le coût économique des 600 000 décès prématurés et des maladies causées par la pollution de l'air extérieur en 2010 était de 1,6 trillion de dollars américains [115, 116]. En France, l'impact de la pollution de l'air extérieur sur la santé, incluant notamment les décès prématurés, les hospitalisations, les

consultations médicales, les achats de médicaments et les arrêts de travail, coûterait entre 68 et 97 milliards d'euros par an [96].

L'exposition à la pollution de l'air extérieur touche un grand nombre de systèmes d'organes tels que le système cardio-respiratoire, neurologique et gastro-intestinal (figure 11, [117]). Ces dernières années, le nombre de publications sur les liens entre la pollution de l'air extérieur et le développement de maladies neurodégénératives et les troubles de la cognition, les troubles de la reproduction et de la fertilité et les maladies métaboliques ont augmenté. La pollution de l'air a été trouvée associée à la maladie d'Alzheimer chez le sujet âgé et à une baisse des performances cognitives chez l'enfant [117]. L'exposition aux PM était associée à la mortalité infantile post-néonatale pour des causes respiratoires et au syndrome de mort subite du nourrisson [118], et une augmentation de $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ du niveau des $\text{PM}_{2.5}$ pendant la grossesse était associée à une croissance fœtale limitée et à des petits poids de naissance [119]. L'exposition à long-terme aux PM_{10} et au NO_2 augmentait le niveau d'hémoglobine glyquée, un marqueur d'homéostasie du glucose chez les adultes [120].

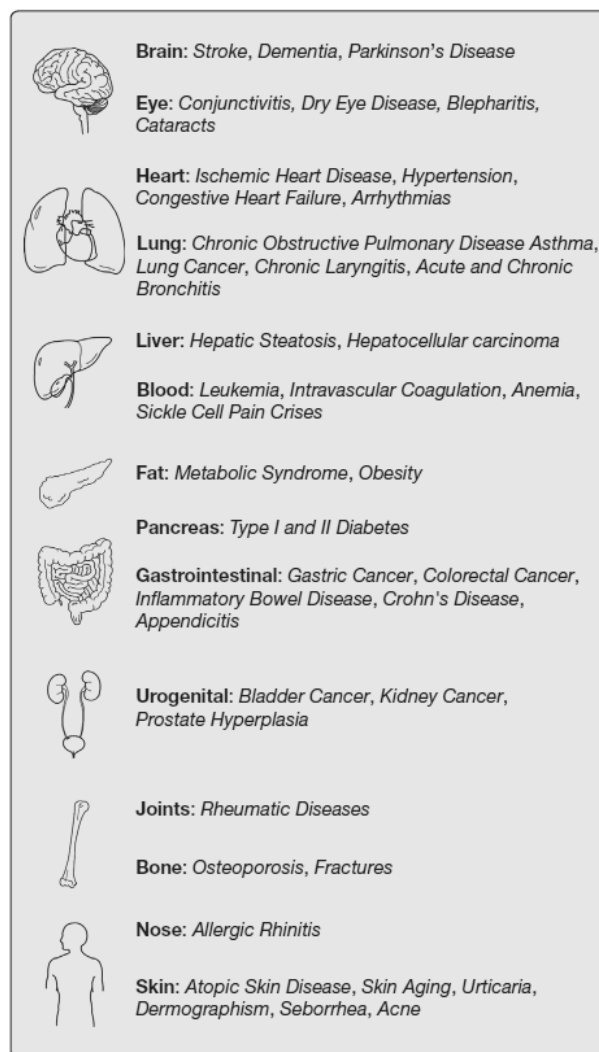


Figure 11. Effets de l'exposition à la pollution de l'air extérieur sur les systèmes d'organes [117].

Les conséquences sanitaires d'une exposition à court-terme ou à long-terme sont à distinguer, et les effets à court-terme à la pollution de l'air extérieur sont davantage documentés [108]. L'exposition à court-terme à la pollution de l'air extérieur est plutôt associée à des irritations oculaires et des voies respiratoires, une aggravation des symptômes d'asthme, une augmentation de la mortalité et des admissions

hospitalières pour troubles respiratoires et cardiaques. Une exposition à long-terme est associée à une augmentation de la mortalité mais aussi au développement et à la persistance de diverses pathologies telles que les pathologies cardiovasculaires et respiratoires. La pollution de l'air extérieur est un facteur de risque très important de maladies non pas parce que les effets de la pollution de l'air extérieur soient importants au niveau individuel mais parce que tout le monde respire de l'air pollué. **Au cours de ces travaux de thèse, je me suis intéressée aux effets de l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur sur la santé respiratoire.**

Exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur et santé respiratoire

Les preuves de l'impact de la pollution de l'air extérieur sur la santé respiratoire incluant l'asthme et la fonction ventilatoire sont en constantes augmentation [98, 121, 122]. Une cohorte menée en Californie a montré qu'une exposition à long-terme à l'O₃ était associée à l'incidence de l'asthme chez des hommes [123]. A partir de six études Européennes, le projet *European Study of Cohorts for Air Pollution Effects* (ESCAPE) a réalisé une méta-analyse sur les associations entre la pollution de l'air extérieur et l'asthme [124]. Une seule association positive et significative entre l'exposition à long-terme au NO₂ et l'incidence de l'asthme a été trouvée parmi 497 adultes dans l'étude EGEA [124]. Après avoir regroupé les résultats des six études, cette association était moins forte et à la limite de la significativité [124]. Dans l'étude EGEA, des liens ont été trouvés entre l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur et divers phénotypes d'asthme. L'exposition à l'O₃ était associée à un asthme sévère [125] et non contrôlé [18] parmi 162 et 470 adultes asthmatiques, respectivement. Une exposition à long-terme aux PM₁₀ était associée au mauvais contrôle de l'asthme parmi 470 adultes asthmatiques. Enfin, une exposition à long-terme au SO₂ était associée à l'asthme sévère parmi 247 adultes asthmatiques dans l'étude EGEA [125].

En ce qui concerne la fonction ventilatoire, les preuves d'un lien entre l'exposition à long-terme au NO₂ et aux PM₁₀ avec la diminution du VEMS, de la CVF et du rapport VEMS/CVF sont de plus en plus nombreuses, notamment en Europe [54]. L'exposition au NO₂ et aux PM₁₀ était associée à une baisse du VEMS [83, 84, 126, 127], à une baisse de la CVF [83, 84, 126] et à une baisse du rapport VEMS/CVF [126] chez les adultes. Cependant, seulement deux études ont étudié les associations entre le SO₂ et la fonction ventilatoire, et ont montré que l'exposition à

long-terme au SO₂ était associée à une baisse du VEMS [84, 127] et à une baisse de la CVF [84]. **A ma connaissance, les études portant sur les associations entre l'exposition à long-terme au SO₂, un des marqueurs de la pollution industrielle, et la santé respiratoire sont encore rares ainsi que les associations entre l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur avec le DEM25-75 et le DEM75.**

Plusieurs mécanismes biologiques par lesquels la pollution de l'air extérieur peut affecter la santé respiratoire ont été décrits [98, 128]. Les polluants peuvent interagir avec la paroi des voies respiratoires et entraîner des changements structuraux, influencer l'expression des médiateurs inflammatoires et l'équilibre des réponses immunologiques, favoriser la sensibilisation aux allergènes et induire un stress oxydant associé à une baisse de la réponse antioxydante (figure 12, [98, 128]). La littérature portant sur les effets délétères des PM_{2.5} dans la sphère respiratoire est abondante [129]. Les PM_{2.5} peuvent augmenter le stress oxydant, altérer les défenses immunitaires en faveur d'un risque infectieux, et déséquilibrer la réponse inflammatoire dont la fonction des cytokines induisant la mort des cellules épithéliales et une augmentation de la perméabilité de la barrière épithéliale [129]. Le stress oxydant peut également être induit par la réponse inflammatoire préalablement activée par une exposition aux PM_{2.5} [129].

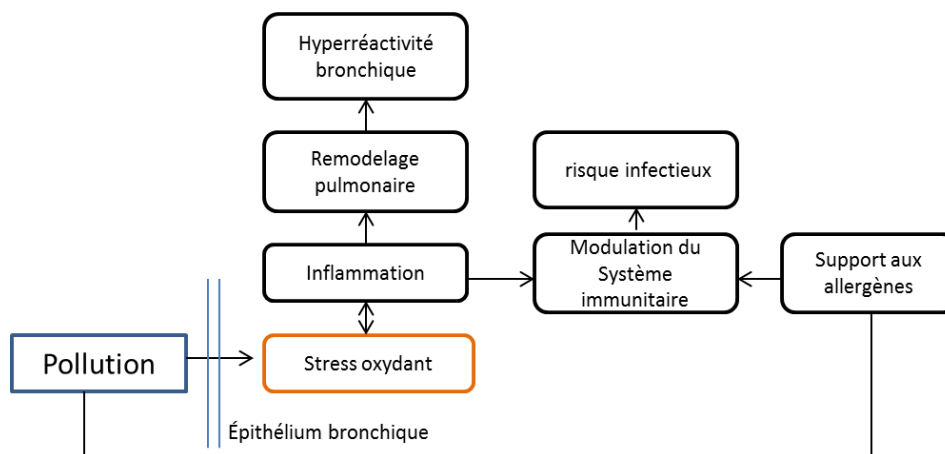


Figure 12. Mécanismes biologiques pouvant être induits par la pollution dans les voies aériennes.

Ces dernières années une façon élégante d'examiner les mécanismes qui sous-tendent une relation observée entre une variable d'exposition et une variable d'intérêt est l'analyse de médiation. **Parmi l'ensemble des mécanismes sous-jacents, je me suis intéressée au rôle du stress oxydant en tant que potentiel médiateur dans les associations entre la pollution de l'air extérieur et l'asthme.**

III. Le stress oxydant

Une production continue et importante d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) non suffisamment compensée par la réponse antioxydante déséquilibre la balance oxydants/antioxydants en faveur des oxydants appelé stress oxydant (figure 13, [130]).

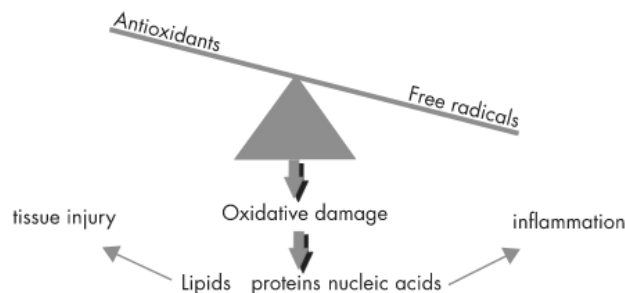


Figure 13. Dommages dus au stress oxydant [130].

III.1. Espèces réactives de l'oxygène et réponse antioxydante

Espèces réactives de l'oxygène (ERO)

Le terme ERO inclut à la fois les espèces radicalaires libres et les espèces non radicalaires [131]. Les principaux radicaux libres retrouvés chez les organismes vivants sont notamment le radical hydroxyle ($\text{OH}\cdot$), le superoxyde ($\text{O}_2^{\cdot-}$) et l'oxyde nitrique ($\text{NO}\cdot$) (figure 14). Le dioxygène (O_2) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ne sont pas des radicaux libres mais peuvent facilement entraîner des réactions radicalaires dans les organismes vivants [131, 132].

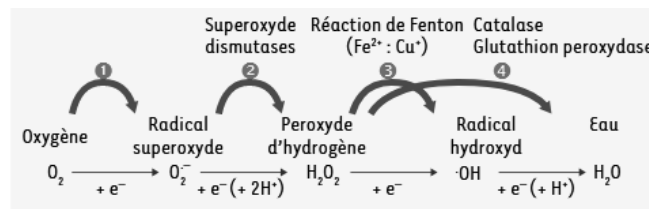


Figure 14. Formation des radicaux libres [132].

Les ERO peuvent être générées par les mitochondries qui sont les principaux sites de consommation intracellulaire d'oxygène et la principale source de formation d'ERO. Elles peuvent également être produites par des facteurs exogènes comme les radiations, la fumée de cigarette et la pollution de l'air extérieur [133]. Les ERO

réagissent facilement avec les protéines et peuvent induire la formation de nitrotyrosine et de bromotyrosine alors que la réaction avec les lipides amène à la formation d'isoprostanes, de malonaldéhyde, d'éthane et de protéines carbonylées (Figure 15 page 40, [134, 135]). Les dommages causés aux lipides, protéines et à l'ADN peuvent être évalués à travers le dosage de marqueurs biologiques de dommages.

Réponse antioxydante

▪ Réponse antioxydante endogène

La réponse antioxydante implique tout processus cellulaire qui empêche la formation de radicaux libres, convertit les oxydants en espèces moins toxiques, éloigne les espèces réactives des structures cellulaires vitales ou répare les lésions dues aux oxydants [136]. Les érythrocytes constituent la première ligne de défense antioxydante circulante et participent à la protection des poumons. Les enzymes érythrocytaires antioxydantes telles que la catalase (CAT), la superoxyde dismutase (SOD) et la glutathion peroxydase (GPx) sont des marqueurs biologiques de la réponse aux stimuli environnementaux oxydants [136]. Comme l'explique Schulte *et al.* (1991) [137], un marqueur biologique de réponse est *«une altération biochimique, physiologique ou autre, mesurable, au sein d'un organisme, qui, selon son ampleur, peut être reconnue comme une maladie ou un trouble de santé établi ou potentiel.»*. Des composés non enzymatiques comme le glutathion, les protéines telles que la ferritine et les agents à faible poids moléculaire comme l'acide urique participent également à la réponse antioxydante endogène [138].

▪ Réponse antioxydante liée à l'alimentation

La supplémentation d'antioxydants par l'alimentation peut renforcer la réponse antioxydante endogène [131]. Les vitamines C et E, les caroténoïdes et les composés phénoliques sont considérés comme les principaux antioxydants exogènes [138]. La vitamine E est connue pour arrêter le processus de peroxydation des lipides et certains antioxydants comme la vitamine C peuvent réduire le stress oxydant induit par la pollution atmosphérique en réagissant directement avec les polluants [139].

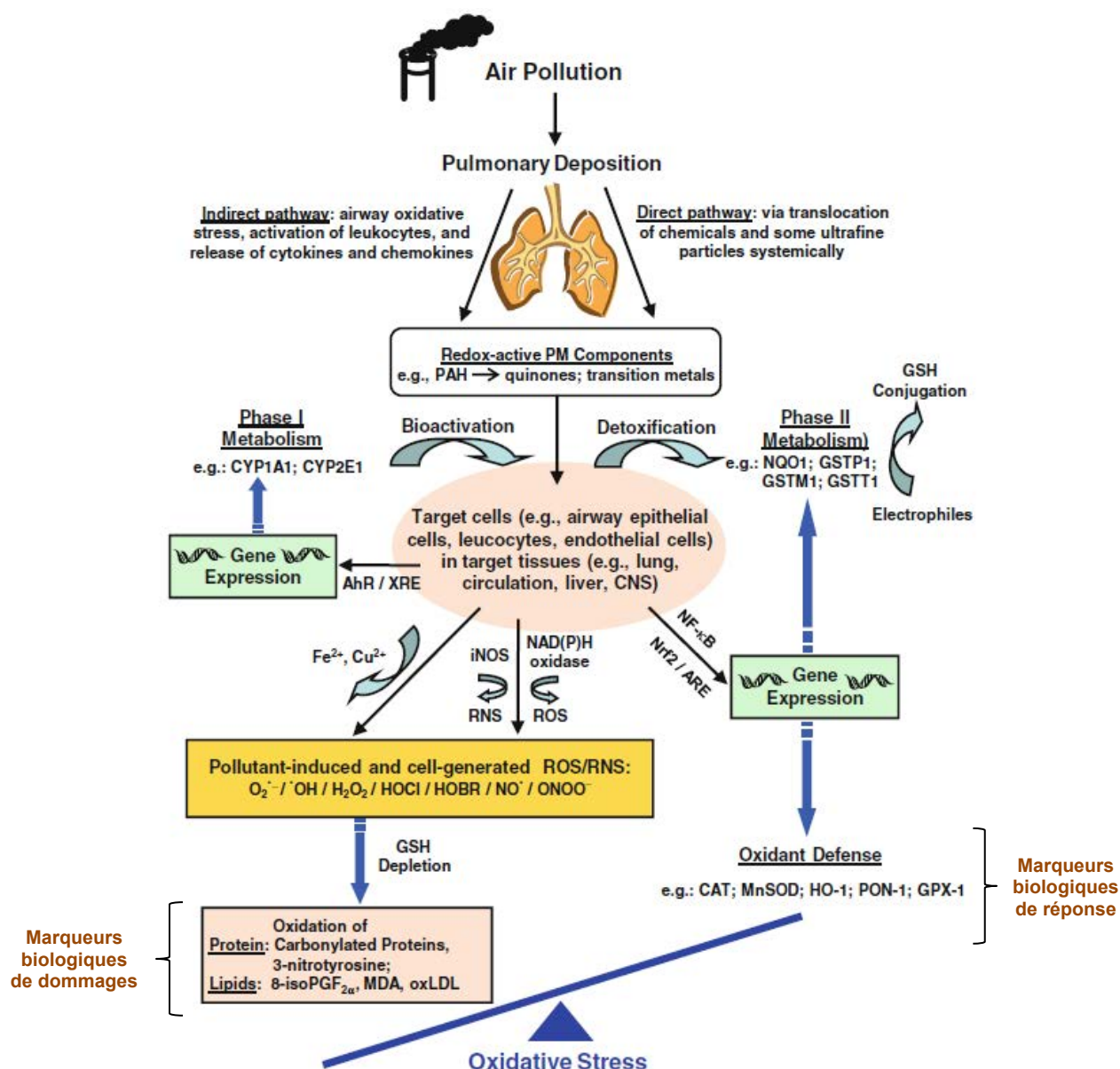


Figure 15. Exposition à la pollution de l'air extérieur et production de marqueurs biologiques liés au stress oxydant dans les poumons [135].

Abréviations. 8-isoPGF_{2α} : 8-isoprostaglandine F_{2α} ; GPx : glutathion peroxydase ; GSH : glutathion ; GSTP1 : Glutathione-S-transferase (GST) P1 ; HO-1 : heme oxygenase-1 ; MDA : malondialdéhyde ; NADPH : nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase ; NQO1 : NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 ; SOD : superoxide dismutas ; RNS : espèces réactives de l'azote ; ROS : espèces réactives de l'oxygène ; SOD : superoxide dismutase ;

Au cours de ces travaux de thèse, je me suis intéressée aux marqueurs biologiques de dommages liés au stress oxydant.

III.2. Marqueurs biologiques de dommages liés au stress oxydant

Un marqueur biologique ou biomarqueur se définit comme « une caractéristique qui peut être objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus normaux ou pathogènes ou comme la réponse biologique à une intervention pharmaceutique » [140].

Les isoprostanes

Les isoprostanes constituent une large famille moléculaire mise en évidence chez l'Homme en 1990 par L. Jackson Roberts et Jason D. Morrow [141]. Les isoprostanes ont comme avantages : 1) d'être chimiquement stables, 2) d'être formés *in vivo*, 3) d'être spécifiques de la peroxydation lipidique, 4) d'exercer un processus biologique pertinent dans la physiopathologie des maladies pulmonaires et 5) de refléter les dommages liés au stress oxydant pulmonaire lorsqu'ils sont mesurés dans le condensat de l'air exhalé (CAE) [142]. Les isoprostanes sont des isomères des prostaglandines c'est-à-dire qu'ils ont la même formule chimique mais une structure et des propriétés physicochimiques différentes. Les chaînes latérales des isoprostanes ont une configuration *cis* alors qu'elle est *trans* pour les prostaglandines. Trois familles d'isoprostanes - les familles F, D et E - ont été décrites, parmi lesquelles la famille F fut la première découverte [143]. Parmi les F₂-isoprostanes, les séries 5, 8, 12 et 15 sont déterminées par la localisation du radical ·OH sur la molécule. Dans la série 15, le 15-F_{2t}-isoprostane est appelé plus communément le 8 isoprostane (8-iso) [143]. Le 8-iso est formé *in situ* à partir de la peroxydation de l'acide arachidonique suivant un mécanisme non enzymatique [144] tandis que les prostaglandines sont formées à partir de l'acide arachidonique libre à travers la voie enzymatique des cyclooxygénases (COX). Certains auteurs suggèrent que le 8-iso pourrait en partie être synthétisé par la voie des COX [145]. Ainsi, la prise de corticoïdes pourrait bloquer la voie des COX et donc diminuer le niveau du 8-iso. Une étude a montré qu'après cinq jours de traitement par prednisone orale, le niveau du 8-iso exhalé avait diminué significativement chez les sujets asthmatiques [146]. La libération du 8-iso dans les fluides biologiques est assurée par des enzymes, les phospholipases. Il peut être mesuré dans divers fluides biologiques tels que le plasma, les urines, le liquide broncho alvéolaire (LBA), le liquide céphalo-rachidien et le CAE [143]. Les urines sont souvent utilisées car c'est dans ce fluide que le 8-iso est le plus stable [147]. Actuellement, le 8-iso est de plus en plus dosé dans le CAE qui est recueilli de manière non invasive [148]. Le condensat est

principalement formé d'eau qui par l'action du froid se transforme en liquide [149]. Cette matrice proche des poumons permet de doser diverses molécules biologiques telles que les nitrites (NO_2^-) et les nitrates (NO_3^-), marqueurs de la voie du NO, et qui ont été trouvés associés à la sensibilisation allergique et à l'asthme dans l'étude EGEA [150].

Les produits d'oxydation fluorescents

Les produits d'oxydation fluorescents (POFs) ont été mesurés pour la première fois dans les années 70 par Dillard et Tappel puis la méthode de mesure a été modifiée une vingtaine d'années plus tard par Shimasaki [151]. Les POFs connaissent un intérêt grandissant en épidémiologie et résultent de l'interaction entre les ERO et les macromolécules à l'origine d'un spectre fluorescent [152]. L'un des avantages de ce marqueur est qu'il reflète les voies d'oxydation provenant de sources multiples, notamment des lipides, des protéines et de l'ADN tandis que les marqueurs d'oxydation traditionnels tels que le 8-iso ne reflète qu'une partie des dommages liés au stress oxydant [153]. Les niveaux des POFs plasmatiques reflètent donc le stress oxydant global et cumulatif de l'organisme, et ont été décrits comme étant des marqueurs stables pendant plus de 10 ans dans les échantillons de plasma [154]. La mesure des POFs est reconnue comme étant une mesure sensible des dommages dus au stress oxydant [155], reproductible et applicable à des études humaines à grande échelle [154, 156]. A ce jour, les POFs ne sont pas mesurables dans le CAE.

III.3. Marqueurs biologiques de dommages liés au stress oxydant et santé

Les liens entre les ERO et diverses maladies respiratoires telles que l'asthme ont été décrits [134, 157]. Les ERO ont été trouvés associées à une réponse inflammatoire dans les voies respiratoires et à une HRB, mécanismes retrouvés dans l'asthme [134]. Chez les patients asthmatiques, les macrophages, les éosinophiles et les neutrophiles produisent de façon abondante des ERO ce qui entraîne une augmentation de marqueurs de dommages tels que le 8-iso [134]. Un niveau élevé de 8-iso a été trouvé associé à l'HRB, à la contraction des muscles lisses et à la sécrétion du mucus, changements physiopathologiques observés dans l'asthme [158, 159]. Une revue de la littérature datant de 2016 a montré que le niveau du 8-iso exhalé était plus élevé chez les participants asthmatiques en comparaison des participants en bonne santé, et plus élevée chez les participants avec un asthme

sévère que chez ceux avec un asthme léger à modéré [160]. Parmi 40 asthmatiques et 10 témoins adultes, le niveau de 8-iso dans le LBA augmentait chez les asthmatiques en comparaison aux témoins, et avec la sévérité de l'asthme [161]. Des études chez l'enfant ont également montré que le niveau de 8-iso exhalé était plus élevé chez les participants asthmatiques que chez les participants sains [146, 162].

La littérature sur les POFs plasmatiques est modeste. Des études prospectives ont montré que des niveaux élevés de POFs plasmatiques étaient associés à une augmentation de l'incidence des maladies coronariennes chez les hommes sans antécédents d'événements cardiovasculaires [156], et au risque de futures maladies coronariennes chez les femmes [163]. Des niveaux élevés de POFs plasmatiques ont également été trouvés associés à l'insuffisance rénale chronique [152]. Plus récemment, aucune association n'a été trouvée entre les niveaux de POFs plasmatiques et le récepteur aux œstrogènes impliqué dans le cancer du sein parmi 355 femmes dans la cohorte *Nurses' Health Study* [164], et entre les niveaux de POFs plasmatiques et le risque de dysfonction érectile auprès de 917 hommes âgés de 47 à 80 ans dans une étude prospective [154]. Une seule étude s'est intéressée aux liens entre les niveaux de POFs et la santé respiratoire, et a montré que des niveaux élevés de POFs plasmatiques étaient associés à l'incidence de l'asthme, aux crises d'asthme, à un mauvais contrôle de l'asthme et à une fonction ventilatoire basse chez les adultes [165].

III.4. Pollution de l'air extérieur et marqueurs biologiques de dommages liés au stress oxydant

Bien que chaque polluant de l'air puisse exercer sa propre toxicité, l'O₃, les NO_x et les PM partagent la propriété d'être de puissants oxydants, soit par leurs effets directs sur les lipides, les protéines et l'ADN, soit indirectement par l'activation des voies d'oxydation intracellulaires [166]. L'O₃ est connu comme étant un gaz très réactif et les doubles liaisons disponibles dans les acides gras polyinsaturés à la surface des voies respiratoires sont instables permettant à l'O₃ d'attaquer les électrons non appariés pour former des ERO [166]. Ce gaz peut donc facilement induire la peroxydation des lipides et interagit avec des antioxydants tels que l'acide ascorbique et provoquer leur déplétion [166, 167]. Les PM participent au stress oxydant par la production directe d'ERO, en altérant la fonction des mitochondries,

en induisant l'activation des cellules inflammatoires pour générer des ERO et en participant aux dommages de l'ADN [130, 131]. Les PM contiennent un grand nombre de métaux solubles, y compris des métaux de transition tels que le fer et le cadmium, ainsi que des composés organiques volatiles (COV) et des HAP capables d'induire la formation d'ERO [130,166]. Plus précisément, les COV et les HAP libérés par les PM_{2.5} peuvent être transformés par les enzymes du métabolisme des médicaments en métabolites électrophiles réactifs activant la production d'ERO [129]. L'exposition aux PM_{2.5} a également été trouvée associée à une baisse de la réponse antioxydante incluant la réponse de la SOD et de la CAT [129].

La production d'ERO liée à l'exposition à la pollution de l'air extérieur peut se traduire *in fine* par la production de marqueurs biologiques de dommages [133], notamment du 8-iso. Les études épidémiologiques sur les liens entre la pollution de l'air extérieur et le 8-iso se sont surtout intéressées aux effets d'une exposition à court-terme à la pollution de l'air extérieur, aux enfants et au 8-iso mesuré dans un autre compartiment biologique que le CAE. En effet, l'exposition à court-terme aux PM_{2.5} augmentait le niveau de 8-iso exhalé chez des adolescents en bonne santé [168] et le niveau de 8-iso dans les urines chez les adultes [169]. L'exposition à court-terme à l'O₃ augmentait le niveau de 8-iso exhalé chez les adultes [170]. L'exposition à long-terme à l'O₃ augmentait le niveau du 8-iso plasmatique chez des étudiants en bonne santé [171] tandis qu'elle a été trouvée associée à une baisse du 8-iso exhalé chez des adolescents New-Yorkais [172]. En ce qui concerne les POFs plasmatiques, deux études ont investigué les associations entre l'exposition professionnelle et les niveaux des POFs plasmatiques. La première étude n'a pas rapporté d'association significative entre l'exposition professionnelle aux PM_{2.5} et les niveaux des POFs plasmatiques [173]. La seconde a montré une association positive et significative entre l'exposition professionnelle aux produits d'entretien irritants et aux agents de petits poids moléculaires et les niveaux des POFs plasmatiques chez les adultes dans l'étude EGEA [174]. **A ce jour, l'étude des associations entre la pollution de l'air extérieur, les marqueurs biologiques de dommages liés au stress oxydant et les phénotypes d'asthme n'a jamais été réalisée.**

L'objectif principal de la thèse était d'étudier, chez les adultes, les associations entre l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur et la santé respiratoire dans deux études épidémiologiques françaises.

Les objectifs spécifiques étaient d'étudier :

I) les associations entre la pollution de l'air extérieur et l'asthme et le rôle des marqueurs biologiques de dommages liés au stress oxydant dans ces associations dans l'Etude des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (EGEA).

Sous-objectif 1) : étudier les associations entre la pollution de l'air extérieur, le 8-iso et les phénotypes d'asthme.

Sous-objectif 2) : étudier les associations entre la pollution de l'air extérieur, les POFs et les phénotypes d'asthme.

II) les associations entre la pollution de l'air extérieur et la fonction ventilatoire dans l'étude ELISABET (Enquête Littoral Souffle Air Biologie et Environnement) et l'étude EGEA.

Sous-objectif 1) : étudier les associations entre la pollution de l'air extérieur et la fonction ventilatoire dans l'étude ELISABET.

Sous-objectif 2) : étudier les associations entre la pollution de l'air extérieur et la fonction ventilatoire dans l'étude EGEA.

I. Etude EGEA

L'étude EGEA est une étude épidémiologique observationnelle de type cas-témoins et familiale (<https://egeanet.vjf.inserm.fr/>). Les proposants (asthmatiques et témoins), âgés de 7 à 70 ans, ont été recrutés à Paris, Lyon, Marseille, Montpellier ou Grenoble selon un protocole standardisé [175, 176]. Ils devaient être nés en France ainsi que leurs deux parents et habiter dans une zone prédéfinie dans les villes participant à l'étude. Les cas ont été recrutés à l'aide d'auto-questionnaires distribués dans les services hospitaliers spécialisés en pneumologie ou en allergologie. Les témoins adultes ont principalement été recrutés dans la population générale à partir de listes électorales (Paris, Lyon, Grenoble ou Montpellier), dans des consultations de chirurgie (Paris ou Marseille) et dans un centre de sécurité sociale (Marseille). Les témoins enfants ont été recrutés dans les services de chirurgie.

Un groupe initial de 1847 participants adultes et enfants a été recruté entre 1991 et 1995 (EGEA1), dont 348 cas asthmatiques (213 adultes et 135 enfants) et 416 témoins (310 adultes et 106 enfants) issus de la population générale (tableau 7 page 48). Les apparentés du premier degré des cas asthmatiques (809 adultes et 274 enfants) lorsqu'ils étaient âgés de 7 à 70 ans, ont été examinés. Ainsi, un échantillon de 348 familles a été constitué à partir d'un enfant asthmatique dans la famille ou à partir d'un adulte asthmatique dans la famille (figure 16).

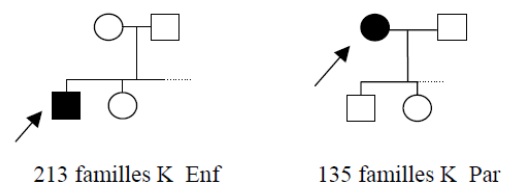


Figure 16. Sélection des apparentés du 1^{er} degré des cas asthmatiques

Un échantillon complémentaire de 40 familles recensées à partir de deux germains asthmatiques a également été constitué pour augmenter la puissance statistique des analyses génétiques, avec 40 cas asthmatiques et 161 apparentés du 1^e degré des cas asthmatiques. Au total, l'enquête EGEA1 a recruté 2047 participants dont 388 cas asthmatiques, 415 témoins et 1244 apparentés du 1^e degré des cas asthmatiques.

Tableau 7. Effectifs des proposants et des apparentés du 1^{er} degré des cas asthmatiques à EGEA1.

	Cas asthmatiques	Témoins	Apparentés du 1 ^{er} degré des cas asthmatiques	Total
Adultes	213	310	809	1332
Enfants	135	106	274	515
Total	348	416	1083	1847

Un premier suivi a eu lieu en moyenne douze ans plus tard entre 2003 et 2007 (EGEA2, figure 17). Entre EGEA1 et EGEA2, 45 participants sont décédés soit 2,2% de la population. Parmi les 2002 participants suivis à EGEA1, 302 ont répondu à un questionnaire court et 1543 à un questionnaire long, soit un taux de suivi de 92,2 %, et 58 nouveaux participants et membres de la même famille non examinés lors de la première enquête se sont ajoutés aux 1543 participants, soit un total de 1601 participants à EGEA2. Parmi les 1601 participants, 1571 étaient des adultes âgés d'au moins 16 ans et 698 avaient un asthme vie.

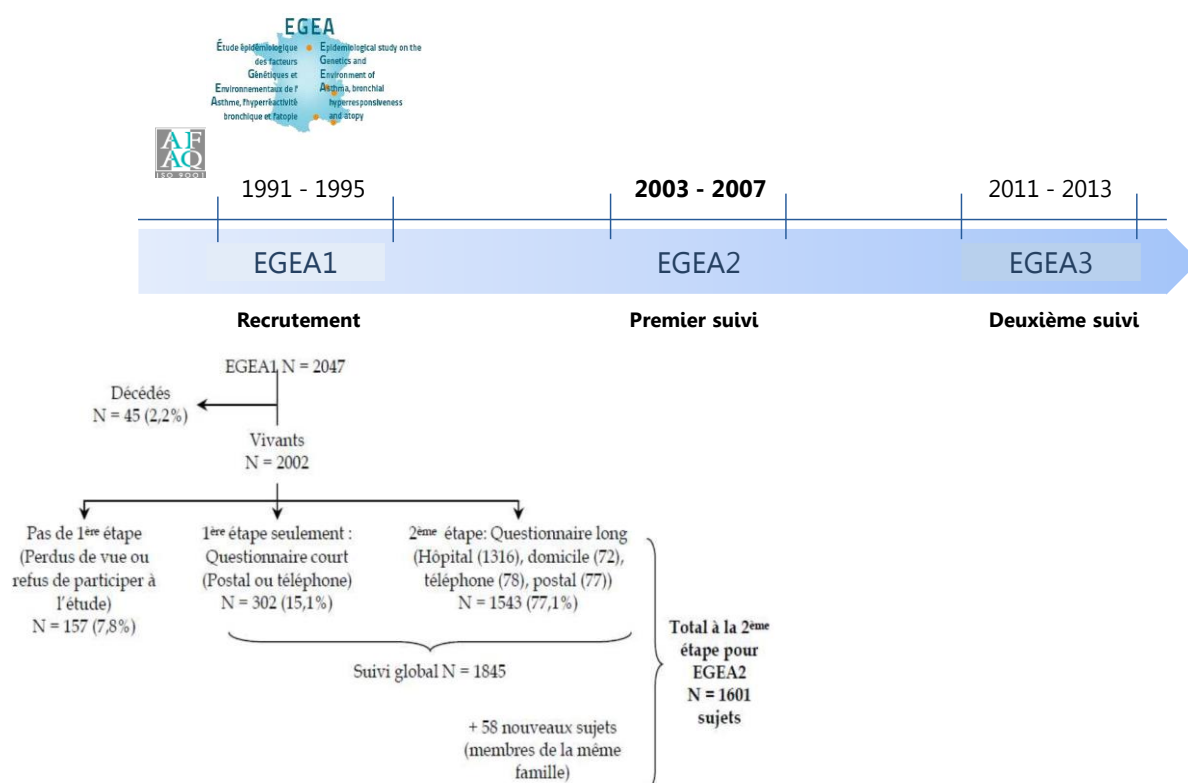


Figure 17. Schéma de l'étude EGEA.

Les participants ont été finement caractérisés par de nombreux questionnaires standardisés, des tests cutanés, un dosage des taux d'IgE totales, et une numération formule sanguine (figure 18). Une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) avec un test d'hypersensibilité à la méthacholine a également été réalisée pour évaluer la fonction ventilatoire et une éventuelle HRB. La banque biologique d'EGEA2 était composée d'échantillons de plasma, de sérum et de CAE. La collection biologique d'EGEA est certifiée ISO 9001 (2006 jusqu'à 2018) et référencée dans le réseau Biobanque [177].

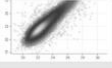
EGEA Étude épidémiologique des allergies, Génétique et Environnement de l'Asthme, Rhinite allergique, bronchite chronique et COPD afao ISO 9001 Quality AFNOR CERTIFICATION				
	EGEA1 (1992-1995)	EGEA2 (2003-2007)	EGEA3 (2011-2013)	
 Population	2047 subjects aged 7-70 years (388 cases with asthma, 1244 first degree of cases and 415 controls)	1601 subjects	1557 subjects	
 Detailed questionnaire	Interview-based questionnaire on health and environment	Interview-based questionnaire on health and environment	Self-completed questionnaire on health and environment	
 Clinical examination	Lung function tests with methacholine challenge, Skin prick tests to 11 allergens	Lung function tests with methacholine challenge, FeNO, Skin prick tests to 12 allergens		
 Biological data	total IgE, specific IgE to 160 allergens*, white blood cell counts	Total IgE, specific IgE to 160 allergens*, white blood cell counts, several cytokines		
 Genetic and epigenetic data	GWAS data (Illumina 610 Quad), methylome data (methylC-capture sequencing)*	Methylome data* GWAS data (Illumina 610 Quad)		
 Biological collection (about 66 000 stored samples)	Serum, plasma, buffy coat, DNA	Serum, plasma, buffy coat, DNA, RNA, lymphoblastoid cell lines, exhaled breath condensate		

Figure 18. Effectifs, questionnaires, examens cliniques, données biologiques et génétiques, et collection biologique dans l'étude EGEA.

Un deuxième suivi (EGEA3) a été effectué entre 2011 et 2013 (Figure 18), 1973 sujets ont été contactés parmi lesquels 1558 ont retourné un auto-questionnaire postal détaillé portant sur la santé respiratoire, les allergies, le traitement de l'asthme, la qualité de vie, l'activité physique, la composition corporelle et l'environnement (professionnel, domestique et statut tabagique).

L'ensemble de ces questionnaires, examens et prélèvements ont permis de construire une riche base de données.

II. Etude ELISABET

L'étude ELISABET est une étude transversale française en population générale qui avait pour objectifs : 1) de décrire la prévalence des troubles ventilatoires obstructifs (TVO) dans les communautés urbaines de Lille (CUDL) et de Dunkerque (CUD), 2) d'étudier les liens entre la pollution de l'air extérieur d'origine industrielle et les TVO, et 3) de décrire les niveaux d'imprégnation en métaux lourds des populations vivant à proximité d'émissions industrielles ([178], <http://web.pasteur-lille.fr/fr/recherche/u744/resultat/elisabet.html>). Des adultes âgés de 40 à 65 ans (n=3276) ont été recrutés par tirage au sort sur les listes électorales entre 2011 et 2013 dans la CUDL ou la CUD. Ils devaient avoir vécu au moins 5 ans dans l'une de ces communautés urbaines ou aux alentours. Les femmes enceintes n'ont pas été incluses ainsi que les sujets privés de liberté, sous protection légale, hors d'état d'exprimer leur consentement ou ne bénéficiant pas de l'assurance sociale.

Les données étaient principalement recueillies au domicile du participant ou lors d'une consultation dans un établissement de santé par des infirmières enquêteurs. Les questionnaires étaient détaillés et comprenaient notamment des items sur le tabagisme, les facteurs de risque cardiovasculaire, le diabète, les pathologies pulmonaires et ORL, la consommation alimentaire, les activités physiques, le niveau d'étude et socio-économique et l'exposition professionnelle. Le questionnaire portant sur les symptômes respiratoires était issu du questionnaire standardisé du BMRC et évalué la symptomatologie respiratoire (toux, expectoration, dyspnée, sifflement). Des prélèvements sanguins ont été réalisés pour la mesure des métaux lourds et pour les dosages biologiques standards ainsi que des prélèvements de salives, d'urines, d'ADN, de cheveux et de CAE.

Cette enquête a été financée par le Conseil Régional du Nord-Pas-de-Calais ainsi que par le Fond européen de développement régional (FEDER Presage N ° 36034). Le centre hospitalier régional universitaire de Lille en est le promoteur, le Docteur Luc Dauchet l'investigateur principal. Le protocole d'étude a été approuvé par le comité d'éthique indépendant local (CPP Nord-Ouest IV, référence 2010-A00065-34; identifiant ClinicalTrials.gov: NCT02490553), conformément à la législation française sur la recherche biomédicale. Le consentement écrit a été signé par tous les participants et l'étude a obtenu toutes les autorisations réglementaires. En 2018, un participant a retiré son consentement éclairé.

III. Phénotypes d'asthme et fonction ventilatoire

Phénotypes d'asthme

Les phénotypes d'asthme étudiés au cours de la thèse étaient le statut asthmatique (non asthmatique *versus* asthmatique actuel) et le contrôle de l'asthme (contrôlé *versus* partiellement ou non contrôlé).

- **Statut asthmatique**
 - **Asthme vie**

A EGEA1, les participants avec un asthme vie avaient répondu positivement aux quatre questions suivantes : « *Avez-vous déjà eu des crises d'asthme au repos avec une respiration sifflante?* », « *Avez-vous déjà eu des crises d'asthme?* », « *Ce diagnostic a-t-il été confirmé par un médecin?* » et « *Avez-vous eu une crise d'asthme au cours des 12 derniers mois?* » (tableau 8). Ces questions étaient issues de questionnaires internationaux, validés et standardisés du BMRC, ECSC, *American Thoracic Society* (ATS) et ECRHS. Afin de ne pas exclure de vrais asthmatiques qui auraient répondu positivement à deux ou trois questions, une procédure d'évaluation consensuelle du dossier médical a été mise en place pour décider l'inclusion ou non de ces sujets. Les données pertinentes de leur dossier médical ont été recueillies, rendues anonymes et soumises à des experts médicaux dans chacun des sept centres [179]. Les asthmatiques recrutés par cette procédure standardisée déclaraient moins de crises d'essoufflement avec des sifflements mais étaient comparables aux asthmatiques qui avaient répondu « oui » aux quatre questions concernant l'âge, le sexe et l'allergie.

A EGEA2, les participants avec un asthme vie ont répondu positivement à l'une des deux questions suivantes : « *Avez-vous déjà eu des crises d'asthme au repos avec une respiration sifflante?* », « *Avez-vous déjà eu des crises d'asthme?* » ou ont été recrutés comme asthmatiques à EGEA1.

Tableau 8. Critères d'inclusion des participants asthmatiques à EGEA1.

Q21. « *Avez-vous déjà eu des crises d'asthme au repos avec une respiration sifflante?* » (Questionnaires BMRC/ECSC/ATS)

Q22. « *Avez-vous déjà eu des crises d'asthme?* » (Questionnaires BMRC/ECSC)

Si oui,

Q23. « *Ce diagnostic a-t-il été confirmé par un médecin?* » (Questionnaire ATS)

Q24. « *Avez-vous eu une crise d'asthme au cours des 12 derniers mois?* » (Questionnaire ECRHS)

Si deux ou trois réponses positives seulement, mise en place d'une procédure d'évaluation consensuelle du dossier médical.

- **Asthme actuel**

Parmi les participants avec un asthme vie, les participants avec un asthme actuel ont déclaré des symptômes respiratoires tels qu'une respiration sifflante, une oppression thoracique nocturne au repos ou pendant la nuit ou une crise d'asthme ou utiliser un traitement inhalé ou oral à visée respiratoire au cours des 12 derniers mois [16]. Les participants présentant un asthme vie non actuel n'ont pas été inclus dans les analyses.

- **Contrôle de l'asthme**

Selon les recommandations de la GINA de 2015, les participants avec un asthme contrôlé, partiellement contrôlé ou non contrôlé, avaient respectivement, aucun, 1 à 2 ou 3 à 4 des critères suivant dans les trois derniers mois : fréquence journalière des symptômes (définie par au moins une crise d'asthme ou un ou plusieurs troubles respiratoires par semaine), des symptômes nocturnes (défini par un réveil dû à un asthme ou à une crise d'essoufflement), un recours fréquent à des médicaments (défini par une prise de médicament deux fois par semaine en moyenne), et toute limitation d'activité (définie par une des réponses suivantes : « *totalelement limité* », « *très limité* », « *limitation modérée* », « *quelques limitations* », à la question « *Généralement, parmi toutes les activités que vous avez fait durant ces deux dernières semaines, comment avez-vous été limité par votre asthme ?* » [16]. Le contrôle de l'asthme a été recodé en deux classes en rassemblant les catégories « asthme partiellement contrôlé » et « asthme non contrôlé » afin d'avoir un effectif par classe suffisant. Le contrôle de l'asthme a été étudié chez les participants avec un asthme actuel.

- **Asthme persistant**

L'asthme actuel était dit persistant s'il était présent à la fois à EGEA2 (premier suivi) et à EGEA3 (second suivi). L'asthme actuel était dit non persistant s'il était présent uniquement à EGEA2. La persistance du mauvais contrôle de l'asthme n'a pas été étudiée en raison de faibles effectifs.

Mesure de la fonction ventilatoire

▪ Dans l'étude ELISABET

La spirométrie a été effectuée conformément aux lignes directrices de l'ATS et de l'*European Respiratory Society (ERS)* de 2005 [58], au domicile des participants. Le même spiromètre avec un pneumotachomètre de type *Fleisch* (Micro 6000, Medisoft, Sorinnes, Belgique) a été utilisé pour l'ensemble des participants et était étalonné chaque semaine et/ou lors d'un changement d'appareil. Aucun bronchodilatateur n'a été administré pour ne pas fausser les valeurs des spirométries. Pour chaque participant, le test de spirométrie a été répété jusqu'à sept fois jusqu'à l'obtention de trois boucles de volume-débit acceptables et reproductibles, selon les mêmes lignes directrices [58]. Une spirométrie était non-acceptable lorsqu'une des cinq situations suivantes se produisait : 1) le départ de l'expiration caractérisé par des hésitations excessives, 2) une toux la première seconde de la manœuvre entraînant des erreurs de mesures du VEMS ou toute toux interférant avec la mesure précise de la CVF, 3) une manœuvre de Valsava (fermeture de la glotte), 4) une fuite dans le système ou autour de l'embout buccal ou 5) une obstruction de l'embout buccal (langue devant l'embout buccal). Les données de spirométrie ont été validées par le Docteur Edmé au Centre-Hospitalo Universitaire de Lille dans le service des EFR. Les participants dont les résultats de spirométrie n'étaient pas acceptables n'ont pas été inclus dans les analyses. Les paramètres d'intérêt étaient les valeurs du VEMS, de la CVF, du rapport VEMS/CVF, du DEM25-75 et du DEM75 exprimées en pourcentage prédit par la GLI de 2012.

▪ Dans l'étude EGEA

La spirométrie a été effectuée conformément aux lignes directrices de l'ARS et de l'ERS de 2005 [58]. Le même spiromètre avec un pneumotachomètre de type *Lilly* (SPIRODYN'R, version standard. Réf SDY0100N, Muret, France) a été utilisé pour les cas et les témoins dans chaque centre, soit Grenoble, Lyon, Marseille, Montpellier et Paris. Les spiromètres étaient étalonnés tous les jours. Pour chaque participant, le test de spirométrie a été répété jusqu'à neuf fois jusqu'à l'obtention de deux boucles de volume-débit acceptables et reproductibles. Dans le protocole des EFR, les attitudes à adopter dans certaines situations, par exemple la démarche en cas de prise d'un bronchodilatateur avant la spirométrie, ont été décrites dans le tableau 9 page 54 (<https://egeanet.vjf.inserm.fr/>). Dans l'étude EGEA, les paramètres

d'intérêt étaient les valeurs du VEMS, de la CVF, du rapport VEMS/CVF et du DEM25-75 exprimées en pourcentage prédit par la GLI-2012.

Tableau 9. Situations possibles et attitudes à adopter lors d'une EFR dans l'étude EGEA.

Situation(s) possible(s)	Attitude à adopter
Le sujet est fumeur	☞ Les EFR seront réalisées au moins 1 heure après la dernière cigarette
Le sujet a utilisé un inhalateur	☞ Les EFR seront réalisées au moins 1 heure après la dernière prise
Le sujet a utilisé un inhalateur qui n'est pas un beta2-mimétique ou un anti-cholinergique inhalé dans les 4h précédant l'examen	☞ Les EFR sont réalisées et toutes les données enregistrées
Le sujet a utilisé un inhalateur de beta2-mimétique à courte durée d'action ou d'anti-cholinergique dans les 4h précédant l'examen, ou un beta2-mimétique à longue durée d'action dans les 12h précédant l'examen.	☞ dans ce cas, l'examen devra être réalisé en indiquant le traitement (heure, dose, quantité...), qui a été pris. Si le sujet est d'accord pour revenir à un autre moment sans prendre de beta2-mimétique ou d'anticholinergique, reprogrammer un RDV pour un second test;
Le sujet a pris par voie orale un beta2-mimétique, de la théophylline ou un antimuscarinique dans les 8h précédant l'examen	☞ L'examen devra être réalisé en indiquant le traitement qui a été pris.
Le sujet a eu une infection respiratoire dans les 3 dernières semaines	☞ L'examen devra être réalisé en indiquant le nombre de jours écoulés depuis la fin de l'épisode infectieux. Si le sujet est d'accord pour revenir à un autre moment, programmer un second RDV;
Le sujet a pris un gros repas ou a consommé du café dans l'heure qui précède l'examen	☞ Les EFR seront réalisées au moins 1 heure après le repas ou la consommation de café.

IV. Collection des condensats de l'air exhalé et mesure du 8-isoprostane dans l'étude EGEA

Collection des CAE

Les CAE ont été collectés à EGEA2 entre 2003 et 2006 selon une procédure validée et standardisée ([150], <https://egeanet.vjf.inserm.fr/>). Les participants ont respiré calmement dans un RTube (Respiratory Research INC., Charlottesville, VA, USA), plus précisément dans un embout buccal attaché à un condenseur à -20 °C (annexe 1). Les gaz étaient ainsi transformés en liquide sous l'action du froid. Tous les appuie-tête et les sièges ont été légèrement inclinés pour éviter toute contamination de la salive pendant les manœuvres de respiration. Les RTube ont été rincés avec de l'eau désionisée et séchés soigneusement. Les échantillons ont été stockés immédiatement à -80 °C et conservés au centre d'investigation clinique de Lille ou au centre d'Annemasse.

Dosage du 8-iso

Le 8-iso a été dosé dans les CAE entre Septembre 2012 et Avril 2013, soit 6 à 10 ans après la collection des CAE. Les mesures ont été réalisées selon la procédure CAYMAN®, méthode immunoenzymatique, par l'équipe de Monsieur Zerimech au pôle de Biologie, Pathologie et Génétique, laboratoire de Biochimie Biologie Moléculaire au centre hospitalo-universitaire de Lille. Cinquante microlitres de condensat étaient déposés sur une microplaque, et le 8-isoprostane à doser était en compétition avec le 8-isoprostane marqué par l'acétylcholinestérase pour la fixation à des IgG de lapin anti-isoprostane. Après une incubation en présence d'anticorps de souris anti-IgG de lapin fixés à la paroi de la microplaque, les lavages éliminaient l'excès de 8-isoprostane non fixé et d'IgG de lapin. Dans un second temps, le substrat de l'acétylcholinestérase contenu dans le réactif d'Ellman était ajouté. L'enzyme hydrolysait l'acétylthiocholine en acide 5-thio-2-nitrobenzoïque et cette réaction était mesurée par un spectrophotomètre à une longueur d'onde λ_{max} de 412 nm ($\epsilon=13\ 600$). Grâce à la courbe d'étalonnage, le report de la densité optique (DO) a permis d'obtenir les niveaux du 8-iso de chaque échantillon. Le coefficient de variation (CV) était inférieur à 15%. Les DO ont fourni des valeurs de concentration en 8-iso soit égales ou au-dessus de la limite de détection ($\geq \text{LD}$) ou en dessous ($< \text{LD}$) de la limite de détection. La LD valait 2,7 pg/mL et correspond à la plus petite valeur pour laquelle le signal relevé est différent du blanc. Les dosages $< \text{LD}$ étaient non différenciés du zéro par l'appareil de mesure car leur concentration était trop

faible. Environ 31% des dosages étaient <LD parmi les participants non asthmatiques, et environ 26% parmi les participants avec un asthme actuel. Ces dosages n'ont pas été exclus des analyses car ils étaient informatifs.

V. Collection des échantillons sanguins et mesure des POFs dans l'étude EGEA

Collection des échantillons sanguins

Les échantillons sanguins ont été collectés à EGEA2 entre 2003 et 2006 et conservés à -80°C jusqu'aux dosages au centre d'investigation clinique de Lille ou au centre d'Annemasse selon une procédure validée et standardisée (annexe 2, <https://egeanet.vjf.inserm.fr/>).

Dosage des POFs

Les POFs ont été dosés dans les plasmas obtenus après centrifugation des échantillons sanguins. Le dosage des POFs a eu lieu entre Mai 2011 et Mars 2012, soit 5 à 8 ans après la collection des échantillons sanguins. Le dosage des POFs était basé sur la méthode développée par Dillard et Tappel dans les années 1970 puis a été modifiée par Shimasaki [155]. Un échantillon de 0,2 mL de plasma a été mélangé avec 1 mL d'un mélange éthanol/éther. La solution mélangée a été centrifugée pendant 10 minutes, et 1 mL de surnageant a été utilisé pour réaliser la spectrofluorimétrie (annexe 2). L'unité de fluorescence était l'intensité de la fluorescence relative par millilitre de plasma. Grâce à la courbe d'étalonnage, le report de l'intensité de fluorescence a permis d'obtenir les niveaux des POFs plasmatiques de chaque échantillon. Le CV était inférieur à 20%.

VI. Procédure d'estimation des niveaux de pollution de l'air extérieur

Dans l'étude EGEA

▪ ESCAPE

ESCAPE (*European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*) est un projet européen dont l'objectif est d'étudier les effets de l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur sur la santé. Dans l'étude EGEA, l'exposition annuelle aux polluants était basée sur des protocoles de mesure et de modélisation entièrement standardisés (www.escapeproject.eu/manuals/).

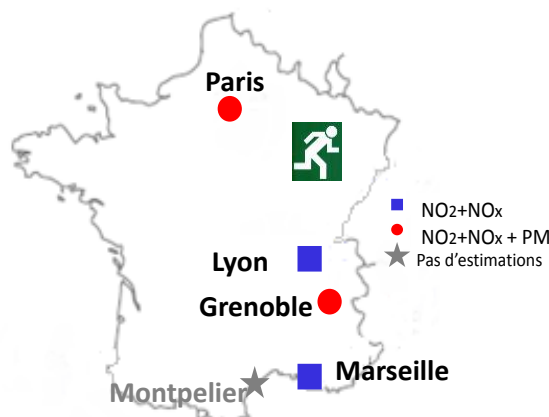


Figure 19. Estimation de la pollution de l'air extérieur par ESCAPE dans les villes de l'étude EGEA.

Les niveaux moyens annuels des polluants ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ont été estimés à l'adresse résidentielle de chaque participant entre 2009 et 2010. Les niveaux du NO₂ et des NO_x ont été estimés à Paris, Lyon, Grenoble et Marseille, et les PM uniquement à Paris et à Grenoble (figure 19). La ville de Montpellier n'a pas été incluse dans le projet ESCAPE donc les niveaux de pollution n'étaient pas disponibles dans cette ville. Dans un premier temps, les adresses des participants ont été géocodées c'est à dire que les coordonnées géographiques ont été déterminées par la méthode *Building matching*. Plus précisément, chaque adresse est géocodée en utilisant les cartes cadastrales françaises en ligne pour déterminer les coordonnées du centre du bâtiment. Des sujets se rendaient ensuite sur place avec des capteurs de mesure et déterminaient « *in situ* » les coordonnées géographiques des lieux définis par la campagne de mesure ESCAPE. Il est important de préciser qu'aucune station fixe de mesure n'a été utilisée. Dans un second temps, l'analyse du système d'information géographique (SIG) fournissait les valeurs des variables prédictives de la pollution [180]. Les variables prédictives étaient notamment le trafic routier, la densité de population, l'occupation des sols, la topographie, le climat et des variables plus spécifiques liées aux zones géographiques. L'ensemble de ces variables a été décrit dans l'article de Beelen *et al.* en 2013 [181]. Les niveaux moyens de polluants issus des capteurs de mesure et les valeurs des variables prédictives ont été utilisés pour construire des modèles de régression LUR (*Land Use Regression*). Les équations de régression élaborées ont ensuite été utilisées pour prédire les niveaux de pollution

en tout point de la zone et donc aux coordonnées des adresses résidentielles des participants. Sachant que les modèles LUR sont spécifiques à une zone géographique, ils doivent être ré-estimés pour chaque nouvelle zone. Des études ont montré que ces modèles de régression peuvent expliquer les variations spatiales des niveaux de pollution de l'air extérieur [181] mais avec des proportions variables par ville. A titre d'exemple, ils expliquaient les niveaux du NO₂ à 77%, 83%, 90%, 59%, à Paris, Grenoble, Lyon et Marseille respectivement.

Le processus de rétopolation est utilisé pour transférer des modèles LUR aux années antérieures. Ainsi, afin d'obtenir une meilleure temporalité entre l'estimation de la pollution de l'air extérieur par ESCAPE entre 2009 et 2010 et l'étude EGEA2 qui s'est déroulée entre 2003 et 2007, les données de la pollution de l'air extérieur « rétopolées » ont été utilisées. Dans le projet ESCAPE, les modèles pour estimer les niveaux de PM et des NOx rétopolés étaient basés sur des données historiques de topographie et de réseaux routiers, et sur les niveaux de fond des PM et des NOx (<http://www.escapeproject.eu/manuals/index.php>). Le niveau rétopolé (N_{rétopolé}) a été estimé en multipliant le niveau moyen annuel ESCAPE (N_{ESCAPE}) par le rapport (R) qui correspondait aux niveaux annuels moyens dérivés du ou des moniteurs de routine pour la période passée sur la période d'estimation de la période ESCAPE comme suit : $N_{\text{rétopolé}} = N_{\text{ESCAPE}} * R$, avec $R = N_{\text{période passée}} / N_{\text{période ESCAPE}}$ [182]. Des données de pollution de l'air extérieur rétopolées étaient disponibles pour le NO₂, les NOx dans toutes les villes et pour les PM₁₀ à Paris. Les données sur l'intensité du trafic routier et la charge totale du trafic routier ont également été utilisées. L'intensité du trafic routier était définie comme le nombre de véhicules circulant par jour sur la route la plus proche du domicile du participant et était exprimée en véhicules par jour. La charge totale du trafic routier était définie comme la charge du trafic routier sur l'ensemble des routes majeures dans un périmètre de 100 mètres autour du domicile du participant ou à l'intensité du trafic multipliée par la longueur de la route.

▪ IFEN

L'institut français de l'environnement (IFEN) fut créé en 1991. Depuis 2008, cet institut a été dissous et remplacé par le service de l'observation et des statistiques au sein du commissariat général au développement durable du ministère de l'écologie du développement durable et de l'énergie. Afin de compléter les données obtenues par le programme ESCAPE, les niveaux moyens annuels d'O₃ estimés par IFEN ont été utilisés ainsi que les niveaux d'O₃-estival évalués à partir des moyennes mensuelles d'Avril à Septembre. La résolution de la cartographie était réalisée pour un maillage de 4 km par 4 km à partir des niveaux de pollution enregistrés par les stations fixes de mesure. Les estimations de pollution à l'adresse résidentielle ont été obtenues à partir de méthodes de modélisation géostatistique, décrites dans les travaux de thèse d'Estelle Rage [183]. Dans un premier temps, les adresses ont été géocodées par une méthode d'interpolation spatiale à l'aide du site internet *multimap* et du logiciel *Google Earth*. Les niveaux enregistrés par les stations fixes de mesure des AASQA ont été analysés ainsi que les corrélations entre les polluants puis les niveaux ont été estimés par le krigeage [184]. Le krigeage est une forme d'interpolation qui estime le niveau z pour un polluant donné en un point x_0 (adresse résidentielle) noté $Z(x_0)$, à partir de la combinaison linéaire de n concentrations aux points de mesure x_i comme suit : $z(x_0) = \sum_{i=1}^n \alpha_i z(x_i)$. Cette méthode prend en compte les poids de Krigeage α_i qui dépendent des distances entre les données et la cible x_0 , des distances séparant les données entre elles et les structures spatiales des polluants. La configuration des données et la position du point cible étant connues, la structure spatiale des polluants peut être calculée expérimentalement puis modélisée [185]. Il s'agit de l'analyse variographique qui constitue une étape importante dans l'analyse géostatistique. Afin d'améliorer les estimations obtenues par krigeage, l'information fournie par d'autres cofacteurs tels que l'occupation des sols et les conditions météorologiques sont ensuite utilisées, il s'agit du co-krigeage. Le cofacteur « occupation des sols » provenait de la base de données *Corine Land Cover*. D'autres cofacteurs tels que l'altitude et le gradient de concentration nord-sud ont été intégrés au processus d'interpolation car le niveau d'O₃ augmente avec l'altitude et est plus élevé dans le sud. Les estimations des niveaux de polluants étaient disponibles à Paris, Lyon, Grenoble, Montpellier et Marseille.

Dans l'étude ELISABET

▪ ATMO Nord-Pas-de-Calais

Dans l'étude ELISABET, les niveaux annuels du NO₂ et des PM₁₀ ont été estimés entre 2010 et 2013 dans la CUDL, et le niveau annuel du SO₂ entre 2012 et 2013 dans la CUD. Les adresses résidentielles ont été géocodées par une méthode de *matching building* à partir de la banque d'adresses nationale (BAN). L'organisme ATMO Nord-Pas-de-Calais, observatoire agréé par le ministère en charge de l'environnement, a fourni des niveaux de pollution sur une grille de 25 mètres par 25 mètres. Ces niveaux ont été estimés par le logiciel ADMS-Urban qui est une version du système de modélisation de dispersion atmosphérique du *Cambridge Environmental Research Consultant* [186]. ADMS-Urban est un système très avancé qui intègre les connaissances scientifiques les plus récentes sur la structure de la couche limite atmosphérique ainsi que des données sur l'occupation des sols, météorologiques et topographiques [187]. La couche limite atmosphérique représente la partie de la troposphère qui est influencée par la présence du sol et se trouve en régime turbulent. Le modèle tient également compte des impacts des rues « canyons », rues faiblement ventilées, sur la dispersion des polluants [186]. Ce modèle de dispersion est basé sur les données d'émission et non sur les stations de mesure. Les niveaux d'exposition annuels ont ensuite été attribués à l'adresse résidentielle par une méthode d'interpolation et correspondaient à la valeur moyenne des quatre points les plus proches de la grille, pondérés par l'inverse de la distance au carrée de chaque point [188]. L'exposition à la pollution a ensuite été calculée pour chaque participant comme le niveau moyen de pollution au cours de l'année d'inclusion et des années précédentes. Pour les participants inclus en 2011 dans la CUD, seuls les niveaux de SO₂ estimés en 2012 ont été utilisés comme mesure d'exposition car les niveaux de SO₂ en 2011 n'étaient pas disponibles.

VII. Comparaison des matériels et des méthodes entre l'étude ELISABET et l'étude EGEA

Les matériels et les méthodes utilisés dans les deux études ont été comparés (tableau 10 page 62).

L'étude EGEA est une étude cas-témoins et familiale et l'étude ELISABET une étude en population générale. Les travaux ont été conduits dans un cadre transversal dans les deux études et au premier suivi dans l'étude EGEA (EGEA2, 2003-2007). Dans les deux études, des spiromètres à pneumotachomètre avec thermostat ont été utilisés. Ils mesurent la chute de pression durant l'inspiration et l'expiration [189]. Cette chute est proportionnelle au débit produit par le patient soufflant dans l'appareil. Le thermostat permet de maintenir la température, la pression et la condensation constantes pour ne pas influencer les valeurs de spirométrie [49]. Plus précisément, des spiromètres de type *Fleish* dans l'étude ELISABET et des spiromètres de type *Lilly* dans l'étude EGEA ont été utilisés. Ces spiromètres mesurent avec précision les volumes et les débits et le pneumotachomètre de type *Fleish* a été décrit comme étant plus fiable [190]. Dans les deux études, les niveaux moyens annuels de polluants ont été estimés à l'adresse résidentielle des participants à partir d'une méthode de modélisation sophistiquée et différente.

Tableau 10. Comparaison des méthodes entre l'étude ELISABET et l'étude EGEA.

	ELISABET	EGEA2
Schéma d'étude	Etude en population générale	Etude cas-témoins et familiale sur l'asthme
Villes de l'étude	Lille et Dunkerque	Paris, Lyon, Grenoble et Marseille
Mesure de la fonction ventilatoire	2011-2013	2003-2007
Spirométrie	Spiromètre Micro 6000 (MEdisoft, Sorinnes, Belgique), pneumotachomètre de type <i>Fleish</i> . Calibration 1 fois par semaine	Spiromètre SPIRODYN'R (SDY0100N, Muret, France) pneumotachomètre de type <i>Lilly</i> . Calibration 1 fois par jour
Unité des paramètres de la fonction ventilatoire	Pourcentage prédit par la GLI-2012	
Estimations de la pollution à l'adresse résidentielle	ATMO -adresse résidentielle géocodée à partir de la base nationale des adresses (<i>building matching</i>). -Modèle de dispersion atmosphérique ADMS. -Attribution des niveaux de pollution à l'adresse résidentielle par interpolation à partir d'une grille avec une maille de 25 mètres. -Estimation des niveaux de NO₂, PM₁₀, SO₂ entre 2010 et 2012.	ESCAPE -adresse résidentielle géocodée à partir de la méthode <i>building matching</i>. -Modèles de régression sur l'utilisation des terres (LUR). -Attribution des niveaux de pollution à l'adresse résidentielle <i>via</i> les modèles LUR. -Estimation des niveaux de NO₂, NO_x, PM et trafic routier entre 2009 et 2010. IFEN -adresse résidentielle géocodée par interpolation spatiale à partir du site internet <i>multimap</i> et du logiciel <i>google earth</i>. -Modèle d'interpolation géostatistique. -Attribution des niveaux de pollution à l'adresse résidentielle par interpolation à partir d'une grille avec une maille de 4 kilomètres. -Estimation des niveaux d'O₃, O₃-estival et de SO₂ en 2004.

VIII. Stratégie d'analyse

VIII.1. Associations entre pollution de l'air extérieur et asthme et rôle des marqueurs biologiques de dommages liés au stress oxydant dans ces associations dans l'étude EGEA.

Analyses principales

La stratégie d'analyse s'est déroulée en deux temps. Tout d'abord, j'ai étudié les associations entre la pollution de l'air extérieur, le niveau des marqueurs biologiques et les phénotypes d'asthme parmi les participants à EGEA2. Dans un second temps, j'ai étudié les associations entre la pollution de l'air extérieur, le niveau des marqueurs biologiques et l'asthme persistant parmi les participants avec un asthme actuel à EGEA2 et suivis à EGEA3.

▪ Analyses descriptives

Les niveaux du 8-iso et des POFs ont été $\log_{10}$ transformés afin d'obtenir une distribution normale (annexe 3). Une réflexion sur la meilleure prise en compte des niveaux de 8-iso <LD (annexe 4), l'étude de la variabilité interplaque et des associations entre le niveau des marqueurs biologiques et le temps de stockage ont été réalisées.

La population d'étude a été décrite en fonction du statut asthmatique, de la persistance de l'asthme (persistant *versus* non persistant), par ville et en fonction de la LD du dosage du 8-iso. La moyenne géométrique du 8-iso a été décrite en fonction des caractéristiques des participants et chez les participants sans asthme car le niveau du 8-iso était significativement plus élevé chez les participants avec un asthme actuel que chez les non asthmatiques ($P=0,04$). La moyenne géométrique des POFs a été décrite en fonction des caractéristiques des participants et chez tous les participants car les niveaux des POFs n'étaient significativement pas différents selon le statut asthmatique ($P=0,51$). Le coefficient de corrélation de Pearson a été utilisé pour estimer la corrélation entre les polluants, et le niveau de pollution de l'air extérieur a été décrit en fonction de la ville et de la catégorie socioprofessionnelle (CSP).

▪ Analyses transversales à EGEA2

L'étude EGEA est une étude cas-témoins et familiale. Les participants de la même famille partagent un terrain génétique, des facteurs socio-économiques et un style de vie qui peuvent être associés aux niveaux de la pollution de l'air extérieur et/ou au risque d'asthme. Les niveaux de pollution et le risque d'asthme étaient statistiquement différents entre les villes, et par conséquent, des modèles multiniveaux avec des effets aléatoires sur la dépendance familiale et la ville ont été utilisés.

Les associations entre la pollution de l'air extérieur et les phénotypes d'asthme ont été étudiées à l'aide de modèles de régression logistique multiniveaux avec des effets aléatoires sur la ville et la dépendance familiale.

Les associations entre le niveau des marqueurs biologiques et les phénotypes d'asthme ont été étudiées à l'aide de modèles de régression logistique multiniveaux avec des effets aléatoires uniquement sur la dépendance familiale. Parmi les participants avec un asthme actuel, l'étude des associations entre le niveau des marqueurs biologiques et la durée de l'asthme, l'âge de début d'asthme, la fonction ventilatoire, la sensibilité allergique, la prise de CSI et de corticoïdes oraux dans les 12 derniers a également été conduite.

Les associations entre la pollution de l'air extérieur et le niveau du 8-iso ont d'abord été étudiées chez les participants non asthmatiques afin de s'affranchir de l'association entre le 8-iso et l'asthme puis chez les participants avec un asthme actuel. Les associations entre la pollution de l'air extérieur et le niveau de 8-iso ont également été étudiées à l'aide de méta-analyses sur la ville. Etant donné que les niveaux des POFs n'étaient pas significativement différents selon le statut asthmatique, les associations entre la pollution de l'air extérieur et les niveaux des POFs ont été étudiées indépendamment du statut asthmatique. L'ensemble de ces associations a été étudié en utilisant des modèles de régression linéaire multiniveaux avec des effets aléatoires sur la ville et la dépendance familiale.

Un faible apport en fruits et légumes, et donc en vitamines telles que les vitamines C et E, a été trouvé associé à une augmentation des niveaux de stress oxydant [138] et à l'asthme [191, 192]. Les liens entre la consommation en vitamines C et E (mg/j), et en fruits et légumes (portions/jour) avec le niveau des marqueurs biologiques et l'asthme ont donc été étudiés. Dans l'étude EGEA, les portions de fruits et légumes ont été calculées à partir du score *Alternate Healthy Eating Index* (AHEI) version 2010.

▪ Analyses longitudinales entre EGEA2 et EGEA3 et analyse de médiation

En raison de faibles effectifs, les associations en lien avec la persistance du mauvais contrôle de l'asthme n'ont pas pu être étudiées.

Les associations entre la pollution de l'air extérieur et l'asthme persistant ont été étudiées à l'aide de modèles de régression logistique multiniveaux avec des effets aléatoires sur la ville et la dépendance familiale.

Les associations entre le niveau des marqueurs biologiques et l'asthme persistant ont été étudiées à l'aide de modèles de régression logistique multiniveaux avec des effets aléatoires uniquement sur la dépendance familiale.

Les associations entre la pollution de l'air extérieur et le niveau des marqueurs biologiques ont été étudiées parmi les participants avec un asthme actuel à EGEA2 et suivis à EGEA3. Des modèles de régression linéaire multiniveaux avec des effets aléatoires sur la ville et la dépendance familiale ont été utilisés.

L'hypothèse de ce premier objectif de thèse était que le stress oxydant est l'un des mécanismes biologiques par lesquels la pollution de l'air extérieur affecte l'asthme. Pour répondre à cette hypothèse, une analyse de médiation a été utilisée pour évaluer si les marqueurs biologiques liés au stress oxydant sont des médiateurs dans les associations entre la pollution de l'air extérieur et l'asthme. L'analyse de médiation est utile pour décomposer et quantifier l'effet d'une exposition sur une variable d'intérêt à travers différentes voies [193, 194]. Comme expliqué par Valéri et Vanderweele « *l'analyse de médiation examine les mécanismes qui sous-tendent une relation observée entre une variable d'exposition et une variable de résultat et examine comment ils se rapportent à une troisième variable intermédiaire, le médiateur.* » [194].

Récemment, une nouvelle approche dans l'analyse de médiation a été développée, il s'agit de l'approche contrefactuelle. Cette approche est adaptée même pour des modèles non linéaires et présentant une interaction entre l'exposition et le médiateur. Ces nouvelles avancées ont été décrites dans le papier de Valéri et Vanderweele 2013 [194]. Dans l'approche contrefactuelle, un résultat contrefactuel correspond au résultat observé dans le cadre d'une intervention hypothétique lorsque l'exposition T est définie à un niveau particulier t . Les interventions au niveau du médiateur sont également utilisées dans divers scénarios hypothétiques pour définir les effets de la médiation.

Ici, l'analyse de médiation a été conduite à partir d'une approche contrefactuelle en utilisant la procédure CAUSALMED dans le logiciel SAS® [195]. L'exposition (A) était un polluant de l'air extérieur, le médiateur (M) était un marqueur biologique de dommages lié au stress oxydant et la variable d'intérêt (Y) était l'asthme persistant (figure 20). L'analyse de médiation permet de quantifier l'effet total (ET) qui correspond à la somme de l'effet direct soit l'effet de A sur Y sans passer par M (flèche bleue, figure 20) et l'effet indirect soit l'effet de A sur Y passant par M (flèches oranges, figure 20).

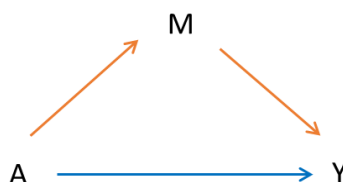


Figure 20. Schéma simplifié de l'analyse de médiation.

Avant de débiter l'analyse de médiation les conditions suivantes ont été vérifiées : pas de confusion non mesurée (C) dans l'association entre 1) le polluant et le niveau du marqueur biologique, 2) le polluant et l'asthme persistant, 3) le niveau du marqueur biologique et l'asthme persistant, et 4) pas de facteur de confusion (L) affecté par le polluant de l'air extérieur, dans l'association entre le niveau du marqueur biologique et l'asthme persistant (figure 21).

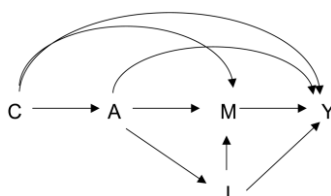


Figure 21. Schéma d'une analyse de médiation avec les facteurs de confusion [196].

Afin de décomposer plus finement l'ET, la décomposition à quatre voies ou « *four-way decomposition* » a été utilisée [196]. Elle est utile pour quantifier les proportions de l'ET dues à l'effet direct contrôlé (EDC), à la médiation (l'effet indirect pur (EIP)), à l'interaction entre le polluant et le marqueur biologique (interaction de référence (INT_{ref})), et à la fois à l'interaction et à la médiation (l'interaction médiée (INT_{med})). Ainsi, l'ET est alors égal à la somme de l'effet direct naturel (EDN) et de l'effet indirect naturel (EIN) avec $EDN = EDC + INT_{ref}$ et $EIN = INT_{med} + EIP$. Le pourcentage médié et le pourcentage du à l'interaction ont également été calculés. Lors d'un pourcentage d'interaction non négligeable entre le polluant et le médiateur, l'option EVALUATE dans la procédure CAUSALMED était utilisée pour évaluer l'effet

du polluant sur l'asthme persistant à différents niveaux du marqueur biologique. Le rééchantillonnage par « *bootstrap* » a été utilisé pour calculer les intervalles de confiance (IC) des odds ratio (OR). L'ensemble de ces paramètres ont été décrit plus en détails dans l'article de Yung *et al.* (2018)[197] et dans l'annexe 5.

Tous les modèles statistiques ci-dessus étaient ajustés sur l'âge, le sexe et le statut tabagique, et dans les associations étudiant les phénotypes d'asthme les modèles étaient en plus ajustés sur l'indice de masse corporelle (IMC). L'ensemble des résultats est présenté pour une augmentation de : 20 µg/m³ de NO_x, 10 µg/m³ de NO₂, PM₁₀, O₃ et O_{3-estival} et 5 µg/m³ de PM_{2.5}. Pour les indicateurs du trafic routier, les résultats sont présentés pour une augmentation de 5 000 véhicules par jour pour l'intensité du trafic routier, et pour 4 millions x mètres par jour pour la charge totale du trafic routier. Ces augmentations ont été définies par un groupe d'expert d'ESCAPE. Pour les niveaux de marqueurs biologiques, les résultats ont été présentés pour une augmentation de 1 pg/mL du niveau de 8-iso et d'un rang interquartile des niveaux de POFs. Le niveau de significativité statistique était de α=0,05. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Inc, Cary, NC, USA). Le codage des variables est décrit tableau 11.

Tableau 11. Codage des variables utilisées dans les analyses.

Nom de la variable	Codage
Age	[16-25[, [25-35[, [35-45[, [45-55[, ≥55 (ans) dans certaines analyses descriptives et en continu dans les modèles
Sexe	Homme/Femme
Statut tabagique [#]	Non-fumeur/Ex-fumeur/Fumeur actuel
IMC	<20, [20-25[, [25-30[, ≥30 (kg/m ²) dans certaines analyses descriptives et en continu dans les modèles
CSP	Sans emploi/Cadre/Technicien/Agriculteur-Ouvrier
Produits d'entretien ménagers	Fréquence d'utilisation par semaine : <1jour, 1-3jours, 4-7jours
Consommation vitamine C	En continu (mg/jour)
Statut asthmatique	Non asthmatique vie/Asthmatique actuel
Contrôle de l'asthme	Contrôlé/Partiellement ou non contrôlé
Asthme persistant	Asthme non persistant/Asthme persistant
Niveaux de polluants	En continu (µg/m ³)
Niveau du 8-iso	En continu (pg/mL) ou en classes (< ≥ Médiane, < ≥ LD)
Niveaux des POFs	En continu (RFU/mL)

IMC : indice de masse corporelle ; CSP : catégorie socioprofessionnelle ; LD : limite de détection du dosage du 8-iso ; [#]Les fumeurs étaient les participants fumant la cigarette, le cigare ou la pipe au moment de leur participation à l'étude. Les ex-fumeurs étaient ceux n'ayant pas fumé pendant minimum un mois avant leur inclusion.

Analyse de sensibilité

Des ajustements supplémentaires ont été réalisés sur la CSP et l'utilisation des produits d'entretien ménagers. Afin d'améliorer la temporalité entre la collection des fluides biologiques à EGEA2 et l'estimation de la pollution de l'air extérieur par ESCAPE, les données de pollution rétropolées ont également été utilisées. Les sujets ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle ont été exclus des analyses car l'objectif était d'étudier les effets d'une exposition chronique à la pollution de l'air extérieur. En raison d'associations décrites entre les niveaux des POFs et les crises d'asthme et l'utilisation de médicaments à visée respiratoire dans les 12 derniers mois [165], un ajustement supplémentaire sur le statut asthmatique dans les associations entre la pollution et les niveaux de POFs a été réalisé. L'O₃, l'O₃-estival et les PM_{2.5} étant associés au niveau du 8-iso, des modèles bi-polluants ont été conduits. Afin de mieux comprendre les associations négatives entre l'O₃, l'O₃-estival et le 8-iso, les participants de Paris qui avaient un haut niveau de 8-iso ont été retirés des analyses. Une association négative et significative entre la consommation de vitamine C et le niveau de 8-iso a été observée chez les non asthmatiques, et par conséquent les modèles étudiant les associations entre la pollution de l'air extérieur et le 8-iso chez les non asthmatiques ont été ajustés en plus sur la consommation de vitamine C.

VIII.2. Associations entre pollution de l'air extérieur et fonction ventilatoire dans l'étude ELISABET et dans l'étude EGEA

Tests d'interaction

Les effets modificateurs de l'âge, du sexe, du statut tabagique, du niveau d'éducation, de la ville et du statut asthmatique ont été étudiés.

L'étude EGEA est une étude cas-témoins sur l'asthme et dans l'échantillon d'étude 44% des participants avaient un asthme vie. Afin de stratifier ou non l'ensemble des analyses selon le statut asthmatique (non asthmatiques *versus* asthmatiques vie), le test d'interaction sur le statut asthmatique a été réalisé avant de débiter les analyses. Seules les associations entre la charge du trafic routier et la CVF, et entre le NO₂, les NOx et le VEMS étaient significativement modifiées par le statut asthmatique. Par conséquent, les analyses n'ont pas été stratifiées selon le statut asthmatique.

Analyses principales

▪ Analyses descriptives

La population d'étude a été décrite en fonction de la ville dans les deux études, et en fonction du statut asthmatique dans l'étude EGEA. Les niveaux de pollution ont été décrits à l'aide de boîte à moustache. Le coefficient de corrélation de Pearson a été utilisé pour estimer la corrélation entre les polluants.

▪ Analyses transversales des associations

○ Dans l'étude ELISABET

Les associations entre l'exposition à la pollution de l'air extérieur et la fonction ventilatoire ont été étudiées à l'aide de modèles de régression linéaire. Les coefficients de régression linéaire étaient exprimés en pourcentage prédit par la GLI-2012 (% prédit (IC à 95 %)) pour une augmentation de 5 µg/m³ en NO₂ et de 2 µg/m³ en PM₁₀ et SO₂. Ces augmentations correspondaient à un rang interquartile des niveaux de pollution. Les estimations ont été ajustées sur l'âge, le sexe, la taille, l'année d'inclusion, la communauté urbaine, l'enquêteur, le statut tabagique, l'indice de masse corporelle, le niveau d'éducation, l'exposition professionnelle aux gaz, vapeurs, fumées et poussières et le statut asthmatique. La procédure d'estimation de l'exposition professionnelle aux gaz, vapeurs, fumées et poussières est présentée en annexe 6.

Afin de comparer les associations entre les PM₁₀ et la fonction ventilatoire avec celles d'une précédente étude où les données sur les PM₁₀ n'étaient pas disponibles [198], le niveau de PM₁₀ a été estimé en appliquant un facteur de conversion de 1/0,7 aux PM_{2.5} [199]. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (version 3.2.3, R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche, 2015, <http://www.R-project.org>). Le niveau de significativité statistique était de $\alpha=0,05$. Le codage des variables est décrit tableau 12.

Tableau 12. Codage des covariables dans l'étude ELISABET.

Nom de la variable	Codage
Age	En continu (années)
Sexe	Homme/Femme
Statut tabagique [#]	Non-fumeur/Ex-fumeur/Fumeur actuel
Taille	En continu (cm)
IMC	En continu (kg/m ²)
Communautés urbaines	CUDL/CUD
Niveau d'éducation	Enseignement primaire seulement, Enseignement secondaire seulement, 2 à 4 ans d'enseignement supérieur, 5 ans ou plus d'enseignement supérieur
Exposition professionnelle aux gaz, vapeurs, fumées et poussières [¶]	Indicateur cumulé sur toute la carrière professionnelle
Score de l'activité physique	Score exprimé en équivalent métabolique
Statut asthmatique [§]	Non asthmatique vie /Asthmatique vie
Revenu médian de l'IRIS	En continu (euros)
Densité de population de l'IRIS	En continu (nombre habitants par km ²)
Indice EDI de l'IRIS	En continu

IMC : indice de masse corporelle ; CUDL : communauté urbaine de Lille ; CUD : communauté urbaine de Dunkerque ; IRIS : Ilot Regroupé pour l'Information Statistique ; EDI : *European Deprivation Index* ; [#]Les fumeurs étaient les participants fumant une cigarette par jour pendant un an. [¶]Plus de détails en annexe 6. [§]Asthme vie auto-déclaré par questionnaire.

○ Dans l'étude EGEA

Les associations entre l'exposition à la pollution de l'air extérieur et la fonction ventilatoire ont été étudiées à l'aide de modèles de régression linéaire. Les coefficients de régression linéaire ont été exprimés en % prédit par la GLI-2012 (% prédit (IC à 95 %)) pour une augmentation de 28 µg/m³ de NO_x, 16 µg/m³ de NO₂, 4,3 µg/m³ PM₁₀, 2,1 µg/m³ de PM_{2.5}, 5,9 µg/m³ O₃, 11,9 µg/m³ O₃-estival, 4 µg/m³ de SO₂, 7135 véhicules par jour pour l'intensité du trafic routier, et 1953409 véhicules x mètres par jour pour la charge totale du trafic routier. Ces augmentations correspondaient à un rang interquartile des niveaux de pollution. Les modèles comprenaient des effets aléatoires sur la ville et la dépendance familiale et étaient ajustés sur l'âge, le sexe, la taille, le statut tabagique, l'indice de masse corporelle, le niveau d'éducation, l'exposition professionnelle aux gaz, fumées, poussières et vapeurs et le statut asthmatique. La procédure d'estimation de l'exposition professionnelle aux gaz, fumées, poussières et vapeurs a été décrite en annexe 7. Le niveau de significativité statistique était de α=0,05. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Inc, Cary, NC, USA). Le codage des variables est décrit dans le tableau 13.

Tableau 13. Codage des covariables dans l'étude EGEA.

Nom de la variable	Codage
Age	En continu (années)
Sexe	Homme/Femme
Statut tabagique [#]	Non-fumeur/Ex-fumeur/Fumeur actuel
IMC	En continu (kg/m ²)
Taille	En continu (cm)
Niveau d'éducation	Pas de diplôme/CE/CAP, BEPC/Baccalauréat, Université
Exposition professionnelle aux fumées, poussières, gaz et vapeurs [¶]	Indicateur cumulé sur toute la carrière professionnelle
Score de l'activité physique	Score issu du questionnaire de qualité de vie SF-36
Statut asthmatique	Non asthmatique vie/Asthmatique vie

IMC : indice de masse corporelle ; CE : certificat d'étude ; CAP : certificat d'aptitude professionnelle ; BEPC : brevet d'études du premier cycle ; [#]Les fumeurs étaient les participants fumant la cigarette, le cigare ou la pipe au moment de leur participation à l'étude. Les ex-fumeurs étaient ceux n'ayant pas fumé pendant minimum un mois avant leur inclusion. [¶]Plus de détails en annexe 7.

▪ Stratégie d'analyse commune aux deux études

Les liens entre le niveau d'éducation avec les niveaux de pollution de l'air extérieur et la fonction ventilatoire ont été décrits car le statut socioéconomique peut être associé aux niveaux de pollution [200].

Les résultats entre l'étude ELISABET et l'étude EGEA ont été comparés pour une augmentation de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en NO_2 et de 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en PM_{10} et SO_2 , et les variables d'ajustement communes étaient l'âge, le sexe, la taille, l'IMC, le statut tabagique, la ville ou la communauté urbaine, le niveau d'éducation, l'exposition professionnelle aux gaz, vapeurs, fumées et aux poussières et le statut asthmatique (annexe 8).

La force des associations a également été comparée à celle des études précédentes pour une augmentation de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en NO_2 et de 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en PM_{10} et SO_2 (annexe 9). Dans ELISABET, les résultats avec la fonction ventilatoire exprimée en z-score ont pu être comparés à ceux de Bowatte *et al.*, et les résultats avec la fonction ventilatoire exprimée en pourcentage de changement avec ceux d'Ackermann-Liebrich *et al.* 1997 (annexe 9). Dans EGEA, les résultats trouvés avec les $\text{PM}_{2.5}$ ont pu être comparés avec ceux de Rice *et al.* 2015 et les résultats trouvés avec l' O_3 avec ceux de Forbes *et al.* 2009 (annexe 9).

Analyses de sensibilité

▪ Dans l'étude ELISABET

Des ajustements supplémentaires sur l'activité physique, le revenu médian, la densité de population et l'indice européen de défavorisation (EDI) lié aux îlots regroupés pour l'information statistique (IRIS) ont été conduits. Les définitions de l'IRIS et de l'EDI sont présentées en annexe 10.

▪ Dans l'étude EGEA

Des ajustements supplémentaires sur l'emploi de produits d'entretien ménagers et l'activité physique ont été réalisés. Les estimations rétropolées de la pollution ont été utilisées. L' O_3 -estival et le SO_2 étant associés au rapport VEMS/CVF et au DEM25-75, des modèles bi-polluants ont été conduits.

I. Associations entre pollution de l'air extérieur et asthme et rôle des marqueurs biologiques de dommages liés au stress oxydant dans ces associations dans l'étude EGEA.

I.1. Pollution de l'air extérieur, niveau de 8-isoprostane et phénotypes d'asthme

I.1.1. Analyses transversales à EGEA2

Sélection de la population d'étude

Les analyses ont été menées parmi les adultes à EGEA2 avec des données sur le statut asthmatique, la pollution de l'air extérieur et le niveau du 8-iso (figure 22 page 74). Les participants avec un dosage en 8-iso dont le CV était supérieur à 15% (N=5) ou avec un dosage nul (N=2), ceux dont le statut tabagique était inconnu (N=2), ceux fumant dans l'heure précédant le recueil du CAE (N=5), ceux ayant déménagé entre le recueil du CAE et l'estimation de la pollution par ESCAPE (N=8), et ceux avec un asthme vie mais sans asthme actuel (n=33) n'ont pas été inclus. La population d'étude se composait de 608 adultes, dont 368 non asthmatiques et 240 participants avec un asthme actuel (figure 22 page 74). Parmi les participants non asthmatiques, 253 participants avaient un dosage en 8-iso $\geq$ LD (69%), et parmi les participants avec un asthme actuel, 178 participants avaient un dosage en 8-iso $\geq$ LD (74%).

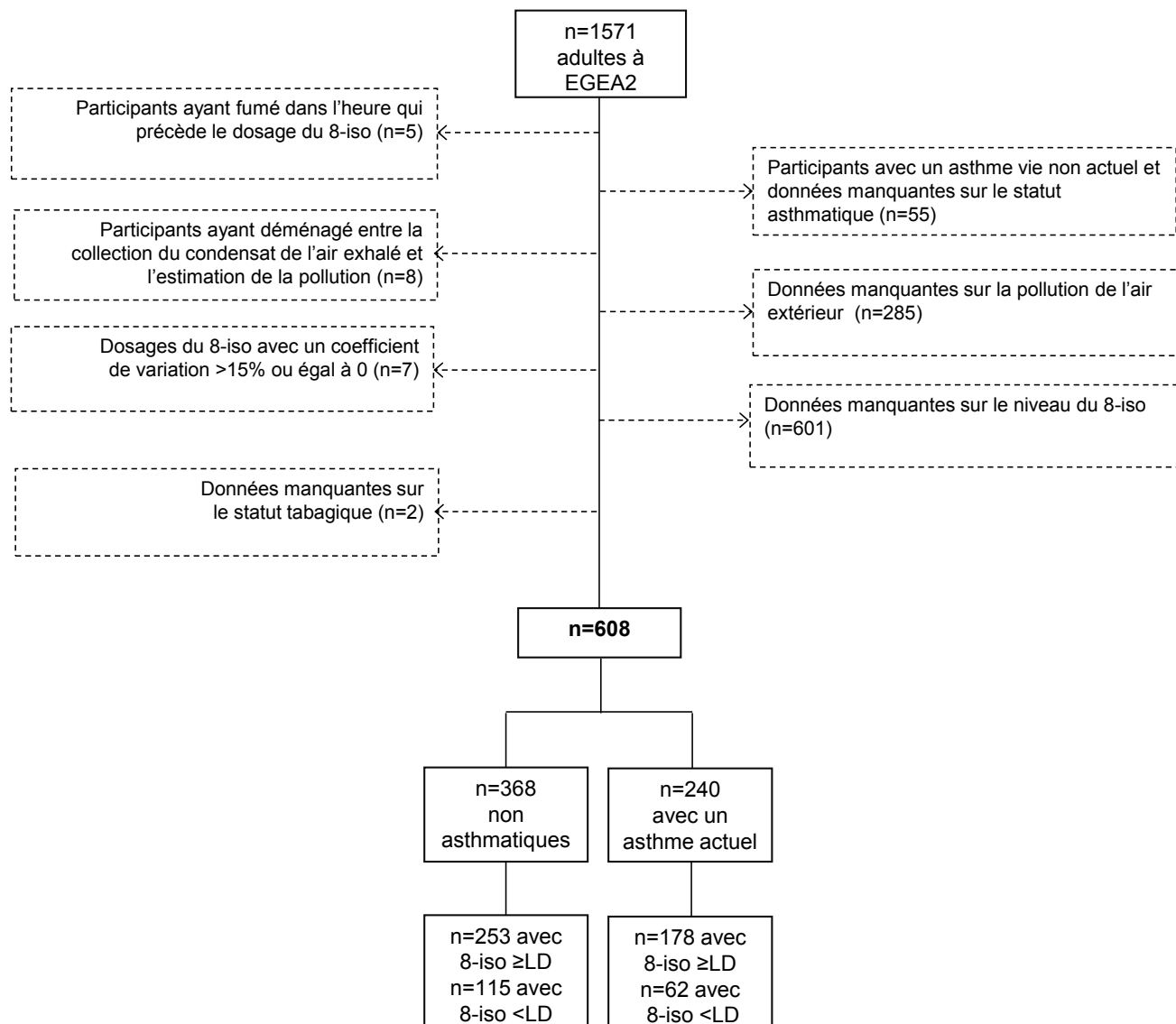


Figure 22. Diagramme de flux.

Comparativement aux participants non inclus dans les analyses, les participants inclus étaient exposés à des niveaux plus faibles d'O₃ et d'O₃estival ($P < 0,0001$) et avaient une moyenne géométrique de 8-iso plus élevée ($P = 0,04$, annexe 11).

Description de la population d'étude

La description de la population d'étude est présentée dans les tableaux 14 et 15 pages 76 et 77. Parmi les 608 adultes, les participants étaient en moyenne âgés de 43 ans et le ratio homme/femme était équilibré avec 47% d'hommes. La majorité des participants était non-fumeurs (51%) et un peu plus d'un tiers étaient en surpoids (37%, IMC $\geq$ 25 Kg/m²). Ils étaient majoritairement cadres ou techniciens (76%), vivaient en moyenne 12 ans à la même adresse résidentielle, 39% avaient un asthme actuel et 53% avaient un asthme contrôlé. La description des moyennes ($\pm$ écart-type) des consommations de vitamines C et E, et des fruits et légumes est présentée en annexe 12.

▪ En fonction du statut asthmatique

En comparaison des participants non asthmatiques vie, les participants avec un asthme actuel étaient plus souvent des hommes ($P=0,02$) avec une moyenne d'âge plus faible ($P=0,001$), ils étaient plus souvent fumeurs actuels ($P=0,02$) et sans emploi ($P=0,001$). De façon intéressante, la moyenne géométrique du 8-iso (1^{er} - 3^e percentiles) était plus élevée chez les participants avec un asthme actuel que chez les non asthmatiques vie (3,97 pg/mL (1,89-9,10) et 2,69 pg/mL (1,14-6,79) $P=0,04$, respectivement, Tableau 14). Bien que la consommation en antioxydants était plus élevée chez les non asthmatiques vie en comparaison aux participants avec un asthme actuel, aucune différence significative n'a été trouvée (annexe 12).

▪ En fonction de la ville

En comparaison des participants des autres villes, les participants de Paris avaient une moyenne d'âge plus faible ($P<0,0001$), étaient davantage non-fumeurs ($P=0,01$), avaient davantage un IMC <20 (kg/m²) ($P=0,005$) et étaient moins souvent ouvriers/agriculteurs ($P<0,0001$, Tableau 15). Les participants de Paris avaient plus souvent un asthme actuel ($P=0,005$) et contrôlé ($P=0,05$), et la moyenne géométrique de 8-iso était plus élevée ($P<0,0001$).

▪ En fonction de la limite de détection des dosages du 8-iso

En comparaison des participants avec un asthme actuel et avec un niveau en 8-iso $<LD$, les participants avec un asthme actuel et avec un niveau en 8-iso $\geq LD$ avaient un asthme mieux contrôlé ($P=0,02$) et déclaraient moins de crise d'asthme dans les 12 derniers mois ($P=0,004$) (annexe 13). Aucune association significative n'a été trouvée avec les autres phénotypes d'asthme.

Tableau 14. Description des participants en fonction du statut asthmatique à EGEA2.

Caractéristiques	n=608	Participants sans asthme vie N=368	Participants avec un asthme actuel N=240	Valeur de p
Age (années), moyenne ± écart-type	42,5 ± 17,2	45,5 ± 26,3	37,9 ± 17,5	0,001 [¶]
Sexe , homme, n (%)	288 (47,4)	160 (43,5)	128 (53,3)	0,02 [¶]
IMC (kg/m ²), n (%)				
<20	70 (11,5)	38 (10,3)	32 (13,3)	0,62
[20-25[	316 (52,0)	193 (52,4)	123 (51,3)	
[25-30[	165 (27,1)	104 (28,3)	61 (25,4)	
≥30	57 (9,4)	33 (9,0)	24 (10,0)	
Statut tabagique , n (%)				
Non-fumeur	312 (51,3)	189 (51,4)	123 (51,3)	0,02 [¶]
Ex-fumeur	168 (27,6)	113 (30,7)	55 (22,9)	
Fumeurs actuel	128 (21,1)	66 (17,9)	62 (25,8)	
Catégorie socioprofessionnelle , n (%)	n=605	n=366	n=239	
Sans emploi	72 (11,9)	29 (7,9)	43 (18,0)	0,001 [¶]
Cadre	212 (35,0)	138 (37,7)	74 (31,0)	
Technicien	248 (41,0)	149 (40,7)	99 (41,4)	
Agriculteur/Ouvrier	73 (12,1)	50 (13,7)	23 (9,6)	
Nombre d'années à la même adresse résidentielle , moyenne ± écart-type (min;max)	n=607 12,4 ± 10,7 (0;48)	n=239 13,0 ± 10,9 (0;48)	n=239 11,4 ± 10,4 (0;46)	0,07 [#]
Asthme actuel , n (%)	n=608 240 (39,5)	/	/	/
Durée de l'asthme (années), moyenne ± écart-type (min;max)	/	/	n=229 15,9 ± 11,6 (0;59,6)	/
Âge de début d'asthme (années), n (%)			n=228	
≤4	/	/	80 (35,1)	/
]4-16]	/	/	79 (34,7)	
>16	/	/	69 (30,3)	
Contrôle de l'asthme (GINA 2015), n (%)			n=225	
Contrôlé	/	/	120 (53,3)	/
Partiellement contrôlé ou non contrôlé	/	/	105 (46,7)	
MG du 8-isoprostane (pg/mL) (q1-q3)	(n=431) 3,16 (1,41-7,69)	(n=253) 2,69 (1,14-6,79)	(n=178) 3,97 (1,89-9,10)	0,04 [¶]

IMC : indice de masse corporelle ; MG : moyenne géométrique ; q1-q3 : 25^e et 75^e percentiles de la MG du 8-iso ; [¶]Résultats significatifs à 5% ; [#]Résultat à la limite de la significativité (0,05<P<0,10).

Tableau 15. Description des participants par ville à EGEA2.

Parmi l'ensemble des participants (N=608)					
Caractéristiques	Lyon n=122	Marseille n=49	Paris n=224	Grenoble n=213	Valeur de P
Age (années), moyenne $\pm$ écart-type	48,6 $\pm$ 14,5	47,7 $\pm$ 17,6	37,6 $\pm$ 15,9	42,9 $\pm$ 18,3	<0,0001 [#]
Sexe , homme, n (%)	53 (43,4)	24 (49,0)	106 (47,3)	105 (49,3)	0,77
Statut tabagique , n (%)					
Non-fumeur	63 (51,6)	14 (28,5)	126 (56,2)	109 (51,2)	0,01 [#]
Ex-fumeur	40 (32,8)	21 (42,9)	53 (23,7)	54 (25,4)	
Fumeur actuel	19 (15,6)	14 (28,6)	45 (20,1)	50 (23,4)	
IMC (kg/m ²), n (%)					
<20	3 (2,5)	4 (8,2)	36 (16,1)	27 (12,7)	0,005 [#]
[20-25[	60 (49,2)	29 (59,2)	118 (52,7)	109 (51,2)	
[25-30[	43 (35,2)	14 (28,6)	48 (21,4)	60 (28,1)	
≥ 30	16 (13,1)	2 (4,0)	22 (9,8)	17 (8,0)	
Catégorie socioprofessionnelle , n (%)	n=120		n=223		
Sans emploi	3 (2,5)	2 (4,1)	30 (13,5)	37 (17,4)	<0,0001 [#]
Cadre	30 (25,0)	26 (53,1)	83 (37,2)	73 (34,2)	
Technicien	67 (55,8)	15 (30,6)	97 (43,5)	69 (32,4)	
Ouvrier/Agriculteur	20 (16,7)	6 (12,2)	13 (5,8)	34 (16,0)	
Asthme actuel , n (%)	35 (28,7)	16 (32,7)	106 (47,3)	83 (39,0)	0,005 [#]
Chez tous les participants, MG du 8-iso (pg/mL) (q1-q3)	n=67 1,27 (0,82-2,33)	n=28 1,15 (0,65-2,72)	n=217 7,47 (3,93-14,1)	n=119 1,39 (0,83-3,33)	<0,0001 [#]
Chez les participants sans asthme vie, MG du 8-iso (pg/mL) (q1-q3)	n=45 1,21 (0,82-2,32)	n=23 1,09 (0,53-2,82)	n=114 7,71 (3,89-15,0)	n=71 1,10 (0,56-3,15)	<0,0001 [#]
Parmi les participants avec un asthme actuel (N=240)	n=35	n=16	n=106	n=83	
Contrôle de l'asthme (GINA 2015), n (%)	n=32	n=16	n=99	n=78	
Contrôlé	11 (34,4)	7 (43,8)	62 (62,6)	40 (51,3)	0,05 [#]
Partiellement contrôlé ou non contrôlé	21 (65,6)	9 (56,2)	38 (37,4)	38 (48,7)	

IMC : indice de masse corporelle ; MG : moyenne géométrique ; q1-q3 : 25^e et 75^e percentiles de la MG du 8-iso ; [#]Résultats significatifs à 5%.

Description de la moyenne géométrique du 8-isoprostane

▪ En fonction des caractéristiques des participants

Aucune variabilité interplaque et aucune association significative entre le niveau du 8-iso et le temps de stockage n'ont été trouvées (coefficient de régression=-0,03 et $P=0,40$). Parmi les participants non asthmatiques vie, la moyenne géométrique du 8-iso était plus élevée chez les femmes ($P=0,01$, tableau 16 page 79), diminuait avec l'âge (P de tendance=0,0007, tableau 16) et était plus élevée chez les participants vivant à Paris ($P<0,0001$, tableau 15 page 77). Aucune association significative entre la moyenne géométrique du 8-iso avec le tabagisme exprimé en statut tabagique, en quantité de tabac ou en nombre de paquets-années, l'IMC et la CSP n'a été trouvée (tableau 16). Enfin, le niveau de 8-iso était associé négativement à la consommation de vitamine C ($P=0,02$, annexe 14), et aucune association avec la consommation de vitamine E et les fruits et légumes n'a été trouvée (annexe 14).

Tableau 16. Moyennes géométriques et les 25^e et 75^e percentiles du niveau du 8-iso parmi les participants sans asthme vie et avec un dosage en 8-iso $\geq$ LD à EGEA2 (n=253).

Caractéristiques	n	MG	q1	q3	Valeur de p [#]
Sexe					
Homme	112	2,11	0,98	5,75	0,01 [¶]
Femme	141	3,26	1,32	7,98	
Age					
[16-25[	38	4,56	2,20	8,62	0,04 [¶] 0,0007 [#]
[25-35[	47	3,36	1,14	11,0	
[35-45[	29	2,60	1,10	5,83	
[45-55[	63	2,71	1,33	5,82	
$\geq$ 55	76	1,82	0,82	4,73	
Statut tabagique					
Non-fumeur	123	2,85	1,14	7,19	0,96
Ex-fumeur	87	2,30	1,00	5,61	
Fumeur actuel	43	3,16	1,41	5,44	
Quantité de tabac (grammes/jour)					
0	123	2,85	1,14	7,19	0,49 0,64
<10	76	2,41	0,94	7,41	
[10-20[	28	3,09	1,55	4,67	
$\geq$ 20	24	2,72	1,79	6,17	
Nombre de paquet-année, chez les fumeurs et ex-fumeurs					
<10	23	3,59	1,61	9,88	0,34
[10-20[	11	2,24	0,81	3,83	0,26
$\geq$ 20	7	5,32	1,95	3,66	
IMC (kg/m ²)					
<20	30	2,51	1,00	14,7	0,36
[20-25[	130	2,87	1,00	8,08	
[25-30[	70	2,38	1,32	4,91	
$\geq$ 30	23	3,14	1,41	6,12	
Catégorie socioprofessionnelle					
Sans emploi	21	5,19	2,35	9,88	0,19
Cadre	100	3,05	1,11	8,26	
Technicien	98	2,51	1,14	5,61	
Agriculteur/Ouvrier	33	1,54	0,58	4,88	

MG : moyenne géométrique ; q1-q3 : 25^e et 75^e percentiles de la MG du 8-iso ; IMC : indice de masse corporelle ; [#]Ajusté sur âge, sexe, statut tabagique et IMC ; [¶]Résultats significatifs à 5% ; [#]Test de tendance.

Description des niveaux de pollution de l'air extérieur

Les niveaux de polluants sont décrits dans la figure 23 page 81. Les participants de Paris étaient exposés à des niveaux plus élevés de NO₂ ($P < 0,0001$), de PM_{2.5} ($P = 0,02$) et de trafic routier ($P < 0,0001$), les participants de Lyon étaient exposés à des niveaux plus élevés de NO_x ($P < 0,0001$) et ceux de Marseille étaient exposés à des niveaux plus élevés d'O₃ et d'O_{3-estival} ($P < 0,0001$). Les niveaux de PM₁₀ et de PM_{2.5} étaient supérieurs au seuil recommandé par l'OMS. Les estimations de polluants étaient toutes corrélées positivement et significativement entre elles (coefficient de corrélation (r) $\geq 0,47$, $P < 0,0001$, annexe 15) à l'exception des estimations d'O₃ et d'O_{3-estival} corrélées négativement aux autres estimations de polluants ($r \leq -0,15$, $P < 0,0001$, annexe 15). Les estimations de NO₂, NO_x et PM₁₀ rétropolées étaient fortement corrélées aux estimations non rétropolées ($r \geq 0,98$ et $P < 0,001$, données non montrées). Les cadres et les techniciens étaient exposés à des niveaux plus élevés de NO₂ ($P = 0,04$, annexe 16), et les ouvriers et les agriculteurs étaient exposés à des niveaux plus élevés d'O_{3-estival} ($P = 0,002$, annexe 16).

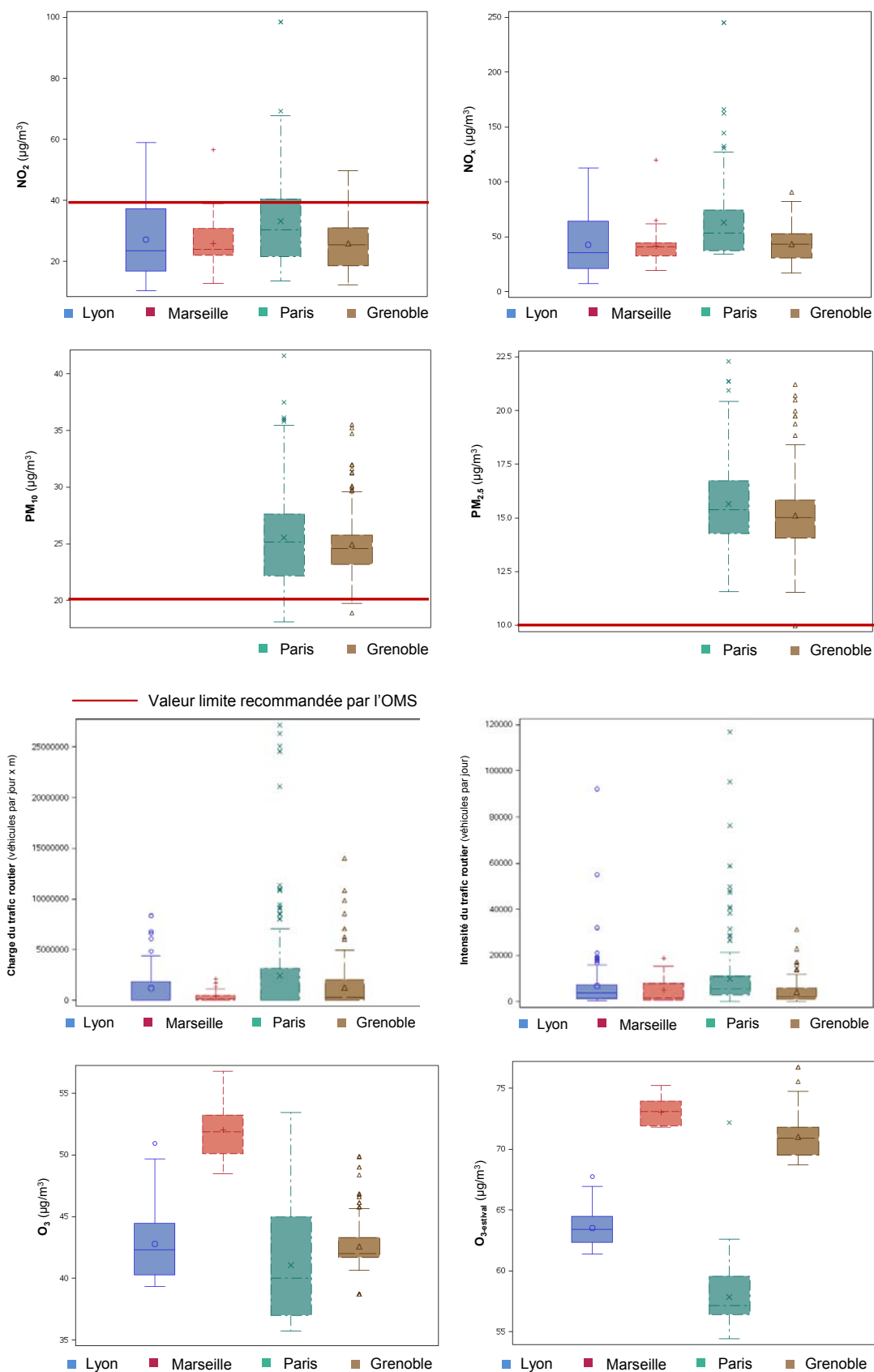


Figure 23. Boîtes à moustache décrivant les niveaux de pollution de l'air extérieur selon la ville.

Pollution de l'air extérieur et phénotypes d'asthme

▪ Analyses principales

Une augmentation de 5000 véhicules par jour du niveau de l'intensité du trafic routier et une augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ du niveau d' O_3 étaient associées à une augmentation du risque d'asthme actuel (OR ajusté (ORa) ($\text{IC}_{95\%}$)= 1,10 (1,00;1,19) ; ORa ($\text{IC}_{95\%}$)= 1,88 (1,18;2,99), respectivement, tableau 17 page 83). Une augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ du niveau d' O_3 était également associée à un mauvais contrôle de l'asthme (ORa ($\text{IC}_{95\%}$)= 1,94 (1,02;3,70), tableau 18 page 84).

▪ Analyses de sensibilité

Les résultats étaient similaires après des ajustements supplémentaires sur la CSP (modèle 3) et l'emploi de produits d'entretien ménagers (modèle 4), avec les estimations de NO_2 , NO_x et PM_{10} rétropolées (modèle 5) ou après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle (modèle 6, tableaux 17 et 18 pages 83 et 84).

Tableau 17. Associations entre la pollution de l'air extérieur et l'asthme actuel à EGEA2.

		NO₂	NO_x	PM₁₀	PM_{2.5}	Charge totale du trafic[#]	Intensité du trafic[#]	O₃	O_{3-estival}
Modèle 1	n	608	608	437	437	605	605	603	603
	OR brut (IC 95%)	0,99 (0,87;1,15)	1,05 (0,92;1,19)	1,10 (0,65;1,85)	0,89 (0,54;1,45)	1,16 (0,96;1,41)	1,09 (1,00;1,19)[¶]	2,01 (1,26;3,23)[¶]	1,29 (0,68;2,46)
Modèle 2	n	608	608	437	437	608	608	603	603
	OR ajusté (IC 95%)	0,99 (0,86;1,14)	1,04 (0,92;1,18)	1,08 (0,63;1,84)	0,84 (0,51;1,40)	1,15 (0,96;1,40)	1,10 (1,00;1,19)[¶]	1,88 (1,18;2,99)[¶]	1,10 (0,67;1,81)
Modèle 3	n	605	605	436	436	605	605	600	600
	OR ajusté (IC 95%)	1,00 (0,87;1,16)	1,05 (0,92;1,19)	1,05 (0,61;1,81)	0,84 (0,50;1,39)	1,16 (0,96;1,40)	1,10 (1,00;1,19)[¶]	1,88 (1,19;3,00)[¶]	1,10 (0,67;1,81)
Modèle 4	n	603	603	435	435	603	603	598	598
	OR ajusté (IC 95%)	0,99 (0,85;1,14)	1,04 (0,91;1,18)	1,06 (0,61;1,83)	0,86 (0,51;1,44)	1,15 (0,95;1,39)	1,10 (1,00;1,19)[¶]	1,96 (1,22;3,14)[¶]	1,23 (0,70;2,16)
Modèle 5	n	603	603	223					
	OR ajusté (IC 95%)	1,02 (0,91;1,13)	1,00 (0,90;1,13)	1,12 (0,56;2,27)					
Modèle 6	n	557	557	400	400	557	557	553	553
	OR ajusté (IC 95%)	1,00 (0,87;1,17)	1,06 (0,92;1,21)	1,06 (0,59;1,91)	0,93 (0,54;1,59)	1,20 (0,99;1,47)	1,10 (1,01;1,20)[¶]	1,63 (1,04;2,57)[¶]	1,05 (0,74;1,48)

Modèles de régression logistique avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2). Pour une augmentation de 20 µg/m³ du niveau de NO_x, pour une augmentation de 10 µg/m³ des niveaux de NO₂, PM₁₀, O₃ et O_{3-estival}, pour une augmentation de 5 µg/m³ du niveau des PM_{2.5}. Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 4 000 000 véhicules x m /jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 5 000 véhicules/jour. Résultats comparés aux participants sans asthme vie. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe, statut tabagique et indice de masse corporelle; Modèle 3 : ajustement supplémentaire sur la catégorie socioprofessionnelle ; Modèle 4 : ajustement supplémentaire sur l'utilisation de produits de nettoyage ; Modèle 5 : estimations des polluants ESCAPE rétopolées ; Modèle 6 : après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle ;
[#]Estimations ajustées en plus sur le NO₂ de fond ; [¶]Résultats significatifs à 5 %.

Tableau 18. Associations entre la pollution de l'air extérieur et le contrôle de l'asthme à EGEA2.

		NO ₂	NOx	PM ₁₀	PM _{2.5}	Charge totale du trafic #	Intensité du trafic #	O ₃	O _{3-estival}
Modèle 1	n	225	225	177	177	225	225	223	223
	OR brut (IC 95%)	0,97 (0,78;1,20)	1,07 (0,88;1,31)	1,06 (0,81;2,22)	0,94 (0,44;1,99)	1,18 (0,93;1,50)	1,08 (0,97;1,18)	1,76 (0,91;3,40)	1,62 (0,73;3,60)
Modèle 2	n	225	225	177	177	225	225	223	223
	OR ajusté (IC 95%)	0,94 (0,76;1,18)	1,06 (0,87;1,29)	1,11 (0,52;2,38)	0,94 (0,43;2,01)	1,13 (0,89;1,43)	1,06 (0,96;1,17)	1,94 (1,02;3,70)[¶]	1,57 (0,81;3,05)
Modèle 3	n	224	224	176	176	224	224	222	222
	OR ajusté (IC 95%)	0,94 (0,75;1,17)	1,06 (0,86;1,29)	1,17 (0,53;2,60)	0,98 (0,44;2,18)	1,13 (0,89;1,44)	1,06 (0,95;1,17)	1,91 (1,00;3,62)[¶]	1,51 (0,81;2,83)
Modèle 4	n	222	222	175	175	222	222	220	220
	OR ajusté (IC 95%)	0,93 (0,74;1,17)	1,05 (0,86;1,29)	1,21 (0,54;2,73)	1,03 (0,45;2,33)	1,12 (0,88;1,42)	1,05 (0,95;1,16)	1,95 (1,02;3,69)[¶]	1,51 (0,81;2,79)
Modèle 5	n	222	222	98					
	OR ajusté (IC 95%)	0,93 (0,76;1,15)	1,03 (0,87;1,23)	1,99 (0,69;5,76)					
Modèle 6	n	179	179	141	141	179	179	179	179
	OR ajusté (IC 95%)	0,91 (0,71;1,16)	1,05 (0,84;1,32)	1,07 (0,43;2,65)	0,98 (0,41;2,35)	1,06 (0,82;1,36)	1,04 (0,94;1,16)	2,04 (1,03;4,03)[¶]	1,45 (0,79;2,67)

Modèles de régression logistique avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2). Pour une augmentation de 20 µg/m³ du niveau de NOx, pour une augmentation de 10 µg/m³ des niveaux de NO₂, PM₁₀, O₃ et O_{3-estival}, pour une augmentation de 5 µg/m³ du niveau des PM_{2.5}. Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 4 000 000 véhicules x m /jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 5 000 véhicules/jour. Résultats comparés aux participants avec un asthme contrôlé. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe, statut tabagique et indice de masse corporelle; Modèle 3 : ajustement supplémentaire sur la catégorie socioprofessionnelle ; Modèle 4 : ajustement supplémentaire sur l'utilisation de produits de nettoyage ; Modèle 5 : estimations des polluants ESCAPE rétropolées ; Modèle 6 : après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle ; #Estimations ajustées en plus sur le NO₂ de fond ; [¶]Résultats significatifs à 5 %.

Niveau de 8-isoprostane et phénotypes d'asthme

La moyenne géométrique du 8-iso était plus élevée chez les participants avec un asthme actuel ($P=0,04$, tableau 14 page 76). Parmi les participants avec un asthme actuel (tableau 19), la moyenne géométrique du 8-iso n'était pas associée de façon significative au contrôle de l'asthme ($P=0,14$), à l'âge de début d'asthme ($P=0,24$), à la sensibilisation allergique ($P=0,08$), au VEMS en % prédit ($P=0,59$) et à l'utilisation de corticoïdes inhalés ($P=0,52$) ou oraux ($P=0,40$).

Tableau 19. Associations entre le niveau du 8-iso et la santé respiratoire parmi les participants avec un asthme actuel et un dosage en 8-iso $\geq$ LD à EGEA2.

	n	MG	q1	q3	Valeur de p
Age de début d'asthme (années)					
≤4	63	4,57	2,65	10,5	0,24
]4–16]	56	4,38	1,99	9,80	
>16	52	3,02	1,35	6,66	
Contrôle de l'asthme					
Contrôlé	98	4,24	2,10	9,54	0,14
Partiellement ou non contrôlé	69	3,15	1,51	5,83	
Sensibilisation allergique¶					
Non	35	4,12	1,61	8,75	0,08
Oui	142	3,95	1,96	9,54	
VEMS % prédit par la GLI-2012					
≥80	148	4,19	2,07	9,57	0,59
<80	30	3,05	1,04	6,25	
Utilisation de corticoïdes inhalés					
Non	89	4,52	2,39	9,93	0,52
Oui	87	3,49	1,55	8,51	
Utilisation de corticoïdes oraux					
Non	153	4,18	2,00	9,23	0,40
Oui	25	2,91	1,54	4,78	

VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; GLI : *Global Lung Initiative* ; MG : moyenne géométrique du 8-iso ; q1 et q3 : 25^e et 75^e percentiles de la MG du 8-iso. [#]Ajusté sur : âge, sexe, statut tabagique et indice de masse corporelle. [¶]Définie par au moins une papule ≥ 3 mm aux 12 allergènes testés.

▪ Analyses principales

Une augmentation de 1 pg/mL du niveau du 8-iso augmentait le risque d'asthme actuel (ORa (IC_{95%})= 1,50 (1,07;2,10), tableau 20). Aucune association significative n'a été trouvée entre le niveau du 8-iso et le contrôle de l'asthme (tableau 20).

Tableau 20. Associations entre le niveau du 8-iso >LD et les phénotypes d'asthme à EGEA2.

	Asthme actuel	Contrôle de l'asthme
Modèle 1		
n	431	167
OR brut (IC 95%)	1,68 (1,21-2,33)[¶]	0,56 (0,26-2,29)
Modèle 2		
n	431	167
OR ajusté (IC 95%)	1,50 (1,07-2,10)[¶]	0,61 (0,27-1,37)
Modèle 3		
n	431	167
OR ajusté (IC 95%)	1,50 (1,06-2,12)[¶]	0,61 (0,27;1,35)

Modèles de régression logistique avec effets aléatoires sur la dépendance familiale.

Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe et statut tabagique. Modèle 3 : ajusté sur âge, sexe, statut tabagique et indice de masse corporelle. [¶]Résultats significatifs à 5 %.

Des analyses ont également été menées avec comme catégorie de référence le niveau du 8-iso <LD (figure 24, page 87). Dans un premier temps, aucune association significative entre le niveau du 8-iso ≥LD et l'asthme actuel n'a été trouvée (ORa (IC_{95%})= 1,25 (0,86;1,80)). Dans un second temps, le niveau du 8-iso a été exprimé en trois classes (<LD, ≥LD et ≤médiane, ≥LD et >médiane). L'association entre le niveau du 8-iso ≥LD et ≤médiane et l'asthme actuel était négative et non significative (ORa (IC_{95%})= 0,96 (0,62;1,50)). L'association entre le niveau du 8-iso ≥LD et >médiane et l'asthme actuel était positive à la limite de la significativité (ORa (IC_{95%})= 1,49 (0,99;2,23)). Enfin, plus le niveau du 8-iso était élevé plus le risque d'asthme actuel augmentait (P de tendance = 0,04).

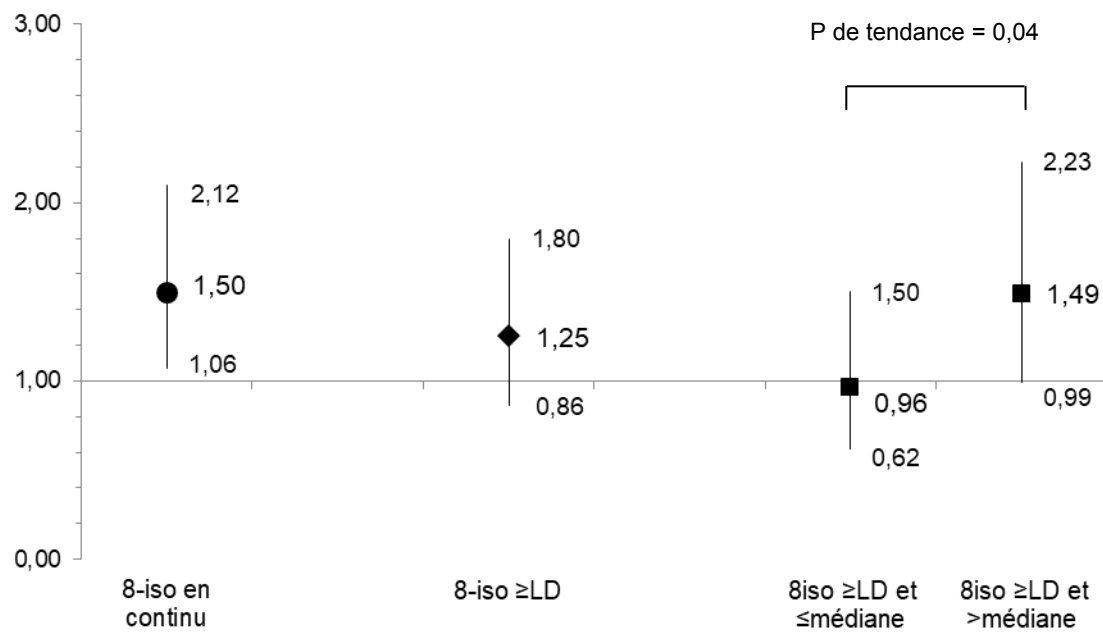


Figure 24. Associations entre le niveau du 8-iso exprimé en continu et selon la LD et l'asthme actuel à EGEA2.

Pollution de l'air extérieur et niveau du 8-isoprostane

▪ Analyses principales

Dans un premier temps, les associations entre la pollution de l'air extérieur et le niveau du 8-iso ont été étudiées chez les participants non asthmatiques afin de s'affranchir de l'association entre le niveau du 8-iso et l'asthme actuel.

Une augmentation de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ du niveau des $\text{PM}_{2.5}$ était associée à une augmentation du niveau du 8-iso (β ajusté ($\text{IC}_{95\%}$)= 0,23 (0,03;0,46), tableau 21 page 89) tandis qu'une augmentation de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ des niveaux d' O_3 et d' $\text{O}_{3\text{-estival}}$ était associée à une baisse du niveau du 8-iso (β_a ($\text{IC}_{95\%}$)= -0,20 (-0,38;-0,02), β_b ($\text{IC}_{95\%}$)= -0,52 (-0,78;-0,26), respectivement, tableau 21).

Afin de mieux comprendre les associations négatives entre l' O_3 , l' $\text{O}_{3\text{-estival}}$ et le niveau du 8-iso, des méta-analyses sur la ville ont été réalisées (figures 25 et 26 page 90). Les résultats montraient que le niveau du 8-iso diminuait significativement avec une augmentation de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ des niveaux d' O_3 et d' $\text{O}_{3\text{-estival}}$ uniquement à Paris. Les associations n'étaient cependant pas statistiquement différentes entre les villes car les tests d'hétérogénéité des méta-analyses étaient non significatifs ($P>0,05$). Néanmoins, ces méta-analyses ont montré que la ville de Paris avait le poids le plus important dans les associations entre l' O_3 , l' $\text{O}_{3\text{-estival}}$ et le niveau du 8-iso.

Tableau 21. Associations entre la pollution de l'air extérieur et le niveau du 8-iso chez les participants sans asthme vie et avec un dosage en 8-iso $\geq$ LD à EGEA2.

		NO ₂	NOx	PM ₁₀	PM _{2.5}	Charge totale du trafic #	Intensité du trafic #	O ₃	O _{3-estival}
Modèle 1	n	253	253	185	185	252	252	250	250
	β brut	0,05	0,03	0,13	0,27	0,07	0,03	-0,22	-0,55
	(IC 95%)	(-0,008;0,11)	(-0,02;0,08)	(-0,10;0,36)	(0,05;0,49)	(-0,04;0,18)	(-0,02;0,08)	(-0,41;-0,03)	(-0,81;-0,28)
	Valeur de p	0,08	0,22	0,30	0,02[¶]	0,18	0,14	0,01[¶]	0,001[¶]
Modèle 2	n	253	253	185	185	253	253	250	250
	β ajusté	0,04	0,02	0,12	0,25	0,04	0,02	-0,20	-0,52
	(IC 95%)	(-0,02;0,10)	(-0,03;0,07)	(-0,11;0,36)	(0,03;0,46)	(-0,07;0,15)	(-0,03;0,07)	(-0,38;-0,02)	(-0,78;-0,26)
	Valeur de p	0,24	0,59	0,33	0,03[¶]	0,50	0,37	0,03[¶]	0,002[¶]
Modèle 3	n	253	253	185	185	253	253	250	250
	β ajusté	0,03	0,01	0,11	0,23	0,03	0,02	-0,20	-0,52
	(IC 95%)	(-0,03;0,09)	(-0,05;0,07)	(-0,12;0,34)	(0,005;0,46)	(-0,09;0,15)	(-0,02;0,06)	(-0,39;-0,01)	(-0,77;-0,26)
	Valeur de p	0,29	0,63	0,33	0,04[¶]	0,56	0,35	0,04[¶]	0,002[¶]
Modèle 4	n	253	253	114					
	β ajusté	0,03	0,01	0,10					
	(IC 95%)	(-0,02;0,08)	(-0,04;0,06)	(-0,13;0,33)					
	Valeur de p	0,30	0,63	0,43					
Modèle 5	n	233	233	172	172	233	233	230	230
	β ajusté	0,03	0,008	0,11	0,23	0,04	0,02	-0,23	-0,56
	(IC 95%)	(-0,03;0,10)	(-0,05;0,07)	(-0,14;0,36)	(-0,002;0,46)	(-0,08;0,16)	(-0,03;0,07)	(-0,43;-0,03)	(-0,83;-0,29)
	Valeur de p	0,34	0,79	0,39	0,054[¶]	0,53	0,34	0,03[¶]	0,001[¶]

Modèles de régression linéaire avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2). Le niveau du 8-iso a été log-transformé. Pour une augmentation de 20 µg/m³ du niveau de NOx, pour une augmentation de 10 µg/m³ des niveaux de NO₂, PM₁₀, O₃ et O_{3-estival}, pour une augmentation de 5 µg/m³ du niveau des PM_{2.5}. Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 4 000 000 véhicules x m /jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 5 000 véhicules/jour. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe et statut tabagique ; Modèle 3 : ajustement supplémentaire sur l'utilisation de produits de nettoyage ; Modèle 4 : estimations des polluants ESCAPE rétopolées ; Modèle 5 : après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle ; #Estimations ajustées en plus sur le NO₂ de fond ; [¶]Résultats significatifs à 5 %.

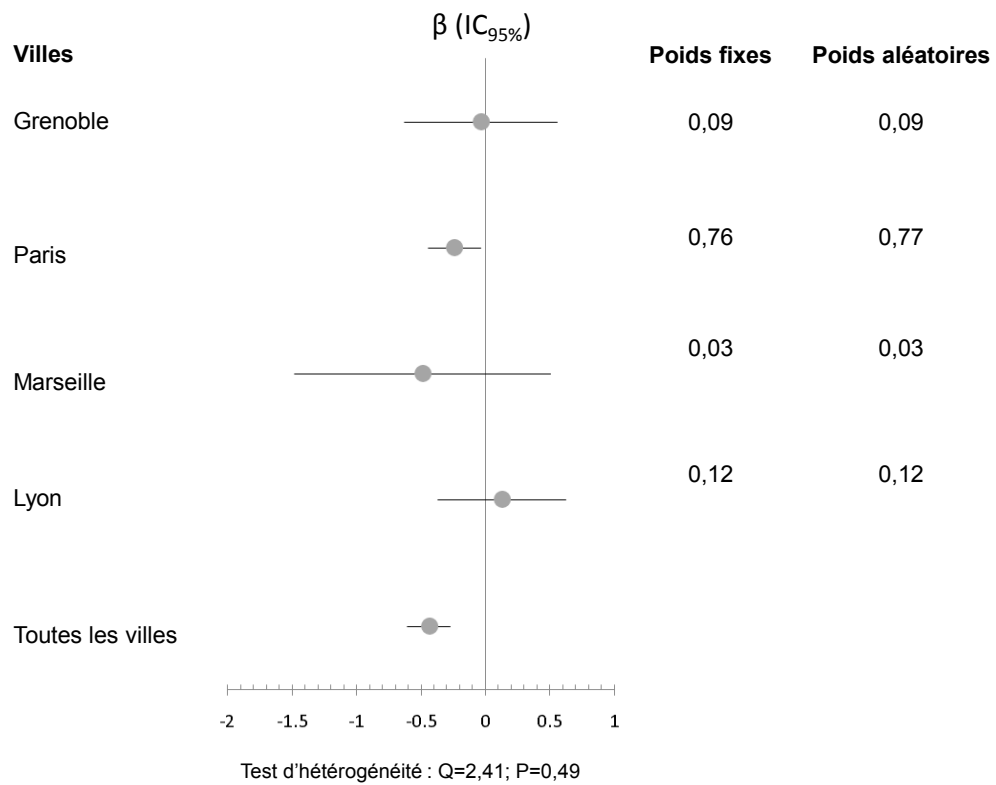


Figure 25. Méta-analyse de l'association entre l'O₃ et le niveau de 8-iso selon la ville chez les participants sans asthme vie et avec un dosage en 8-iso $\geq$ LD à EGEA2.

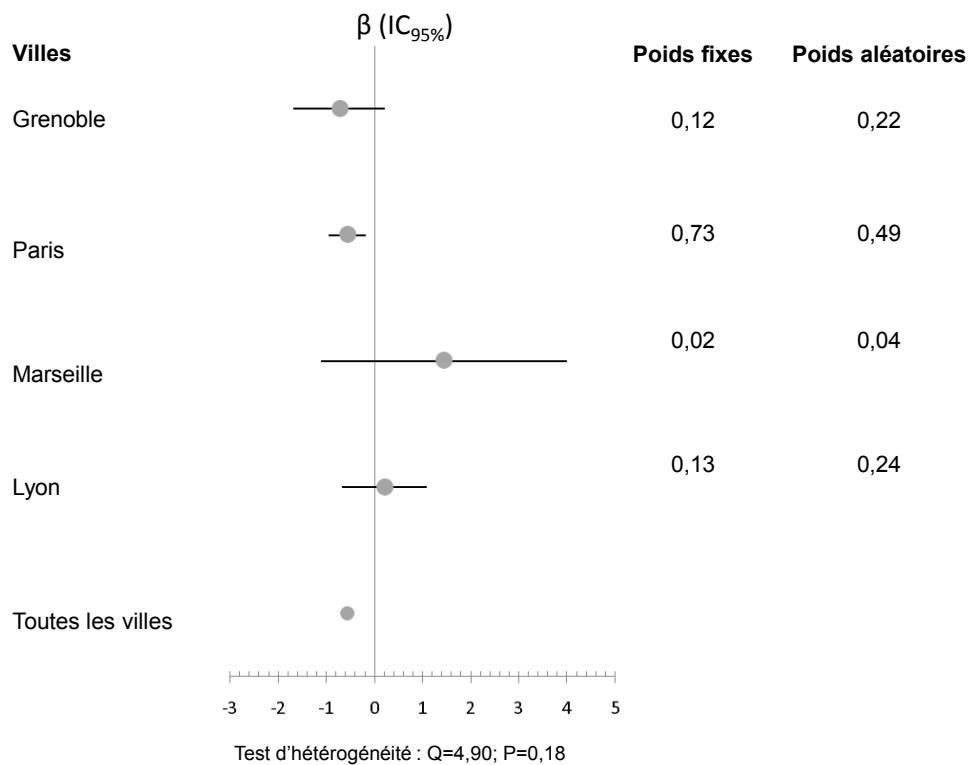


Figure 26. Méta-analyse de l'association entre l'O₃-estival et le niveau de 8-iso selon la ville chez les participants sans asthme vie et avec un dosage en 8-iso $\geq$ LD à EGEA2.

▪ Analyses de sensibilité

Les résultats étaient similaires après un ajustement supplémentaire sur l'emploi de produits d'entretien ménagers (modèle 3, tableau 21 page 89) et avec les estimations de pollution rétropolées (modèle 4, tableau 21 page 89). Après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle, l'association entre les PM_{2.5} et le niveau du 8-iso était à la limite de la significativité (P=0,054, modèle 5, tableau 21 page 89). En raison d'une association significative entre la consommation de vitamine C et le niveau de 8-iso exhalé chez les non asthmatiques, un ajustement supplémentaire sur la consommation de vitamine C a été réalisée, et les résultats étaient similaires (annexe 17).

Après avoir retiré les participants de Paris des analyses, aucune association significative n'a été trouvée entre l'O₃ et O_{3-estival} avec le niveau du 8-iso (tableau 22).

Tableau 22. Associations entre l'O₃ et O_{3-estival} avec le niveau du 8-iso chez les participants sans asthme vie et avec un dosage en 8-iso ≥LD à EGEA2.

		Participants des quatre villes [#]	Avec seulement les participants de Paris	Sans les participants de Paris [#]
O ₃	n	250	111	139
	β ajusté	-0,20	-0,22	-0,04
	(IC 95%)	(-0,39;-0,01)	(-0,43;-0,01)	(-0,26;0,17)
	Valeur de p	0,04 [¶]	0,04 [¶]	0,69
O _{3-estival}	n	250	111	139
	β ajusté	-0,52	-0,54	-0,09
	(IC 95%)	(-0,77;-0,26)	(-0,94;-0,14)	(-0,30;0,12)
	Valeur de p	0,002 [¶]	0,009 [¶]	0,42

Modèles de régression linéaire avec effets aléatoires sur la dépendance familiale. Pour une augmentation de 10 µg/m³ des niveaux d'O₃ et d'O_{3-estival}. Modèles ajustés sur âge, sexe, statut tabagique et utilisation de produits de nettoyage ; [#]Modèles avec des effets aléatoires supplémentaires sur la ville. [¶]Résultats significatifs à 5 %.

Des modèles bi-polluants ajustés sur le niveau des PM_{2.5} et sur le niveau d'O₃ ou d'O_{3-estival} ont montré que le niveau du 8-iso n'était plus associé significativement aux niveaux d'O₃ et de PM_{2.5} tandis qu'il restait toujours associé négativement et significativement au niveau d'O_{3-estival} (tableau 23 et tableau 24).

Tableau 23. Associations entre la pollution de l'air extérieur et le niveau du 8-iso dans des modèles bi-polluants parmi les participants sans asthme vie et avec un dosage en 8-iso ≥LD à EGEA2.

	PM _{2.5}	O ₃
n	182	182
β ajusté (IC95%)	0,16 (-0,07;0,39)	-0,14 (-0,32;0,09)
Valeur de P	0,21	0,25
Modèles de régression linéaire avec des effets aléatoires sur la dépendance familiale et la ville. Niveau du 8-iso log-transformé. Résultats présentés pour une augmentation du niveau d'O ₃ de 10 µg/m ³ et du niveau des PM _{2.5} de 5 µg/m ³ . Modèles ajustés sur : âge, sexe, statut tabagique et utilisation de produits de nettoyage.		

Tableau 24. Associations entre la pollution de l'air extérieur et le niveau du 8-iso dans des modèles bi-polluants parmi les participants sans asthme vie et avec un dosage en 8-iso ≥LD à EGEA2.

	PM _{2.5}	O _{3-estival}
n	182	182
β ajusté (IC95%)	0,11 (-0,11;0,33)	-0,59 (-0,71;-0,47)
Valeur de P	0,33	<0,0001[#]
Modèles de régression linéaire avec des effets aléatoires sur la dépendance familiale et la ville. Niveau du 8-iso log-transformé. Résultats présentés pour une augmentation du niveau d'O _{3-estival} de 10 µg/m ³ et du niveau des PM _{2.5} de 5 µg/m ³ . Modèles ajustés sur : âge, sexe, statut tabagique et utilisation de produits de nettoyage. [#] Résultat significatif à 5%.		

Dans un second temps, les associations ont été étudiées chez les participants avec un asthme actuel et aucune association significative entre la pollution de l'air extérieur et le niveau du 8-iso n'a été observée (tableau 25, page 93).

Tableau 25. Associations entre la pollution de l'air extérieur et le niveau du 8-iso chez les participants avec un asthme actuel à EGEA2.

		NO ₂	NO _x	PM ₁₀	PM _{2.5}	Charge du trafic [#]	Intensité du trafic [#]	O ₃	O _{3-estival}
Modèle 1	n	178	178	151	151	178	178	176	176
	β brut (IC95%)	-0,02 (-0,06;0,02)	-0,01 (-0,05;0,03)	0,06 (-0,20;0,08)	-0,07 (-0,22;0,08)	-0,03 (-0,07;0,01)	-0,01 (-0,03;0,007)	0,10 (-0,05;0,25)	-0,03 (-0,30;0,24)
	Valeur de p	0,37	0,50	0,45	0,32	0,17	0,16	0,19	0,86
Modèle 2	n	178	178	151	151	178	178	176	176
	β ajusté (IC95%)	-0,02 (-0,06;0,02)	-0,01 (-0,05;0,03)	0,06 (-0,20;0,08)	-0,07 (-0,22;0,08)	-0,03 (-0,07;0,01)	-0,01 (-0,03;0,007)	0,10 (-0,05;0,25)	-0,03 (-0,32;0,26)
	Valeur de p	0,36	0,51	0,42	0,33	0,18	0,18	0,19	0,86
Modèle 3	n	176	176	150	150	176	176	174	174
	β ajusté (IC95%)	-0,02 (-0,06;0,02)	-0,01 (-0,05;0,03)	0,06 (-0,20;0,08)	-0,08 (-0,24;0,08)	-0,03 (-0,07;0,009)	-0,01 (-0,03;0,008)	0,09 (-0,07;0,25)	-0,02 (-0,31;0,27)
	Valeur de p	0,42	0,61	0,46	0,28	0,26	0,26	0,23	0,87
Modèle 4	n	176	176	103					
	β ajusté (IC95%)	-0,02 (-0,06;0,02)	-0,01 (-0,05;0,03)	-0,07 (-0,23;0,09)					
	Valeur de p	0,38	0,54	0,45					
Modèle 5	n	157	157	131	131	157	157	156	156
	β ajusté (IC95%)	-0,02 (-0,07;0,03)	-0,01 (-0,05;0,03)	-0,05 (-0,22;0,12)	-0,07 (0,23;0,09)	-0,02 (-0,07;0,03)	-0,008 (-0,03;0,01)	0,08 (-0,09;0,24)	-0,08 (-0,37;0,21)
	Valeur de p	0,37	0,57	0,56	0,41	0,41	0,42	0,36	0,60

Modèles de régression linéaire avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2) ; Niveau du 8-iso log₁₀ transformé ; Pour une augmentation de 20 µg/m³ du niveau de NO_x, pour une augmentation de 10 µg/m³ des niveaux de NO₂, PM₁₀, O₃ et O_{3-estival}, pour une augmentation de 5 µg/m³ du niveau des PM_{2.5}. Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 4 000 000 véhicules x m /jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 5 000 véhicules/jour. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe et statut tabagique ; Modèle 3 : ajustement supplémentaire sur l'utilisation de produits de nettoyage ; Modèle 4 : estimations des polluants ESCAPE rétrolées ; Modèle 5 : après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle ; [#]Estimations ajustées en plus sur le NO₂ de fond.

Résumé des principaux résultats des analyses transversales

A EGEA2, une augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ du niveau d' O_3 augmentait le risque d'asthme actuel et de mauvais contrôle de l'asthme, et une augmentation de 5000 véhicules par jour du niveau de l'intensité du trafic routier augmentait le risque d'asthme actuel (figure 27). Parmi les participants non asthmatiques, le niveau du 8-iso augmentait avec une augmentation de $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ du niveau des $\text{PM}_{2.5}$ tandis qu'il diminuait avec une augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ des niveaux d' O_3 et d' O_3 -estival (figure 27). Enfin, une augmentation de $1 \text{ pg}/\text{mL}$ du niveau de 8-iso était associée positivement à l'asthme actuel (figure 27).

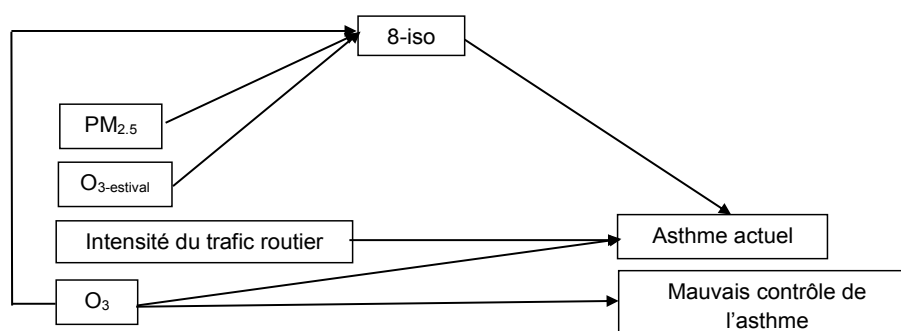


Figure 27. Résumé des principaux résultats des analyses transversales à EGEA2.

I.1.2. Analyses longitudinales entre EGEA2 et EGEA3

Sélection de la population d'étude

Les analyses ont été effectuées parmi 202 adultes avec un asthme actuel à EGEA2 suivis à EGEA3 avec des données disponibles sur la pollution de l'air extérieur, le niveau de 8-iso et la persistance de l'asthme (figure 28). Parmi les 202 adultes, seulement 67 avaient des données sur la persistance du mauvais contrôle de l'asthme.

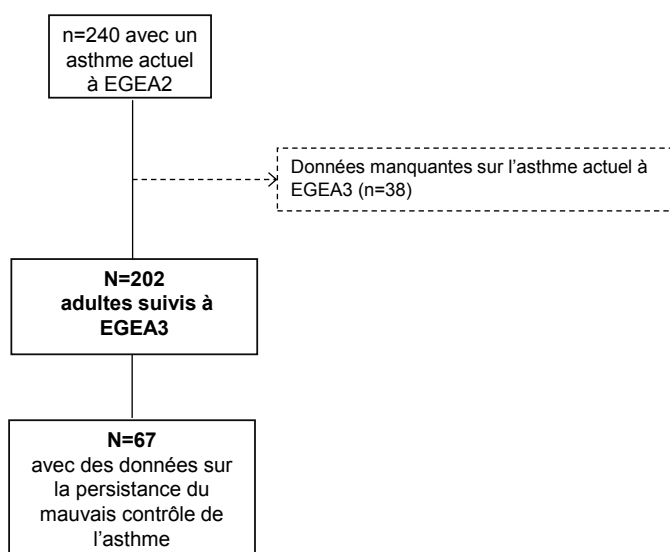


Figure 28. Diagramme de flux.

Description de la population d'étude

La description de la population d'étude est présentée dans le tableau 26. Parmi les 202 adultes, les participants étaient en moyenne âgés de 38 ans et 51% étaient des hommes. La majorité des participants était non-fumeurs (52%) et un peu plus d'un tiers étaient en surpoids (35%, IMC ≥ 25 Kg/m²). Ils étaient majoritairement cadres ou techniciens (73%), vivaient en moyenne 12 ans à la même adresse résidentielle et 89% avaient un asthme persistant. En comparaison des participants avec un asthme non persistant, les participants avec un asthme persistant rapportaient plus souvent un asthme partiellement ou non contrôlé (P=0,04).

Tableau 26. Description des participants avec un asthme actuel à EGEA2 et suivis à EGEA3 en fonction de la persistance de l'asthme.

	Tous les participants	Participants avec un asthme non persistant	Participants avec un asthme persistant	Valeur de P
Nombre de sujets	202	22	180	
Age (années), moyenne $\pm$ écart-type	37,9 $\pm$ 17,0	37,3 $\pm$ 16,1	38,0 $\pm$ 17,2	0,85
Sexe , homme, n (%)	103 (51,0)	7 (31,8)	96 (53,3)	0,06
Statut tabagique , n (%)				
Non-fumeur	105 (52,0)	14 (63,6)	91 (50,6)	0,43 [#]
Ex-fumeur	47 (23,3)	3 (13,6)	44 (24,4)	
Fumeur actuel	50 (24,7)	5 (22,7)	45 (25,0)	
IMC (kg/m ²), n (%)		3 (13,6)	26 (14,4)	0,57 [#]
<20	29 (14,4)			
[20-25[	102 (50,5)	14 (63,6)	88 (48,9)	
[25-30[	52 (25,7)	4 (18,2)	48 (26,7)	
≥ 30	19 (9,4)	1 (4,6)	18 (10,0)	
Catégorie socioprofessionnelle , n (%)				0,40 [#]
Sans emploi	38 (18,8)	2 (9,1)	36 (20,0)	
Cadre	66 (32,7)	7 (3,8)	59 (32,8)	
Technicien	81 (40,1)	12 (54,5)	69 (38,3)	
Agriculteur/Ouvrier	17 (8,4)	1 (4,6)	16 (8,9)	
Nombre d'années à la même adresse résidentielle , moyenne $\pm$ écart-type (min;max)	11,5 $\pm$ 10,1 (0-42)	10,0 $\pm$ 8,40 (0-25)	11,7 $\pm$ 10,4 (0-42)	0,45
Age de début d'asthme (années), n (%)	n=191	n=21	n=170	0,11 [#]
≤ 4	69 (36,1)	4 (19,1)	65 (38,2)	
]4-16]	65 (34,0)	7 (33,3)	58 (34,1)	
>16	57 (29,8)	10 (47,6)	47 (27,7)	
Contrôle de l'asthme (GINA 2015), n (%)	n=190	n=19	n=171	0,04 ^{¶#}
Contrôlé	99 (52,1)	14 (73,7)	85 (49,7)	
Partiellement contrôlé ou non contrôlé	91 (47,9)	5 (26,3)	86 (50,3)	
Utilisation de corticoïdes inhalés , n (%)	n=198	n=21	n=177	0,11
	105 (53,0)	7 (33,3)	98 (55,4)	
MG 8-iso (pg/mL) (q1, q3)	n=148	n=19	n=129	0,47
	3,95	5,09	3,80	
	(1,98-8,63)	(1,90-9,61)	(2,03-8,00)	

IMC : indice de masse corporelle ; MG : moyenne géométrique ; q1-q3 : 25^e et 75^e percentiles de la MG du 8-iso ;

[¶]Résultat significatif à 5% ; [#]Tests du chi-deux non conformes car tous les effectifs ne sont pas supérieurs à 5.

Pollution de l'air extérieur et asthme persistant

▪ Analyses principales

La force des associations était très variable selon le polluant et aucune association entre la pollution de l'air extérieur et l'asthme persistant n'était significative (tableau 27 page 98).

▪ Analyses de sensibilité

Aucune association significative entre la pollution de l'air extérieur et l'asthme persistant n'a été observée après des ajustements supplémentaires sur la CSP (modèle 3) et sur l'emploi de produits d'entretien ménagers (modèle 4), avec les estimations de pollution rétropolées (modèle 5) ou après avoir exclu ceux ayant vécu plus d'un an à la même adresse (modèle 6) (tableau 27 page 98). Certains modèles n'ont pas convergé rendant impossible l'interprétation des résultats.

Tableau 27. Associations entre la pollution de l'air extérieur et l'asthme persistant parmi les participants avec un asthme actuel à EGEA2 et suivis à EGEA3.

		NO ₂	NOx	PM ₁₀	PM _{2.5}	Charge totale du trafic #	Intensité du trafic #	O ₃	O _{3-estival}
Modèle 1	n	202	202	158	158	202	202	200	200
	OR brut	0,75	0,82	0,73	0,38	1,01	1,01	2,81	2,09
	(IC 95%)	(0,54-1,03)	(0,63-1,07)	(0,22-2,41)	(0,12-1,28)	(0,69-1,47)	(0,85-1,20)	(0,78-10,12)	(0,84-5,23)
Modèle 2	n	202	202	158	158	202	202	200	200
	OR ajusté	0,75	0,83	0,61	0,36	0,99	1,01	3,05	2,15
	(IC 95%)	(0,54-1,03)	(0,63-1,07)	(0,17-2,18)	(0,10-1,29)	(0,68-1,42)	(0,86-1,19)	(0,80-11,7)	(0,89-5,19)
Modèle 3	n	202	202	158	158	202	202	200	200
	OR ajusté	0,76	0,84	0,76	0,43	1,00	1,01	3,07	1,94
	(IC 95%)	(0,53-1,09)	(0,63-1,10)	(0,20-2,94)	(0,11-1,61)	(0,69-1,44)	(0,86-1,20)	(0,79-12,0)	(0,78-4,80)
Modèle 4	n	200	200	157	158	200	200	198	198
	OR ajusté	0,75	0,84	0,71	0,45	1,03	1,02	3,20	1,94
	(IC 95%)	(0,52-1,09)	(0,62-1,13)	(0,17-2,89)	(0,11-1,61)	(0,70-1,52)	(0,85-1,21)	(0,81-12,6)	(0,78-4,84)
Modèle 5	n	200	200	89					
	OR ajusté	0,77	0,86	X					
	(IC 95%)	(0,54-1,00)	(0,65-1,13)						
Modèle 6	n	182	182	140	140	182	182	181	181
	OR ajusté	X	X	0,78	0,47	1,09	1,04	X	2,24
	(IC 95%)			(0,17-3,54)	(0,11-1,97)	(0,72-1,66)	(0,87-1,25)		(0,90-5,55)

Modèles de régression logistique avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2). Pour une augmentation de 20 µg/m³ du niveau de NOx, pour une augmentation de 10 µg/m³ des niveaux de NO₂, PM₁₀, O₃ et O_{3-estival}, pour une augmentation de 5 µg/m³ du niveau des PM_{2.5}. Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 4 000 000 véhicules x m /jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 5 000 véhicules/jour. Résultats comparés aux participants avec un asthme non persistant; Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe, statut tabagique et indice de masse corporelle; Modèle 3 : ajustement supplémentaire sur la catégorie socioprofessionnelle ; Modèle 4 : ajustement supplémentaire sur l'utilisation de produits d'entretien ménagers ; Modèle 5 : estimations des polluants ESCAPE rétopolées ; Modèle 6 : après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle ; #Estimations ajustées en plus sur le NO₂ de fond ; X : modèles non convergents.

Niveau du 8-isoprostane et asthme persistant

Aucune association significative n'a été trouvée (n=148, OR (IC95%)= 0,45 (0,16-1,23), tableau 28).

Tableau 28. Associations entre le niveau du 8-iso et l'asthme persistant parmi les participants avec un asthme actuel à EGEA2 et suivis à EGEA3 et avec un dosage en 8-iso $\geq$ LD.

Modèle 1	
n	148
OR brut (IC 95%)	0,51 (0,21-1,25)
Modèle 2	
n	148
OR ajusté (IC 95%)	0,45 (0,16-1,23)
Modèles de régression logistique avec effets aléatoires sur la dépendance familiale. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe, statut tabagique et indice de masse corporelle.	

Pollution de l'air extérieur et niveau du 8-isoprostane

▪ Analyses principales

Parmi les participants avec un asthme actuel à EGEA2 et suivis à EGEA3, les associations entre la pollution de l'air extérieur et le niveau de 8-iso étaient négatives mais aucune association significative n'a été trouvée (tableau 29 page 100).

▪ Analyses de sensibilité

Aucune association significative entre la pollution de l'air extérieur et le niveau du 8-iso n'a été observée après un ajustement supplémentaire sur l'emploi de produits d'entretien ménagers (modèle 3), avec les estimations de pollution rétropolées (modèle 4) ou après avoir exclu ceux ayant vécu plus d'un an à la même adresse (modèle 5) (tableau 29 page 100).

Tableau 29. Associations entre la pollution de l'air extérieur et le niveau du 8-iso parmi les participants avec un asthme actuel à EGEA2 et suivis à EGEA3 et avec un dosage en 8-iso $\geq$ LD.

		NO ₂	NO _x	PM ₁₀	PM _{2.5}	Charge du trafic [#]	Intensité du trafic [#]	O ₃	O ₃ -estival
Modèle 1	n	148	148	126	126	148	148	146	146
	β brut (IC _{95%})	-0,01 (-0,06;0,03)	-0,007 (-0,05;0,03)	- 0,06 (-0,21;0,09)	-0,06 (-0,22;0,10)	-0,02 (-0,07;0,03)	-0,01 (-0,03;0,009)	0,11 (-0,05;0,27)	-0,03 (-0,32;0,26)
	Valeur de p	0,56	0,71	0,45	0,45	0,40	0,26	0,17	0,83
Modèle 2	n	148	148	126	126	148	148	146	146
	β ajusté (IC _{95%})	-0,02 (-0,07;0,03)	-0,008 (-0,05;0,03)	-0,06 (-0,22;0,10)	-0,06 (-0,22;0,10)	-0,02 (-0,07;0,03)	-0,02 (-0,03;0,009)	0,13 (-0,04;0,30)	-0,01 (-0,32;0,30)
	Valeur de p	0,82	0,69	0,45	0,44	0,33	0,23	0,14	0,94
Modèle 3	n	146	146	125	125	146	146	144	144
	β ajusté (IC _{95%})	-0,01 (-0,06;0,04)	-0,005 (-0,04;0,03)	-0,06 (-0,23;0,11)	-0,08 (-0,25;0,09)	-0,02 (-0,07;0,03)	-0,01 (-0,03;0,01)	0,12 (-0,04;0,29)	-0,01 (-0,32;0,30)
	Valeur de p	0,59	0,80	0,45	0,37	0,37	0,28	0,16	0,95
Modèle 4	n	146	146	187					
	β ajusté (IC _{95%})	-0,01 (-0,05;0,03)	-0,006 (-0,04;0,03)	-0,07 (-0,24;0,10)					
	Valeur de p	0,55	0,73	0,45					
Modèle 5	n	130	130	109	109	130	130	156	156
	β ajusté (IC _{95%})	-0,02 (-0,07;0,03)	-0,007 (-0,05;0,04)	-0,06 (-0,25;0,13)	-0,06 (0,24;0,12)	-0,01 (-0,06;0,04)	-0,008 (-0,03;0,01)	0,10 (-0,08;0,28)	-0,07 (-0,38;0,24)
	Valeur de p	0,56	0,76	0,51	0,50	0,59	0,43	0,27	0,68

Modèles de régression linéaire avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2) ; Niveau du 8-iso log₁₀ transformé ; Pour une augmentation de 20 µg/m³ du niveau de NO_x, pour une augmentation de 10 µg/m³ des niveaux de NO₂, PM₁₀, O₃ et O₃-estival, pour une augmentation de 5 µg/m³ du niveau des PM_{2.5}. Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 4 000 000 véhicules x m /jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 5 000 véhicules/jour. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe et statut tabagique ; Modèle 3 : ajustement supplémentaire sur l'utilisation de produits d'entretien ménagers ; Modèle 4 : estimations des polluants ESCAPE rétopolées ; Modèle 5 : après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle ; [#]Estimations ajustées en plus sur le NO₂ de fond.

Résumé des principaux résultats des analyses longitudinales

Dans les analyses longitudinales entre EGEA2 et EGEA3, aucune association n'a été trouvée entre la pollution de l'air extérieur, le niveau de 8-iso et l'asthme persistant (figure 29). Par conséquent, aucune analyse de médiation n'a été conduite.

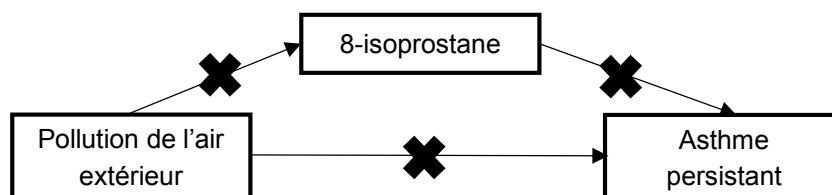


Figure 29. Résumé des principaux résultats des analyses longitudinales entre EGEA2 et EGEA3.

I.2. Pollution de l'air extérieur, niveaux des POFs et phénotypes d'asthme

I.2.1. Analyses transversales à EGEA2

Sélection de la population d'étude

Les analyses ont été menées parmi les adultes à EGEA2 avec des données sur le statut asthmatique, la pollution de l'air extérieur et les niveaux des POFs. Les participants avec un échantillon de plasma hémolysé ou avec un dosage en POFs dont le CV était supérieur à 20% (N=22), ceux dont le statut tabagique était inconnu (N=2), ceux ayant déménagé entre la collection du plasma et l'estimation de la pollution par ESCAPE (N=15), et ceux avec un asthme vie mais sans asthme actuel (n=109) n'ont pas été inclus. La population d'étude se composait de 745 adultes, dont 490 non asthmatiques et 255 participants avec un asthme actuel (figure 30).

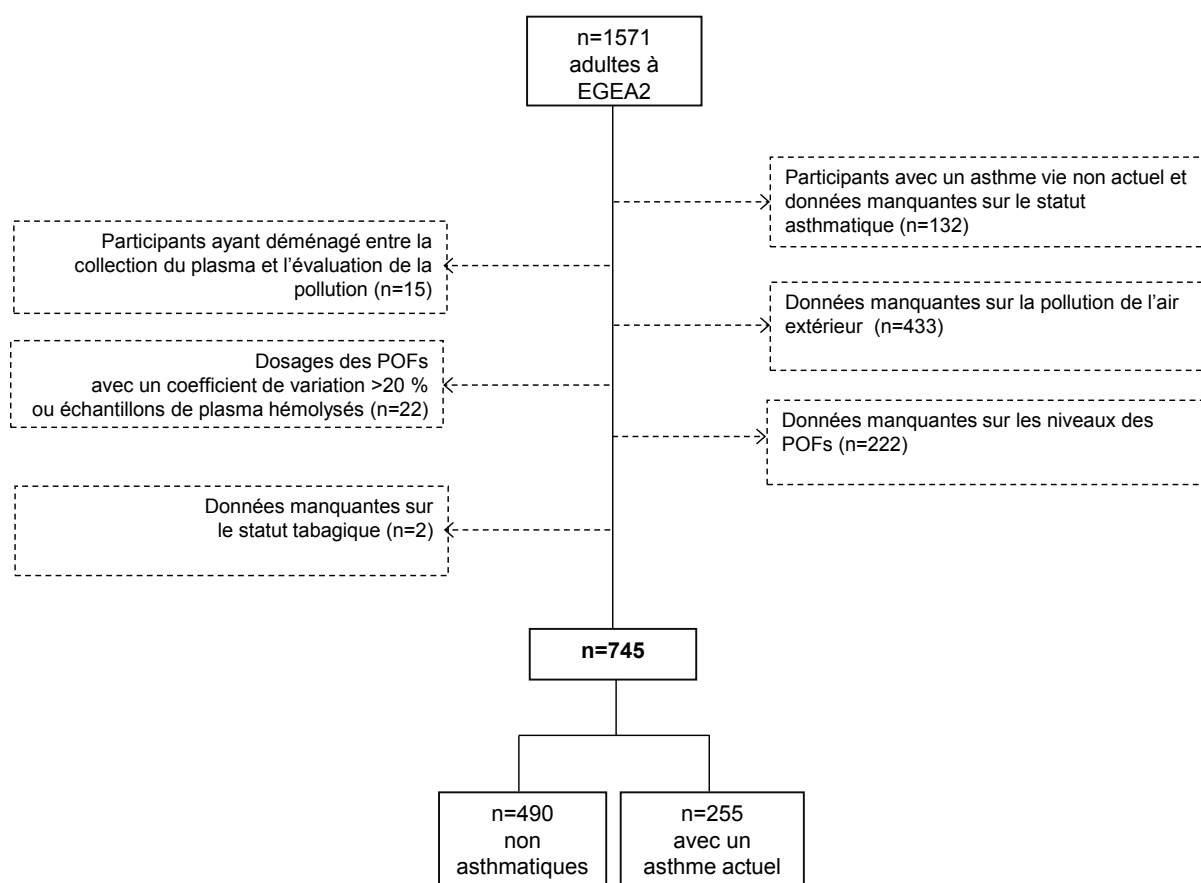


Figure 30. Diagramme de flux.

Parmi les 255 participants avec un asthme actuel, 238 avaient des données sur le contrôle de l'asthme. Comparativement aux participants non inclus dans les analyses, les participants inclus avaient une moyenne d'âge plus élevée ($P=0,02$), avaient moins souvent un IMC $>30 \text{ kg/m}^2$ ($P=0,009$), et étaient exposés à des niveaux plus faibles de NO_x ($P=0,05$), d' O_3 et d' $\text{O}_{3\text{estival}}$ ($P<0,0001$) (annexe 18).

Description de la population d'étude

La description de la population d'étude est présentée dans les tableaux 30 et 31 pages 104 et 105. Parmi les 745 adultes, les participants étaient en moyenne âgés de 44 ans et le ratio homme/femme était équilibré avec 47% d'hommes. La majorité des participants était non-fumeurs (51%) et un peu plus d'un tiers étaient en surpoids (37%, $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$). Ils étaient majoritairement cadres ou techniciens (76%), vivaient en moyenne 13 ans à la même adresse résidentielle et 34% avaient un asthme actuel. La description des moyennes ($\pm$ écart-type) des consommations de vitamines C et E, et des fruits et légumes est présentée en annexe 19.

▪ En fonction de la ville

En comparaison des participants des autres villes, les participants de Paris étaient plus jeunes ($P < 0,0001$), avaient davantage un $IMC < 20 \text{ (kg/m}^2)$ ($P = 0,0001$) et étaient moins souvent ouvriers/agriculteurs ($P < 0,0001$). Les participants de Paris et de Grenoble étaient plus souvent sans emploi que les participants de Marseille et de Lyon ($P < 0,0001$). Les participants de Lyon avaient plus souvent un $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ ($P = 0,0001$) et étaient plus souvent ouvriers/agriculteurs ($P < 0,0001$) en comparaison des participants des autres villes.

▪ En fonction du statut asthmatique

En comparaison des participants non asthmatiques vie, les participants avec un asthme actuel étaient plus souvent des hommes ($P = 0,03$), plus jeunes ($P < 0,0001$), plus souvent sans emploi ($P = 0,001$) et vivaient moins longtemps à la même adresse résidentielle ($P = 0,01$). La moyenne géométrique des POFs n'était pas statistiquement différente entre les participants non asthmatiques vie et ceux avec un asthme actuel ($P = 0,51$). Bien que la consommation en vitamine C et en fruits était plus élevée chez les non asthmatiques vie en comparaison aux participants avec un asthme actuel, aucune différence significative n'a été trouvée (annexe 19).

Tableau 30. Description des participants en fonction du statut asthmatique à EGEA2.

Caractéristiques	n=745	Participants sans asthme vie N=490	Participants avec un asthme actuel N=255	Valeur de p
Age (années), moyenne $\pm$ écart-type	43,8 $\pm$ 16,9	46,1 $\pm$ 16,3	39,4 $\pm$ 17,3	<0,0001 [¶]
Sexe , homme, n (%)	351 (47,1)	217 (44,3)	134 (52,6)	0,03 [¶]
Statut tabagique , n (%)				
Non-fumeur	383 (51,4)	256 (52,2)	127 (49,8)	0,14
Ex-fumeur	205 (27,5)	141 (28,8)	64 (25,1)	
Fumeur actuel	157 (21,1)	93 (19,0)	64 (25,1)	
IMC (kg/m ²), n (%)	n=740	n=486	n=254	0,25
<20	85 (11,5)	48 (9,9)	37 (14,6)	
[20-25[	381 (51,5)	252 (51,9)	129 (50,8)	
[25-30[	216 (29,2)	145 (29,8)	71 (27,9)	
≥ 30	58 (7,8)	41 (8,4)	17 (6,7)	
Catégorie socioprofessionnelle , n (%)	n=743	n=488		0,001 [¶]
Sans emploi	79 (10,6)	38 (7,8)	41 (16,0)	
Cadre	265 (35,7)	186 (38,1)	79 (31,0)	
Technicien	301 (40,5)	194 (39,8)	107 (42,0)	
Agriculteur/Ouvrier	98 (13,2)	70 (14,3)	28 (11,0)	
Nombre d'années à la même adresse résidentielle , moyenne $\pm$ écart-type (min;max)	N=744 12,8 $\pm$ 10,9 (0;56)	13,5 $\pm$ 11,6 (0;56)	n=239 11,3 $\pm$ 10,3 (0;46)	0,01 [¶]
Asthme actuel , n (%)	255 (34,2)	/	/	/
Durée de l'asthme (années) moyenne $\pm$ écart-type (min;max)	/	/	n=238 17,1 $\pm$ 11,8 (0 ;56)	/
Âge de début d'asthme (années), n (%)			n=244	/
≤ 4	/	/	83 (34,0)	
[4–16]	/	/	73 (29,9)	
>16	/	/	88 (36,1)	
Contrôle de l'asthme (GINA 2015), n (%)			n=238	/
Contrôlé	/	/	107 (45,0)	
Partiellement contrôlé ou non contrôlé	/	/	131 (55,0)	
MG des POFs (RFU/mL) (q1-q3)	93,39 (81,39-105,8)	93,75 (82,07-106,1)	92,70 (79,48-105,5)	0,51

IMC : indice de masse corporelle ; MG : moyenne géométrique ; q1-q3 : 25^e et 75^e percentiles de la MG des POFs ;

[¶]Résultats significatifs à 5%.

Tableau 31. Description des participants par ville à EGEA2.

Parmi l'ensemble des participants (N=745)					
Caractéristiques	Lyon n=164	Marseille n=84	Paris n=238	Grenoble n=259	Valeur de P
Age (années), moyenne $\pm$ écart-type	48,4 $\pm$ 14,7	49,0 $\pm$ 15,6	38,7 $\pm$ 16,5	43,9 $\pm$ 17,8	<0,0001 [#]
Sexe , homme, n (%)	75 (45,7)	35 (41,7)	112 (47,1)	129 (49,8)	0,60
Statut tabagique , n (%)					
Non-fumeur	83 (50,6)	34 (40,5)	128 (53,8)	138 (53,3)	0,06
Ex-fumeur	50 (30,5)	35 (41,7)	57 (23,9)	63 (24,3)	
Fumeur actuel	31 (18,9)	15 (17,9)	53 (22,3)	58 (22,4)	
IMC (kg/m ²), n (%)	n=163	n=80			
<20	5 (3,0)	4 (5,0)	43 (18,1)	33 (12,7)	0,0001 [#]
[20-25[	80 (49,1)	48 (60,0)	116 (48,7)	137 (52,9)	
[25-30[	59 (36,2)	24 (30,0)	60 (25,2)	73 (28,2)	
≥ 30	19 (11,7)	4 (5,0)	19 (8,0)	16 (6,2)	
Catégorie socioprofessionnelle , n (%)	n=162				
Sans emploi	3 (1,9)	3 (3,6)	33 (13,9)	40 (15,4)	<0,0001 [#]
Cadre	39 (24,1)	41 (48,8)	90 (37,8)	95 (36,7)	
Technicien	88 (54,3)	30 (35,7)	101 (42,4)	82 (31,7)	
Ouvrier/Agriculteur	32 (19,7)	10 (11,9)	14 (5,9)	42 (16,2)	
Asthme actuel , n (%)	49 (29,9)	25 (29,8)	93 (39,1)	88 (34,0)	0,20
Chez tous les participants, MG des POFs (RFU/mL) (q1-q3)	95,9 (82,1-109,1)	95,0 (93,1-107,9)	92,6 (79,6-105,1)	92,0 (81,4-103,8)	0,22
Chez les participants sans asthme vie, MG des POFs (RFU/mL) (q1-q3)	n=115 94,0 (81,7-106,4)	n=59 94,0 (83,5-107,2)	n=145 95,1 (82,3-108,4)	n=171 92,3 (82,5-105,0)	0,39
Parmi les participants avec un asthme actuel (N=255)					
Contrôle de l'asthme[¶] , n (%)	n=47	n=24	n=84	n=83	
Partiellement contrôlé ou non contrôlé	29 (61,7)	15 (62,5)	40 (47,6)	47 (56,6)	0,34

IMC : indice de masse corporelle ; MG : moyenne géométrique ; q1-q3 : 25e et 75e percentiles de la MG des POFs ; [¶]Défini selon GINA 2015 ;
[#]Résultats significatifs à 5%.

Description de la moyenne géométrique des POFs

Aucune variabilité interplaque et aucune association significative entre les niveaux des POFs plasmatiques et le temps de stockage n'ont été trouvées (coefficient de régression=0,002 et $P=0,08$). Parmi l'ensemble des participants, la moyenne géométrique des POFs était plus élevée chez les femmes ($P=0,02$, tableau 32 page 107) et augmentait avec l'âge (P de tendance $<0,0001$, tableau 32). La moyenne géométrique des POFs était plus élevée chez les fumeurs et ex-fumeurs ($P<0,0001$, tableau 32) et augmentait avec la quantité de tabac (g/j) (P de tendance $<0,0001$, tableau 32) et avec le nombre de paquets-année (P de tendance $<0,0001$, tableau 32). La moyenne géométrique des POFs n'était pas significativement différente entre les villes (tableau 31 page 105), selon l'IMC (tableau 32) et n'était pas associée à la consommation d'antioxydants (annexe 20).

Tableau 32. Moyennes géométriques et 25^e et 75^e percentiles des niveaux de POFs chez tous les participants (n=745).

	n	MG	q1	q3	Valeur de p [#]
Sexe					
Homme	351	91,5	79,4	102,6	0,02 [¶]
Femme	394	95,1	82,3	108,4	
Age					
[16-25[	152	86,3	74,5	94,5	<0,0001 [¶]
[25-35[	128	88,2	77,0	100,5	
[35-45[	76	88,1	79,7	96,98	
[45-55[	167	100,2	87,9	113,5	
≥55	222	98,5	86,0	108,9	
Statut tabagique					
Non-fumeur	383	90,4	79,4	101,8	<0,0001 [¶]
Ex-fumeur	205	97,6	84,6	110,7	
Fumeurs actuel	157	95,4	83,2	106,6	
Quantité de tabac (grammes/jour)					
0	588	92,9	80,9	105,5	<0,0001 [¶]
<10	84	91,2	78,5	101,5	
[10-20[	51	97,5	87,7	106,5	
≥20	19	110,9	93,2	140,9	
Nombre de paquet-année, chez les fumeurs et ex-fumeurs					
<10	227	93,7	82,1	106,6	<0,0001 [¶]
[10-20[	68	101,1	86,1	113,7	
≥20	62	104,2	88,3	113,7	
IMC (kg/m ²)					
<20	85	90,6	90,0	101,8	0,75
[20-25[	381	93,6	81,7	105,8	
[25-30[	216	93,6	81,0	106,7	
≥30	58	95,0	80,7	106,4	
Catégorie socioprofessionnelle					
Sans emploi	79	87,4	73,0	98,2	0,10
Cadre	265	95,9	83,4	107,2	
Technicien	301	93,9	81,8	106,4	
Agriculteur/Ouvrier	98	90,2	78,1	100,9	

IMC : indice de masse corporelle ; [#]Ajusté sur âge, sexe, statut tabagique et IMC ; [¶]Résultat significatif à 5% ; ^aTest de tendance.

Description des niveaux de pollution de l'air extérieur

Les niveaux de polluants sont décrits dans la figure 31 page 109. Les participants de Paris étaient exposés à des niveaux plus élevés de NO₂ ($P < 0,0001$), de NO_x ($P < 0,0001$), de PM₁₀ ($P = 0,009$), de PM_{2.5} ($P = 0,0001$) et de trafic routier ($P < 0,0001$). Les participants de Marseille étaient exposés à des niveaux plus élevés d'O₃ et d'O_{3-estival} ($P < 0,0001$). Les niveaux de PM₁₀ et de PM_{2.5} étaient supérieurs au seuil recommandé par l'OMS. Les estimations de polluants étaient toutes corrélées positivement et significativement entre elles (coefficient de corrélation (r) $\geq 0,44$, $P < 0,0001$, annexe 21) sauf les estimations d'O₃ et d'O_{3-estival} corrélées négativement aux autres estimations de polluants ($r \leq -0,16$, $P < 0,0001$, annexe 21). Les estimations de NO₂, NO_x et PM₁₀ rétropolées étaient fortement corrélées aux estimations non rétropolées ($r \geq 0,97$ et $P < 0,001$, données non montrées). Les ouvriers et les agriculteurs étaient exposés à des niveaux plus faibles de NO_x ($P = 0,06$, annexe 22) et exposés à des niveaux plus élevés d'O_{3-estival} ($P = 0,003$, annexe 22).

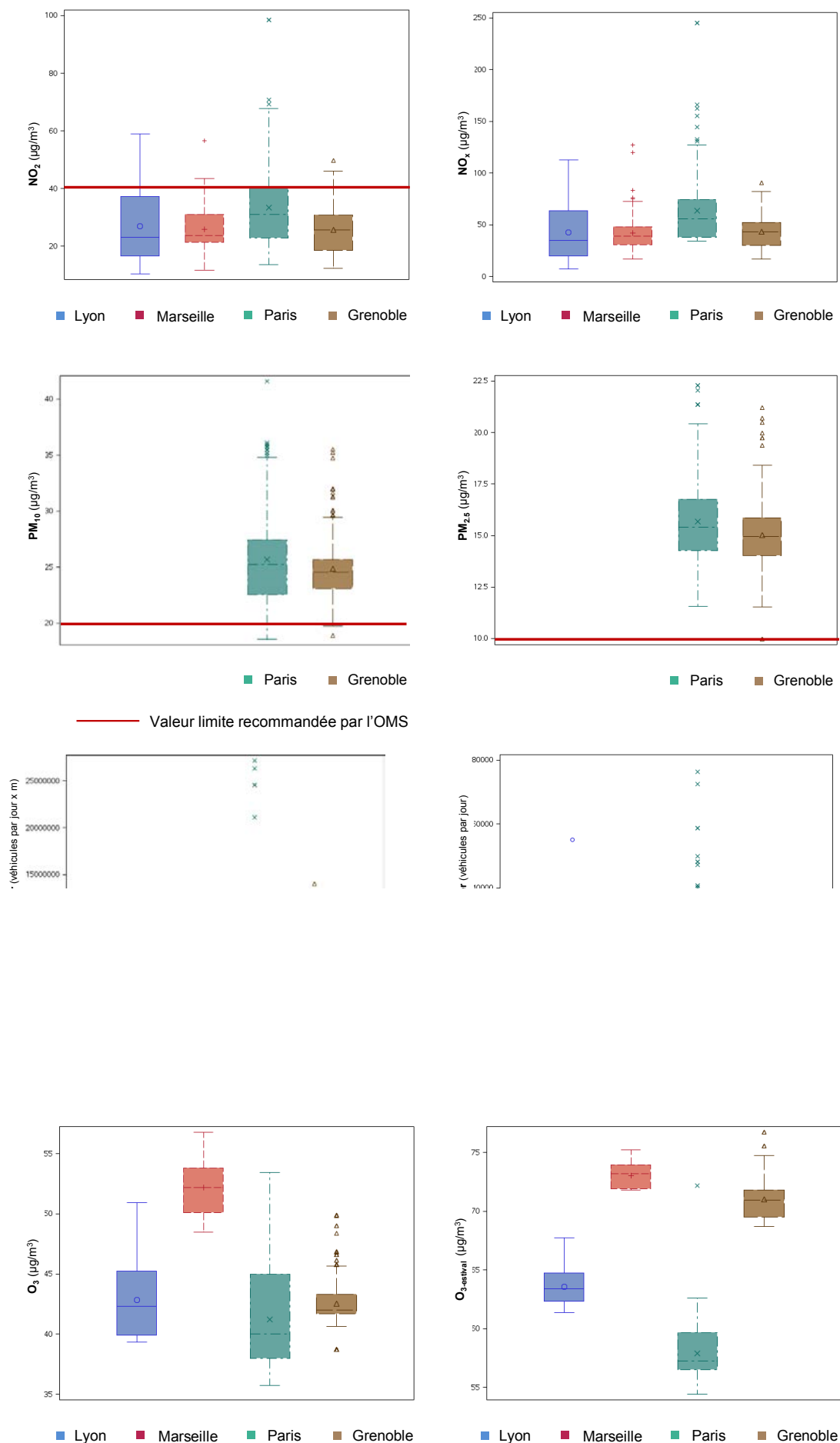


Figure 31. Boîtes à moustache décrivant les niveaux de pollution de l'air extérieur selon la ville.

Pollution de l'air extérieur et asthme actuel

▪ Analyses principales

Une augmentation de 5000 véhicules par jour du niveau de l'intensité du trafic routier était associée à la limite de la significativité à l'asthme actuel (OR ajusté (ORa) (IC_{95%})= 1,06 (0,98;1,13), tableau 33 page 111). Une augmentation de 10 µg/m³ du niveau d'O₃ était associée à l'asthme actuel (ORa (IC_{95%})= 1,83 (1,21;2,76), tableau 33) et au mauvais contrôle de l'asthme (ORa (IC_{95%})= 1,90 (1,03;3,53), tableau 34 page 112).

▪ Analyses de sensibilité

Les résultats étaient consistants après des ajustements supplémentaires sur la CSP (modèle 3) et l'emploi de produits d'entretien ménagers (modèle 4) ou avec les estimations de NO₂, NO_x et PM₁₀ rétropolées (modèle 5). Après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle, l'association entre l'exposition à l'O₃ et l'asthme actuel diminuait et était toujours significative (ORa (IC_{95%})= 1,51 (1,04;2,19), modèle 6 tableau 33, page 111), tandis que l'association entre l'exposition à l'O₃ et le mauvais contrôle de l'asthme devenait non significative (ORa (IC_{95%})= 1,70 (0,86;3,34), modèle 6 tableau 34, page 112).

Tableau 33. Associations entre la pollution de l'air extérieur et l'asthme actuel à EGEA2.

		NO ₂	NOx	PM ₁₀	PM _{2.5}	Charge totale du trafic #	Intensité du trafic #	O ₃	O _{3-estival}
Modèle 1	n	745	745	497	497	745	745	745	745
	OR brut	1,00	1,07	0,76	0,64	1,12	1,06	1,92	0,92
	(IC 95%)	(0,88-1,14)	(0,96-1,20)	(0,45-1,28)	(0,39-1,05)	(0,94-1,32)	(0,99-1,13)	(1,25-2,95)[¶]	(0,67-1,25)
Modèle 2	n	740	740	497	497	740	740	740	740
	OR ajusté	0,98	1,03	0,70	0,59	1,10	1,06	1,83	0,97
	(IC 95%)	(0,86-1,11)	(0,92-1,16)	(0,41-1,20)	(0,36-0,98) [¶]	(0,93-1,30)	(0,98-1,13)	(1,21-2,76)[¶]	(0,76-1,25)
Modèle 3	n	738	738	497	497	738	738	738	738
	OR ajusté	0,98	1,03	0,67	0,58	1,10	1,06	1,78	0,98
	(IC 95%)	(0,86-1,12)	(0,92-1,16)	(0,39-1,16)	(0,35-0,96) [¶]	(0,93-1,30)	(0,98-1,13)	(1,19-2,66)[¶]	(0,76-1,27)
Modèle 4	n	732	732	493	493	732	732	732	732
	OR ajusté	0,97	1,03	0,69	0,58	1,11	1,06	2,03	0,98
	(IC 95%)	(0,85-1,11)	(0,91-1,16)	(0,39-1,19)	(0,34-0,98) [¶]	(0,94-1,32)	(0,99-1,14)	(1,32-3,12)[¶]	(0,76-1,27)
Modèle 5	n	732	732	238					
	OR ajusté	0,96	1,01	0,68					
	(IC 95%)	(0,83-1,10)	(0,90-1,13)	(0,33-1,43)					
Modèle 6	n	679	679	458	458	679	679	679	679
	OR ajusté	0,96	1,03	0,69	0,62	1,13	1,06	1,51	1,02
	(IC 95%)	(0,83-1,11)	(0,89-1,15)	(0,38-1,26)	(0,36-1,07)	(0,95-1,36)	(0,99-1,14)	(1,04-2,19)[¶]	(0,78-1,34)

Modèles de régression logistique avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2). Pour une augmentation de 20 µg/m³ du niveau de NOx, pour une augmentation de 10 µg/m³ des niveaux de NO₂, PM₁₀, O₃ et O_{3-estival}, pour une augmentation de 5 µg/m³ du niveau des PM_{2.5}. Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 4 000 000 véhicules x m /jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 5 000 véhicules/jour. Résultats comparés aux participants sans asthme vie. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe et statut tabagique et l'indice de masse corporelle; Modèle 3 : ajustement supplémentaire sur la catégorie socioprofessionnelle; Modèle 4 : ajustement supplémentaire sur l'utilisation de produits d'entretien ménagers ; Modèle 5 : estimations des polluants ESCAPE rétropolées ; Modèle 6 : après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle. #Estimations ajustées en plus sur le NO₂ de fond ; [¶]Résultats significatifs à 5 %.

Tableau 34. Associations entre la pollution de l'air extérieur et le contrôle de l'asthme à EGEA2.

		NO ₂	NOx	PM ₁₀	PM _{2.5}	Charge totale du trafic #	Intensité du trafic #	O ₃	O _{3-estival}
Modèle 1	n	238	238	167	167	238	238	238	238
	OR brut	0,97	1,05	1,06	1,38	1,16	1,06	1,76	1,41
	(IC 95%)	(0,79-1,19)	(0,87-1,27)	(0,48-2,34)	(0,62-3,07)	(0,89-1,51)	(0,95-1,18)	(0,99-3,12)	(0,92-2,16)
Modèle 2	n	237	237	167	167	237	237	237	237
	OR ajusté	0,96	1,04	1,12	1,53	1,14	1,05	1,90	1,42
	(IC 95%)	(0,77-1,18)	(0,86-1,25)	(0,47-2,65)	(0,63-3,73)	(0,87-1,48)	(0,94-1,18)	(1,03-3,53)[¶]	(0,91-2,23)
Modèle 3	n	237	237	167	167	237	237	237	237
	OR ajusté	0,97	1,05	1,19	1,67	1,16	1,06	1,88	1,34
	(IC 95%)	(0,78-1,21)	(0,87-1,28)	(0,49-2,90)	(0,66-4,21)	(0,89-1,52)	(0,94-1,19)	(1,00-3,52)[¶]	(0,84-2,13)
Modèle 4	n	233	233	165	165	233	233	233	233
	OR ajusté	0,97	1,05	1,26	1,87	1,15	1,06	1,91	1,35
	(IC 95%)	(0,78-1,21)	(0,86-1,29)	(0,50-3,16)	(0,71-4,96)	(0,88-1,51)	(0,94-1,19)	(1,00-3,60)[¶]	(0,85-2,16)
Modèle 5	n	233	233	84					
	OR ajusté	0,97	1,05	1,87					
	(IC 95%)	(0,80-1,20)	(0,88-1,24)	(0,56-6,20)					
Modèle 6	n	212	212	148	148	212	212	212	212
	OR ajusté	0,96	1,07	1,14	1,69	1,10	1,06	1,70	1,23
	(IC 95%)	(0,75-1,23)	(0,85-1,33)	(0,39-3,36)	(0,59-4,90)	(0,82-1,46)	(0,93-1,20)	(0,86-3,34)	(0,75-2,03)

Modèles de régression logistique avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2). Pour une augmentation de 20 µg/m³ du niveau de NOx, pour une augmentation de 10 µg/m³ des niveaux de NO₂, PM₁₀, O₃ et O_{3-estival}, pour une augmentation de 5 µg/m³ du niveau des PM_{2.5}. Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 4 000 000 véhicules x m /jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 5 000 véhicules/jour. Résultats comparés aux participants sans asthme. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe et statut tabagique et l'indice de masse corporelle; Modèle 3 : ajustement supplémentaire sur la catégorie socioprofessionnelle; Modèle 4 : ajustement supplémentaire sur l'utilisation de produits d'entretien ménagers ; Modèle 5 : estimations des polluants ESCAPE rétopolées ; Modèle 6 : après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle. #Estimations ajustées en plus sur le NO₂ de fond ; [¶]Résultats significatifs à 5 %.

Niveaux de POFs et phénotypes d'asthme

Une augmentation d'un rang interquartile des niveaux de POFs n'était pas significativement associée à l'asthme actuel (ORa (IC_{95%})= 1,11 (0,91-1,33), tableau 35) mais au mauvais contrôle de l'asthme (ORa (IC_{95%})= 1,47 (1,04-2,07), modèle 1 et modèle 3 tableau 35).

Tableau 35. Associations entre les niveaux des POFs et les phénotypes d'asthme à EGEA2.

	Asthme actuel	Contrôle de l'asthme
Modèle 1		
n	745	238
OR brut (IC 95%)	0,95 (0,76-1,15)	1,52 (1,21-1,52)[¶]
Modèle 2		
n	745	238
OR ajusté (IC 95%)	1,12 (0,91-1,32)	1,38 (0,98-1,93)
Modèle 3		
n	740	237
OR ajusté (IC 95%)	1,11 (0,91-1,32)	1,47 (1,04-2,07)[¶]
Modèles de régression logistique avec effets aléatoires sur la dépendance familiale ; Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe et statut tabagique ; Modèle 3 : ajusté sur âge, sexe, statut tabagique et indice de masse corporelle. [¶] Résultats significatifs à 5 %.		

Parmi les participants avec un asthme actuel, la moyenne géométrique des POFs augmentait progressivement avec l'âge de début d'asthme (P de tendance=0,003, tableau 36) et était plus élevée chez ceux ayant un asthme partiellement ou non contrôlé (P=0,02, tableau 36). La moyenne géométrique des POFs n'était pas associée de façon significative à l'asthme actuel (P=0,51, tableau 36), à la sensibilisation allergique (P=0,93, tableau 36), au VEMS en % prédit (P=0,29, tableau 36) et à l'utilisation de corticoïdes inhalés (P=0,23, tableau 36) ou oraux (P=0,76, tableau 36).

Tableau 36. Associations entre les niveaux des POFs et la santé respiratoire chez les participants avec un asthme actuel à EGEA2.

	n	MG	q1	q3	Valeur de p [#]
Âge de début d'asthme (années)					
≤4	83	88,0	76,1	96,9	0,006 [¶] 0,003 [¶] ^β
[4–16]	73	90,4	79,6	106,1	
>16	88	98,1	82,4	109,9	
Contrôle de l'asthme					
Contrôlé	107	88,6	76,7	100,5	0,02 [¶]
Partiellement ou non contrôlé	131	96,6	81,4	108,7	
Sensibilisation allergique[±]					
Non	42	98,1	84,8	112,2	0.93
Oui	211	91,6	79,2	104,8	
VEMS en % prédit par la GLI-2012					
≥80	204	91,0	78,6	104,0	0,29
<80	50	81,7	81,7	110,2	
Utilisation de corticoïdes inhalés					
Non	95	89,1	77,4	97,9	0,23
Oui	156	94,8	80,2	107,4	
Utilisation de corticoïdes oraux					
Non	201	92,4	79,8	104,8	0,76
Oui	54	93,8	76,4	106,1	

VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; GLI : *Global Lung Initiative* ; MG : Moyenne géométrique des POFs ; q1 et q3 : 25^e et 75^e percentiles de la MG des POFs.

[#]Ajusté sur : âge, sexe, statut tabagique et indice de masse corporelle. [¶]Résultats significatifs à 5%.

^β Test de tendance. [±]Définie par au moins une papule ≥ 3 mm aux 12 allergènes testés.

Pollution de l'air extérieur et niveaux des POFs

▪ Analyses principales

Une augmentation de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ des niveaux de NO_2 , de NO_x et de PM_{10} était associée à une augmentation des niveaux de POFs (β_a ($\text{IC}_{95\%}$)= 0,007 (0,001;0,01) ; β_a ($\text{IC}_{95\%}$)= 0,006 (0,0008;0,01) ; β_a ($\text{IC}_{95\%}$)= 0,03 (0,007;0,05), respectivement, tableau 37 page 116). Une augmentation de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ du niveau des $\text{PM}_{2.5}$ était associée à une augmentation des niveaux de POFs (β_a ($\text{IC}_{95\%}$)= 0,02 (0,0007;0,04), tableau 37 page 116).

▪ Analyses de sensibilité

Les résultats étaient consistants après ajustements supplémentaires sur la CSP (modèle 3) et sur l'emploi de produits d'entretien ménagers (modèle 4), avec les estimations de pollution rétrolées (modèle 5) ou après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle (modèle 6, tableau 37 page 116). Après un ajustement supplémentaire sur le statut asthmatique, les résultats étaient similaires (modèle 7, tableau 37 page 116).

Tableau 37. Associations entre la pollution de l'air extérieur et les niveaux des POFs chez tous les participants à EGEA2.

		NO ₂	NOx	PM ₁₀	PM _{2.5}	Charge totale du trafic #	Intensité du trafic #	O ₃	O _{3-estival}
Modèle 1	n	745	745	497	497	745	745	745	745
	β brut	0,006	0,004	0,03	0,03	0,004	0,002	0,003	-0,0004
	(IC 95%)	(-0,0002;0,01)	(-0,002;0,01)	(0,006;0,05)	(0,008;0,05)	(-0,004;0,01)	(-0,001;0,005)	(-0,01;0,02)	(-0,02;0,02)
	Valeur de p	0,08	0,17	0,01 [†]	0,02 [†]	0,33	0,16	0,72	0,97
Modèle 2	n	745	745	497	497	745	745	745	745
	β ajusté	0,007	0,006	0,03	0,02	0,005	0,002	-0,002	-0,009
	(IC 95%)	(0,001;0,01)	(0,0008;0,01)	(0,007;0,05)	(0,0007;0,04)	(-0,003;0,01)	(-0,001;0,005)	(-0,02;0,01)	(-0,02;0,003)
	Valeur de p	0,01 [†]	0,02 [†]	0,006 [†]	0,04 [†]	0,26	0,20	0,79	0,12
Modèle 3	n	743	743	497	497	743	743	745	745
	β ajusté	0,007	0,006	0,03	0,03	0,005	0,002	-0,002	-0,009
	(IC 95%)	(0,001;0,01)	(0,0008;0,01)	(0,007;0,05)	(0,009;0,05)	(-0,003;0,01)	(-0,001;0,005)	(-0,02;0,01)	(-0,02;0,02)
	Valeur de p	0,01 [†]	0,02 [†]	0,004 [†]	0,006 [†]	0,23	0,19	0,83	0,14
Modèle 4	n	737	737	493	493	737	737	737	737
	β ajusté	0,007	0,006	0,03	0,03	0,005	0,002	-0,002	-0,01
	(IC 95%)	(0,001;0,01)	(0,0007;0,01)	(0,007;0,05)	(0,009;0,05)	(-0,003;0,01)	(-0,001;0,005)	(-0,02;0,01)	(-0,02;0,002)
	Valeur de p	0,01 [†]	0,02 [†]	0,004 [†]	0,006 [†]	0,21	0,15	0,82	0,11
Modèle 5	n	737	737	238					
	β ajusté	0,006	0,006	0,03					
	(IC 95%)	(0,0009;0,01)	(0,0006;0,009)	(0,003;0,06)					
	Valeur de p	0,02 [†]	0,02 [†]	0,03 [†]					
Modèle 6	n	684	684	458	458	684	684	684	684
	β ajusté	0,007	0,006	0,04	0,03	0,004	0,002	-0,001	-0,01
	(IC 95%)	(0,06;0,08)	(0,0003;0,01)	(0,01;0,06)	(0,008;0,05)	(-0,005;0,01)	(-0,001;0,005)	(-0,02;0,02)	(-0,02;0,002)
	Valeur de p	0,02 [†]	0,05 [†]	0,006 [†]	0,008 [†]	0,40	0,23	0,88	0,09
Modèle 7	n	684	684	458	458	684	684	684	684
	β ajusté	0,007	0,006	0,03	0,03	0,004	0,002	-0,002	-0,01
	(IC 95%)	(0,0008;0,01)	(0,0003;0,01)	(0,005;0,05)	(0,008;0,05)	(-0,004;0,01)	(-0,001;0,005)	(-0,02;0,02)	(-0,02;0,002)
	Valeur de p	0,02 [†]	0,05 [†]	0,007 [†]	0,01 [†]	0,41	0,25	0,86	0,09

Modèles de régression linéaire avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2). Les niveaux des POFs ont été log-transformés. Pour une augmentation de 20 µg/m³ du niveau de NOx, pour une augmentation de 10 µg/m³ des niveaux de NO₂, PM₁₀, O₃ et O_{3-estival}, pour une augmentation de 5 µg/m³ du niveau des PM_{2.5}. Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 4 000 000 véhicules x m /jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 5 000 véhicules/jour. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe et statut tabagique ; Modèle 3 : ajustement supplémentaire sur la catégorie socioprofessionnelle ; Modèle 4 : ajustement supplémentaire sur l'utilisation de produits d'entretien ménagers ; Modèle 5 : estimations des polluants ESCAPE rétropolées ; Modèle 6 : modèle 4 après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle ; Modèle 7 : modèle 6 avec un ajustement supplémentaire sur le statut asthmatique ; #Estimations ajustées en plus sur le NO₂ de fond ; [†]Résultats significatifs à 5 %.

Résumé des principaux résultats des analyses transversales

A EGEA2, une augmentation de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ du niveau d' O_3 augmentait le risque d'asthme actuel et de mauvais contrôle de l'asthme, et une augmentation de 5000 véhicules par jour du niveau de l'intensité du trafic routier augmentait le risque d'asthme actuel à la limite de la significativité (figure 32). Parmi l'ensemble des participants, les niveaux de NO_2 , NO_x , PM_{10} et $\text{PM}_{2.5}$ augmentaient les niveaux des POFs (figure 32). Une augmentation d'un rang interquartile des niveaux de POFs était associée à une augmentation du risque de mauvais contrôle de l'asthme (figure 32).

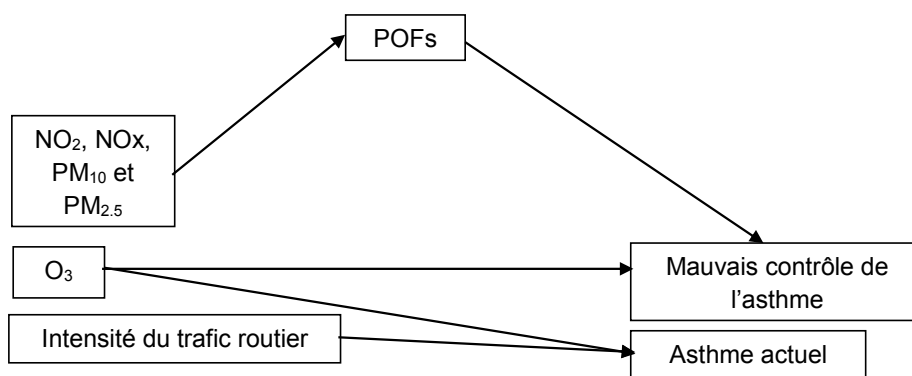


Figure 32. Résumé des principaux résultats des analyses transversales à EGEA2.

I.2.2. Analyses longitudinales entre EGEA2 et EGEA3

Sélection de la population

Les analyses ont été effectuées parmi les 204 adultes avec un asthme actuel à EGEA2 et suivis à EGEA3 avec des données disponibles sur la pollution de l'air extérieur, les niveaux des POFs et la persistance l'asthme (figure 33). Parmi les 204 adultes, seulement 81 avaient des données sur la persistance du mauvais contrôle de l'asthme.

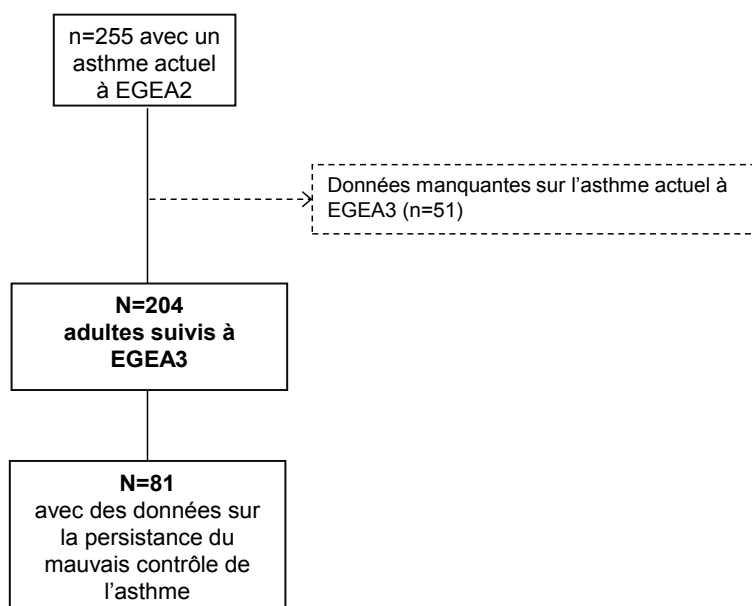


Figure 33. Diagramme de flux.

Description de la population d'étude

La description de la population d'étude est présentée dans le tableau 38 page 120. Parmi les 204 adultes, les participants étaient en moyenne âgés de 39 ans et 48,5% étaient des hommes. La majorité des participants était non-fumeurs (53%) et un peu plus d'un tiers étaient en surpoids (34%, IMC $\geq$ 25 Kg/m²). Ils étaient majoritairement cadres ou techniciens (74%), vivaient en moyenne 12 ans à la même adresse résidentielle et 21% avaient un asthme persistant.

En comparaison des participants avec un asthme non persistant, les participants avec un asthme persistant rapportaient plus souvent un asthme partiellement ou non contrôlé ($P=0,007$), l'utilisation de corticoïdes inhalés dans les 12 derniers mois ($P=0,009$) et la moyenne géométrique des POFs était plus élevée ($P=0,02$).

Tableau 38. Description des participants avec un asthme actuel à EGEA2 et suivis à EGEA3 en fonction de la persistance de l'asthme.

	Tous les participants	Participants avec un asthme non persistant	Participants avec un asthme persistant	Valeur de P
	204	43	161	
Age (années), moyenne $\pm$ écart-type	39,3 $\pm$ 16,9	36,7 $\pm$ 15,3	40,0 $\pm$ 17,3	0,26
Sexe , homme, n (%)	99 (48,5)	16 (37,2)	83 (51,6)	0,09
Statut tabagique , n (%)				
Non-fumeur	109 (53,4)	22 (51,2)	87 (54,0)	0,52
Ex-fumeur	46 (22,6)	8 (18,6)	38 (23,6)	
Fumeur actuel	49 (24,0)	13 (30,2)	36 (22,4)	
IMC (kg/m ²), n (%)	n=203		N=160	0,43 [#]
<20	30 (14,8)	7 (16,3)	23 (14,4)	
[20-25[	104 (51,2)	25 (58,1)	79 (49,4)	
[25-30[	58 (28,6)	8 (18,6)	50 (31,2)	
≥ 30	11 (5,4)	3 (7,0)	8 (5,00)	
Catégorie socioprofessionnelle , n (%)				0,37 [#]
Sans emploi	32 (15,7)	5 (11,6)	27 (16,8)	
Cadre	64 (31,4)	12 (27,9)	52 (32,3)	
Technicien	88 (43,1)	19 (44,2)	69 (42,8)	
Agriculteur/Ouvrier	20 (9,8)	7 (16,3)	13 (8,1)	
Nombre d'années à la même adresse résidentielle , moyenne $\pm$ écart-type (min;max)	11,7 $\pm$ 10,2 (0-42)	10,3 $\pm$ 8,90 (0-31)	12,1 $\pm$ 10,5 (0-42)	0,31
Age de début d'asthme , (années), n (%)	N=195	N=39	N=156	0,20
≤ 4	69 (35,4)	9 (23,1)	60 (38,5)	
]4-16]	59 (30,2)	14 (35,9)	45 (28,8)	
>16	67 (34,4)	16 (41,0)	51 (32,7)	
Contrôle de l'asthme (GINA 2015), n (%)	N=190	N=38	N=152	0,007 [¶]
Contrôlé	88 (46,3)	25 (65,8)	63 (41,4)	
Partiellement contrôlé ou non contrôlé	102 (53,7)	13 (34,2)	89 (58,6)	
Utilisation de corticoïdes inhalés , n (%)	N=200	N=41	N=159	0,009 [¶]
	132 (66,0)	20 (48,8)	112 (70,4)	
MG POFs (RFU/mL) (q1, q3)	92,0 (79,5-104,7)	85,6 (76,0-96,5)	93,8 (79,9-104,8)	0,02 [¶]

IMC : indice de masse corporelle ; MG : moyenne géométrique ; q1-q3 : 25^e et 75^e percentiles de la MG des POFs ;

[¶]Résultats significatifs à 5% ; [#]Tests du chi-deux non conformes car tous les effectifs ne sont pas supérieurs à 5.

Pollution de l'air extérieur et asthme persistant

▪ Analyses principales

Aucune association significative entre la pollution de l'air extérieur et l'asthme persistant n'a été trouvée (tableau 39 page 122).

▪ Analyses de sensibilité

Après des ajustements supplémentaires sur la CSP (modèle 3) et l'emploi de produits d'entretien ménagers (modèle 4) ou après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle (modèle 6), les résultats étaient consistants. Dans le modèle 6, bien que l'association entre l'O₃ et l'asthme persistant n'était pas significative, la force de l'association n'était pas négligeable (ORa (IC95%)= 2,13 (0,72;6.35), tableau 39 page 122). Aucune association significative avec les données de pollution rétropolées n'a été observée (modèle 5, tableau 39 page 122).

Tableau 39. Associations entre la pollution de l'air extérieur et l'asthme persistant parmi les participants avec un asthme actuel à EGEA2 et suivis à EGEA3.

		NO ₂	NO _x	PM ₁₀	PM _{2.5}	Charge totale du trafic #	Intensité du trafic #	O ₃	O _{3-estival}
Modèle 1	n	204	204	146	146	204	204	204	204
	OR brut	0,89	0,93	0,92	0,53	1,03	1,02	1,76	1,26
	(IC 95%)	(0,69, 1,15)	(0,75, 1,15)	(0,30, 2,80)	(0,18, 1,57)	(0,74, 1,43)	(0,88, 1,18)	(0,75, 4,14)	(0,69, 2,28)
Modèle 2	n	204	204	146	146	204	204	204	204
	OR ajusté	0,90	0,94	1,00	0,68	1,05	1,05	1,69	1,21
	(IC 95%)	(0,69-1,18)	(0,75-1,18)	(0,34-3,54)	(0,21-2,15)	(0,75-1,48)	(0,89-1,23)	(0,67-4,26)	(0,64-2,31)
Modèle 3	n	203	203	146	146	203	203	203	203
	OR ajusté	0,90	0,93	1,01	0,69	1,05	1,06	1,86	1,21
	(IC 95%)	(0,68-1,19)	(0,74-1,19)	(0,31-3,72)	(0,20-2,36)	(0,74-1,49)	(0,90-1,25)	(0,71-4,89)	(0,61-2,38)
Modèle 4	n	199	199	143	143	199	199	199	199
	OR ajusté	0,89	0,93	1,07	0,70	1,05	1,06	1,98	1,20
	(IC 95%)	(0,67-1,19)	(0,73-1,18)	(0,29-3,92)	(0,19-2,56)	(0,73-1,50)	(0,89-1,25)	(0,74-5,26)	(0,61-2,37)
Modèle 5	n	199	199	72					
	OR ajusté	0,89	0,92	X					
	(IC 95%)	(0,68-1,16)	(0,74-1,15)						
Modèle 6	n	181	181	130	130	181	181	181	181
	OR ajusté	0,91	0,95	0,88	0,66	1,05	1,07	2,13	1,43
	(IC 95%)	(0,66-1,26)	(0,72-1,25)	(0,19-4,03)	(0,17-2,66)	(0,71-1,56)	(0,90-1,27)	(0,72-6,35)	(0,69-2,98)

Modèles de régression logistique avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2). Pour une augmentation de 20 µg/m³ du niveau de NO_x, pour une augmentation de 10 µg/m³ des niveaux de NO₂, PM₁₀, O₃ et O_{3-estival}, pour une augmentation de 5 µg/m³ du niveau des PM_{2.5}. Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 4 000 000 véhicules x m / jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 5 000 véhicules/jour. Résultats comparés aux participants avec un asthme non persistant. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe et statut tabagique et indice de masse corporelle; Modèle 3: ajustement supplémentaire sur la catégorie socioprofessionnelle ; Modèle 4 : ajustement supplémentaire sur l'utilisation de produits d'entretien ménagers ; Modèle 5 : estimations des polluants ESCAPE rétropolées ; Modèle 6 : après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle. #Estimations ajustées en plus sur le NO₂ de fond ; X : modèle non convergent.

Niveaux de POFs et asthme persistant

Une augmentation d'un rang interquartile des niveaux de POFs était associée à l'asthme persistant (ORa (IC_{95%})= 1,77 (1,25-2,28), modèle 3, tableau 40).

Tableau 40. Associations entre les niveaux des POFs et l'asthme persistant parmi les participants avec un asthme actuel à EGEA2 et suivis à EGEA3.

Modèle 1	
n	204
OR brut (IC 95%)	1,68 (1,20-1,68)[¶]
Modèle 2	
n	204
OR ajusté (IC 95%)	1,81 (1,30-2,32)[¶]
Modèle 3	
n	203
OR ajusté (IC 95%)	1,77 (1,25-2,28)[¶]
Modèles de régression logistique avec effets aléatoires sur la dépendance familiale ; Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe et statut tabagique. Modèle 3 : ajusté sur âge, sexe, statut tabagique et indice de masse corporelle ; [¶] Résultats significatifs à 5 %.	

Pollution de l'air extérieur et niveaux de POFs

▪ Analyses principales

Une augmentation de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ des niveaux de PM_{10} et d' O_3 était associée à une augmentation des niveaux de POFs (β_a ($\text{IC}_{95\%}$)= 0,04 (0,001;0,08) ; β_a ($\text{IC}_{95\%}$)= 0,04 (0,009;0,07), tableau 41 page 125).

▪ Analyses de sensibilité

Après un ajustement supplémentaire sur la CSP (modèle 3) et l'emploi de produits d'entretien ménagers (modèle 4), les associations entre les PM_{10} , l' O_3 et les niveaux de POFs étaient consistantes. L'association entre le niveau des PM_{10} non rétrolées et les niveaux des POFs était non significative (β_a ($\text{IC}_{95\%}$)= 0,02 (-0,02;0,06), modèle 5, tableau 41 page 125). Après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle, l'association entre les PM_{10} et les niveaux des POFs était similaire et non significative (β_a ($\text{IC}_{95\%}$)= 0,04 (-0,007;0,09), modèle 6, tableau 41 page 125) et l'association entre l' O_3 et les niveaux des POFs était similaire et toujours significative (β_a ($\text{IC}_{95\%}$)= 0,04 (0,004;0,08), modèle 6, tableau 41 page 125).

Tableau 41. Associations entre la pollution de l'air extérieur et les niveaux des POFs parmi les participants avec un asthme actuel à EGEA2 et suivis à EGEA3.

		NO ₂	NOx	PM ₁₀	PM _{2.5}	Charge totale du trafic #	Intensité du trafic #	O ₃	O _{3-estival}
Modèle 1	n	204	204	146	146	204	204	204	204
	β brut	0,007	0,006	0,04	0,03	0,008	0,0004	0,03	0,02
	(IC 95%)	(-0,004;0,02)	(-0,003;0,02)	(0,001;0,08)	(-0,009;0,07)	(-0,005;0,02)	(-0,005;0,006)	(-0,004;0,06)	(-0,03;0,07)
	Valeur de p	0,19	0,15	0,04[¶]	0,15	0,24	0,88	0,06	0,36
Modèle 2	n	204	204	146	146	204	204	204	204
	β ajusté	0,007	0,007	0,04	0,03	0,006	0,0002	0,04	0,02
	(IC 95%)	(-0,003;0,02)	(-0,002;0,02)	(0,001;0,08)	(-0,008;0,07)	(-0,006;0,02)	(-0,005;0,006)	(0,009;0,07)	(-0,02;0,06)
	Valeur de p	0,18	0,16	0,03[¶]	0,18	0,30	0,94	0,02[¶]	0,45
Modèle 3	n	204	204	146	146	204	204	204	204
	β ajusté	0,006	0,005	0,04	0,03	0,006	0,0006	0,04	0,02
	(IC 95%)	(-0,004;0,02)	(-0,004;0,01)	(0,002;0,08)	(-0,009;0,07)	(-0,006;0,02)	(-0,005;0,006)	(0,009;0,07)	(-0,02;0,06)
	Valeur de p	0,22	0,20	0,04[¶]	0,20	0,31	0,83	0,03[¶]	0,41
Modèle 4	n	200	200	143	143	200	200	200	200
	β ajusté	0,007	0,005	0,04	0,03	0,007	0,0006	0,04	0,02
	(IC 95%)	(-0,004;0,02)	(-0,004;0,01)	(0,002;0,08)	(-0,009;0,07)	(-0,005;0,02)	(-0,005;0,006)	(0,007;0,07)	(-0,02;0,06)
	Valeur de p	0,20	0,18	0,05[¶]	0,22	0,30	0,82	0,03[¶]	0,44
Modèle 5	n	200	200	72					
	β ajusté	0,007	0,006	0,02					
	(IC 95%)	(-0,003;0,02)	(-0,002;0,01)	(-0,02;0,06)					
	Valeur de p	0,16	0,14	0,31					
Modèle 6	n	182	182	130	130	182	182	182	182
	β ajusté	0,009	0,009	0,04	0,02	0,003	0,001	0,04	0,02
	(IC 95%)	(-0,003;0,02)	(-0,001;0,02)	(-0,007;0,09)	(-0,02;0,06)	(-0,01;0,02)	(-0,005;0,006)	(0,004;0,08)	(-0,02;0,06)
	Valeur de p	0,14	0,14	0,07	0,26	0,64	0,70	0,02[¶]	0,37

Modèles de régression linéaire avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2). Les niveaux des POFs ont été log-transformés. Pour une augmentation de 20 µg/m³ du niveau de NOx, pour une augmentation de 10 µg/m³ des niveaux de NO₂, PM₁₀, O₃ et O_{3-estival}, pour une augmentation de 5 µg/m³ du niveau des PM_{2.5}. Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 4 000 000 véhicules x m / jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 5 000 véhicules/jour. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe et statut tabagique ; Modèle 3 : ajustement supplémentaire sur la catégorie socioprofessionnelle ; Modèle 4 : ajustement supplémentaire sur l'utilisation de produits d'entretien ménagers ; Modèle 5 : estimations des polluants ESCAPE rétopolées ; Modèle 6 : après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle ; #Estimations ajustées en plus sur le NO₂ de fond ; [¶]Résultats significatifs à 5 %.

Analyse de médiation

▪ Analyses principales

L'analyse de médiation a été menée avec l'O₃ en tant qu'exposition, les niveaux de POFs en tant que médiateurs et l'asthme persistant en tant que variable d'intérêt. Les variables d'ajustement étaient l'âge, le sexe et le statut tabagique. Le graphe orienté acyclique, figure 34, représentait le modèle de médiation.

Les résultats ont été résumés dans le tableau 42 page 127. Un effet direct naturel positif de l'O₃ sur l'asthme persistant ($OR_{EDN} (IC_{95\%}) = 1,68 (0,57-7,25)$), un effet indirect naturel positif et significatif médié par les niveaux des POFs ($OR_{EIN} (IC_{95\%}) = 1,28 (1,01-2,29)$) et un effet total positif ($OR_{TE} (IC_{95\%}) = 2,16 (0,70-11,9)$) ont été trouvés. La décomposition à 4 composantes de l'effet total a montré que 50,3 % de l'effet total était dû à l'effet direct contrôlé, 8,6 % à l'interaction de référence, 26,5 % à l'interaction médiée et 14,6 % à l'effet indirect pur. Le pourcentage de l'effet total médié par les niveaux des POFs était de 41,1 % (26,5 % + 14,6 %). Le pourcentage de l'effet total attribuable à l'interaction était de 35,1 % (8,6 % + 26,5 %).

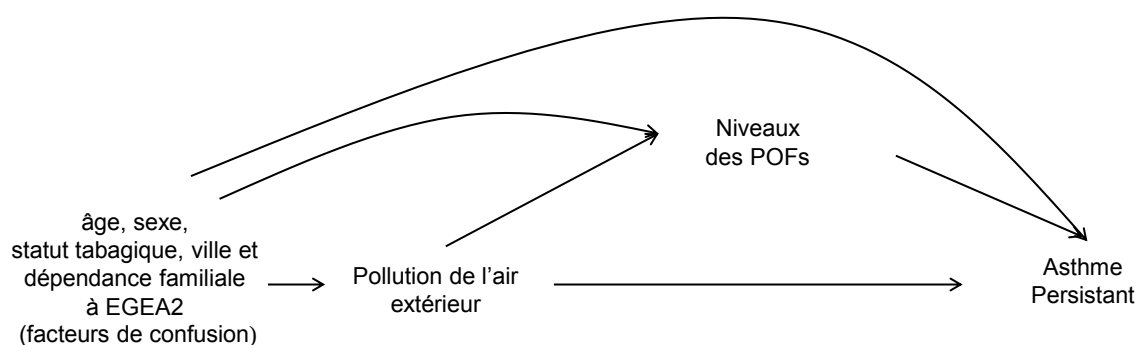


Figure 34. Graphe orienté acyclique.

Tableau 42. Résultats de l'analyse de médiation en utilisant la procédure CAUSALMED (n=204).

	ORa	IC _{95%}
Effet total	2,16	0,70-11,9
Effet direct naturel	1,68	0,57-7,25
Effet indirect naturel	1,28	1,01-2,29

Décomposition de l'effet total

	Pourcentages (%)
Effet direct contrôlé	50,3
Interaction de référence	8,6
Interaction médiée	26,5
Effet indirect pur	14,6

Etant donné le pourcentage d'interaction non négligeable entre l'O₃ et les niveaux des POFs, l'option EVALUATE a été utilisée pour évaluer l'effet de l'O₃ sur l'asthme persistant à différents niveaux de POFs. L'effet de l'O₃ sur l'asthme persistant augmentait avec les niveaux de POFs (tableau 43).

Tableau 43. Effet direct contrôlé en fonction des quantiles des niveaux de POFs plasmatiques (n=204).

Quantiles des niveaux de POFs	Effet direct contrôlé (OR (IC _{95%}))
10% (1,85 RFU/mL)	1,21 (0,32-5,00)
25% (1,90 RFU/mL)	1,36 (0,45-3,51)
50% (1,95 RFU/mL)	1,54 (0,62-3,62)
75% (2,02 RFU/mL)	1,80 (0,63-6,78)
90% (2,07 RFU/mL)	2,05 (0,53-12,3)

▪ Analyses de sensibilité

Après avoir exclu des analyses les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle, la force des associations augmentait et les intervalles de confiance étaient plus larges en raison d'une perte de puissance statistique (tableau 44). Un effet direct naturel positif de l'O₃ sur l'asthme persistant (OR_{EDN} (IC_{95%})= 1,76 (0,48-8,93)), un effet indirect naturel positif et significatif médié par les niveaux des POFs (OR_{EIN} (IC_{95%})= 1,37 (1,01-2,94)) et un effet total positif (OR_{TE} (IC_{95%})= 2,40 (0,60-17,4)) ont été trouvés. La décomposition à 4 composantes de l'effet total a montré que 43,9 % de l'effet total était dû à l'effet direct contrôlé, 10,0 % à l'interaction de référence, 32,6 % à l'interaction médiée et 13,5 % à l'effet indirect pur. Le pourcentage de l'effet total médié par les niveaux des POFs et le pourcentage de l'effet total attribuable à l'interaction étaient plus élevés et valaient 46,1% et 42,6 %, respectivement.

Tableau 44. Résultats de l'analyse de médiation en utilisant la procédure CAUSALMED (n=186).

	ORa	IC95%
Effet total	2,40	0,60–17,4
Effet direct naturel	1,76	0,48–8,93
Effet indirect naturel	1,37	1,01–2,94

Décomposition de l'effet total

	Pourcentages (%)
Effet direct contrôlé	43,9
Interaction de référence	10,0
Interaction médiée	32,6
Effet indirect pur	13,5

Résumé des principaux résultats

Une augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ des niveaux d' O_3 et de PM_{10} était positivement associée à l'asthme persistant (figure 35). Une augmentation d'un rang interquartile des niveaux des POFs était positivement associée à l'asthme persistant. Bien que l'association entre l' O_3 et l'asthme persistant soit non significative, l'association était positive et l'OR était proche de 2. Au vu de ces résultats, une analyse de médiation a été conduite avec l' O_3 , les niveaux de POFs et l'asthme persistant.

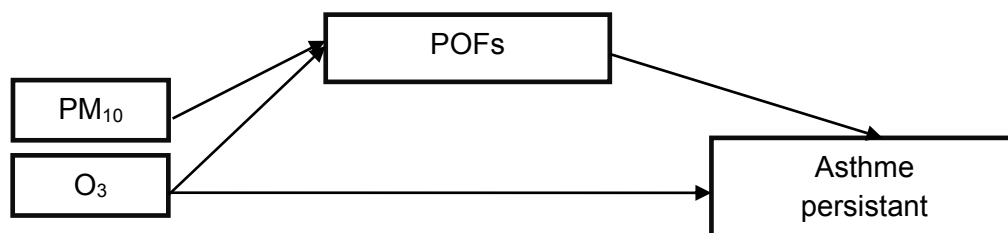


Figure 35. Résumé des principaux résultats des analyses longitudinales.

Dans l'analyse de médiation, l' O_3 a été trouvé associé à l'asthme persistant à travers un effet indirect médié par les POFs (OR (IC95%) = 1,28 (1,01, 2,29) ce qui représente 41 % de l'effet total, et l'effet de l' O_3 sur l'asthme persistant augmentait avec les niveaux de POFs (figure 36).

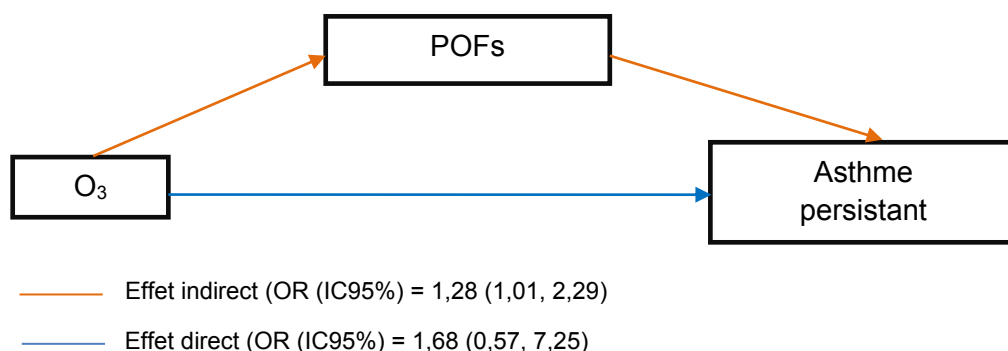


Figure 36. Résumé des principaux résultats de l'analyse de médiation.

II. Associations entre pollution de l'air extérieur et fonction ventilatoire dans l'étude ELISABET et l'étude EGEA

II.1. Dans l'étude ELISABET

Sélection de la population

Les analyses ont été menées parmi les participants avec des données sur la pollution de l'air extérieur et la fonction ventilatoire (figure 37). Les participants avec une taille inférieure à 140 cm ou avec des données manquantes sur la taille n'ont pas été inclus (n=4) ainsi que ceux avec des données manquantes sur le statut tabagique (n=1), sur l'exposition professionnelle aux gaz, fumées, poussières et vapeurs (n=1), ceux avec une spirométrie non acceptable (n=229) et ceux ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle (n=39). Parmi les 2995 adultes inclus, 2968 avaient des données le DEM25-75 et le DEM75.

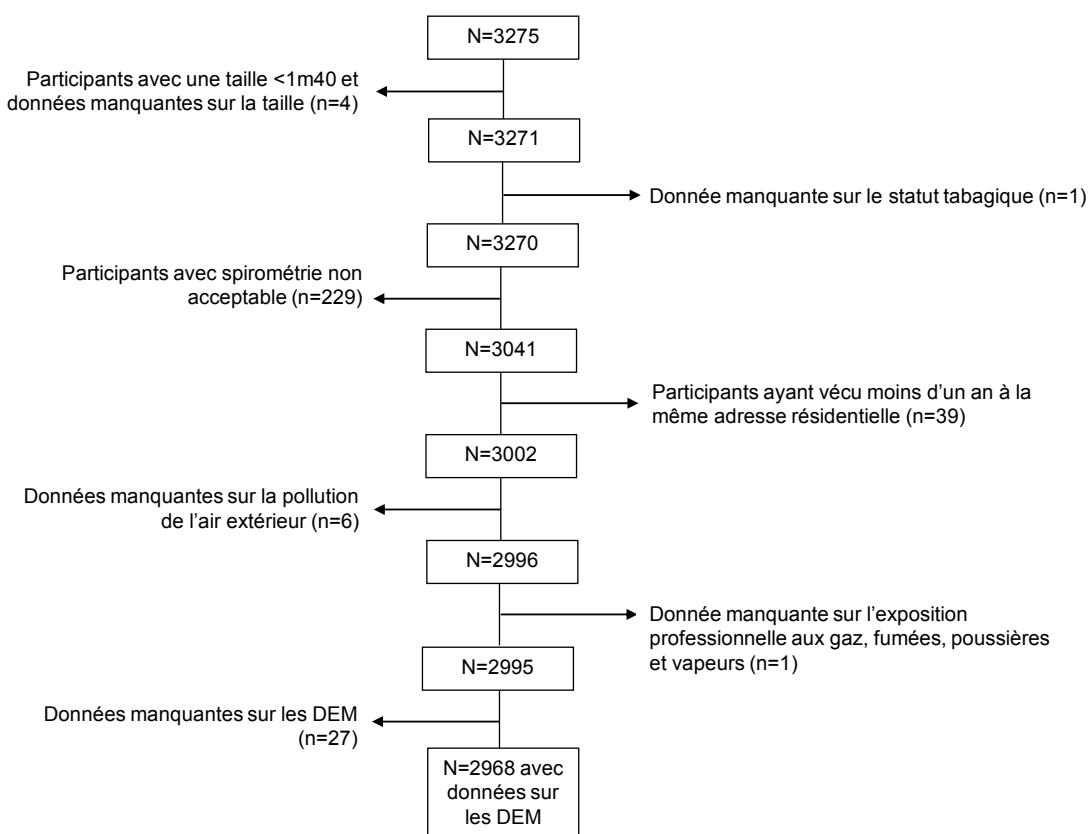


Figure 37. Diagramme de flux.

Les participants inclus dans les analyses avaient un niveau d'éducation supérieur en comparaison aux participants non inclus ($P=0,0001$, annexe 23).

Description de la population

La description de la population est présentée dans le tableau 45 page 132. Parmi les 2995 adultes, les participants étaient en moyenne âgés de 53 ans et le ratio homme/femme était équilibré avec 47% d'hommes. La majorité des participants était non-fumeurs (50%), plus de la moitié était en surpoids (62%, $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$), 37% avaient un niveau d'éducation supérieur au baccalauréat et ils vivaient en moyenne 18 ans à la même adresse résidentielle.

En comparaison aux participants de la CUDL, les participants de la CUD avaient davantage un $IMC \geq 30 \text{ (kg/m}^2\text{)}$ ($P < 0,0001$) et un niveau d'éducation plus faible ($P < 0,0001$), ils vivaient plus longtemps à la même adresse résidentielle ($P < 0,0001$) et avaient un rapport VEMS/CVF, un DEM25-75 et un DEM75 plus élevés ($P = 0,002$, $P = 0,01$, $P = 0,01$, respectivement). Concernant les données liées aux IRIS, dans la CUD le revenu médian était plus faible ($P < 0,0001$), l'indice EDI était plus élevé ($P = 0,02$) et la densité de population était plus faible ($P < 0,0001$) que dans la CUDL.

Tableau 45. Description des participants selon la ville.

Caractéristiques	Tous les participants n=2995	CUDL n=1543	CUD n=1452	Valeur de P
Age , moyenne $\pm$ écart-type	53,2 $\pm$ 7,22	53,0 $\pm$ 7,20	53,3 $\pm$ 7,25	0,30
Sexe , homme, n (%)	1412 (47,1)	717 (49,3)	695 (47,9)	0,44
Statut tabagique , n (%)				
Non-fumeur	1505 (50,2)	760 (49,2)	745 (51,3)	0,50
Ex-fumeur	931 (31,1)	493 (32,0)	438 (30,2)	
Fumeur actuel	559 (18,7)	290 (18,8)	269 (18,5)	
IMC (kg/m ²), n (%)				
<25	1142 (38,1)	650 (42,1)	492 (33,9)	<0,0001 [¶]
[25-30[	1150 (38,4)	575 (37,3)	575 (39,6)	
≥ 30	703 (23,5)	318 (20,6)	385 (26,5)	
Niveau d'éducation , n (%)				
Enseignement primaire seulement	302 (10,1)	125 (8,1)	177 (12,2)	<0,0001 [¶]
Enseignement secondaire seulement	1570 (52,4)	702 (45,5)	868 (59,8)	
2 à 4 ans d'enseignement supérieur	564 (18,8)	347 (22,5)	217 (14,9)	
5 ans ou plus d'enseignement supérieur	559 (18,7)	369 (23,9)	190 (13,1)	
Nombre d'années à la même adresse résidentielle , moyenne $\pm$ écart-type	17,8 $\pm$ 10,6	17,0 $\pm$ 10,4	18,7 $\pm$ 10,7	<0,0001 [¶]
Asthme vie , n (%) [#]	(n=2952) 290 (9,83)	(n=1529) 157 (10,2)	(n=1423) 133 (9,20)	0,40
Fonction ventilatoire en % prédit par la GLI-2012 , moyenne $\pm$ écart-type				
VEMS	96,9 $\pm$ 15,7	96,4 $\pm$ 16,0	97,4 $\pm$ 15,4	0,07
CVF	101,1 $\pm$ 14,2	101,0 $\pm$ 14,4	101,1 $\pm$ 14,1	0,87
VEMS/ CVF	95,4 $\pm$ 8,71	94,9 $\pm$ 9,07	95,9 $\pm$ 8,27	0,002 [¶]
DEM25-75	(n=2968) 102,0 $\pm$ 35,1	(n=1528) 100,4 $\pm$ 35,3	(n=1440) 103,7 $\pm$ 15,4	0,01 [¶]
DEM75	(n=2968) 124,4 $\pm$ 55,1	(n=1528) 121,9 $\pm$ 55,3	(n=1440) 127,0 $\pm$ 54,8	0,01 [¶]
Niveau de polluants (µg/m ³), moyenne $\pm$ écart-type				
NO ₂	23,1 $\pm$ 5,10	26,0 $\pm$ 5,28	19,9 $\pm$ 2,18	<0,0001 [¶]
PM ₁₀	26,8 $\pm$ 1,59	27,0 $\pm$ 1,97	26,5 $\pm$ 1,00	<0,0001 [¶]
SO ₂	(n=1452) 3,29 $\pm$ 1,65	/	3,29 $\pm$ 1,65	
Revenu de l'IRIS , médiane (q1 ; q3) (÷ 1000 euros/an)	18,7 (16,2 ; 21,2)	20,7 (16,9 ; 22,0)	17,0 (16,0 ; 19,8)	<0,0001 [¶]
Densité de population de l'IRIS , médiane (q1 ; q3) (÷ 1000 habitants/km ²)	(n=2994) 3,81 (1,40 ; 6,94)	4,10 (1,82 ; 7,69)	(n=1451) 3,48 (0,99 ; 6,43)	<0,0001 [¶]
EDI de l'IRIS , médiane (q1 ; q3)	(n=2994) 0,54 (0,51 ; 0,69)	0,51 (0,40 ; 0,72)	(n=1541) 0,56 (0,46 ; 0,66)	0,02 [¶]

q1 et q3 : 25^e et 75^e percentiles ; CUDL : communauté urbaine de Lille ; CUD : communauté urbaine de Dunkerque ; IMC : indice de masse corporelle ; GLI : *Global Lung Initiative* ; VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; DEM25-75 : débit expiratoire maximal entre 25% et 75% de la CVF ; DEM75 : débit expiratoire maximal à 75% de la CVF ; IRIS : îlots regroupés pour l'information statistique ; EDI : *European deprivation index*. [#]Asthme auto-déclaré par questionnaire ; [¶]Résultats significatifs à 5%.

Description de la pollution de l'air extérieur

Les niveaux de NO₂ et de PM₁₀ étaient plus élevés dans la CUDL que dans la CUD (P<0,0001, figure 38). Les niveaux de NO₂ étaient en dessous de la valeur limite recommandée par l'OMS contrairement aux niveaux de PM₁₀. Les rangs interquartiles étaient faibles ce qui traduit une faible hétérogénéité spatiale des niveaux de pollution dans les deux communautés urbaines.

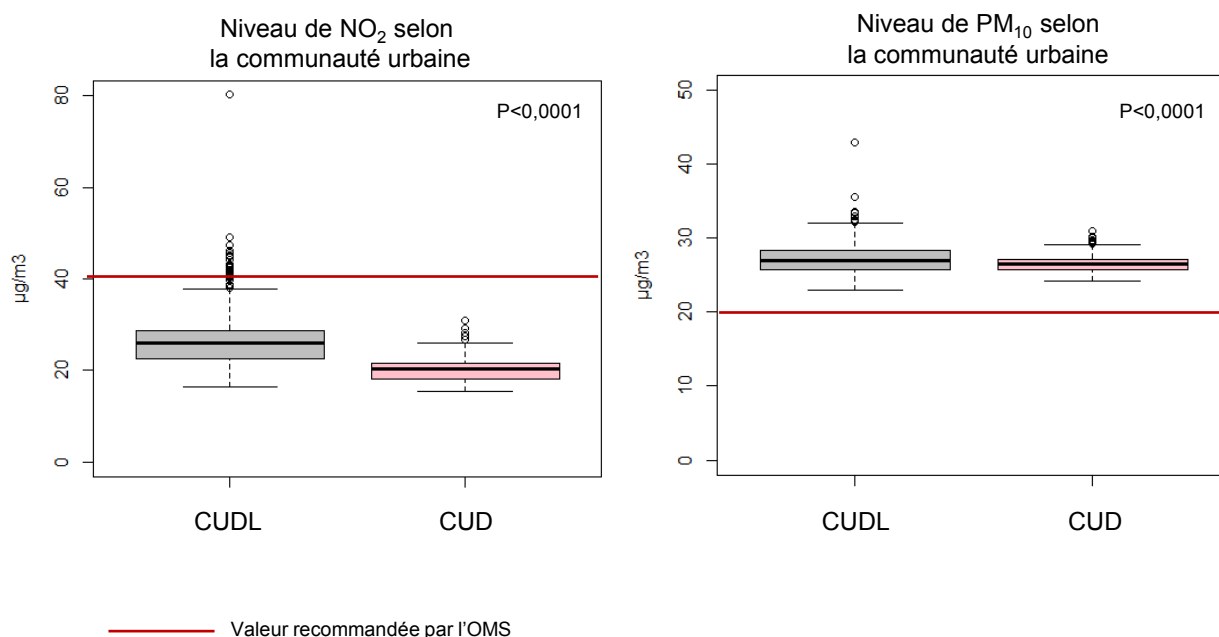


Figure 38. Boîtes à moustache décrivant les niveaux de pollution par communauté urbaine.

Les polluants étaient corrélés positivement et significativement entre eux (coefficients de corrélation $\geq 0,66$ et P<0,0001, annexe 24).

Niveau d'éducation, pollution de l'air extérieur et fonction ventilatoire

Ces résultats sont décrits dans les annexes (annexes 25 et 26). Les participants avec un haut niveau d'éducation étaient plus exposés au NO₂ tandis que ceux qui avaient un faible niveau d'éducation étaient plus exposés au SO₂ ($P < 0,0001$). Pour l'exposition aux PM₁₀, une relation en « U » était observée. Les sujets les moins éduqués et les plus éduqués étaient plus exposés au PM₁₀ ($P < 0,0001$). Plus les participants avaient un faible niveau d'éducation plus le VEMS, la CVF et le DEM25-75 étaient faibles ($P < 0,0001$). La valeur du DEM75 était plus faible chez les participants avec un niveau d'éducation « enseignement secondaire seulement » ($P < 0,0001$).

Pollution de l'air extérieur et fonction ventilatoire

▪ Tests d'interaction

Les interactions entre l'exposition aux polluants et le sexe, l'âge, le statut tabagique, le niveau d'éducation et la communauté urbaine n'étaient pas significatives ($P > 0,05$). Seules des interactions significatives avec le statut asthmatique et le statut tabagique ont été trouvées dans certaines associations avec la pollution de l'air extérieur.

○ Effet modificateur du statut asthmatique

Dans les deux groupes (asthme vie/sans asthme vie), les associations entre l'exposition au SO_2 avec le VEMS et la CVF étaient négatives mais les associations étaient plus fortes chez les participants rapportant un asthme vie. L'association entre le SO_2 et le VEMS chez les participants avec un asthme vie était significative ($P = 0,04$) (figure 39).

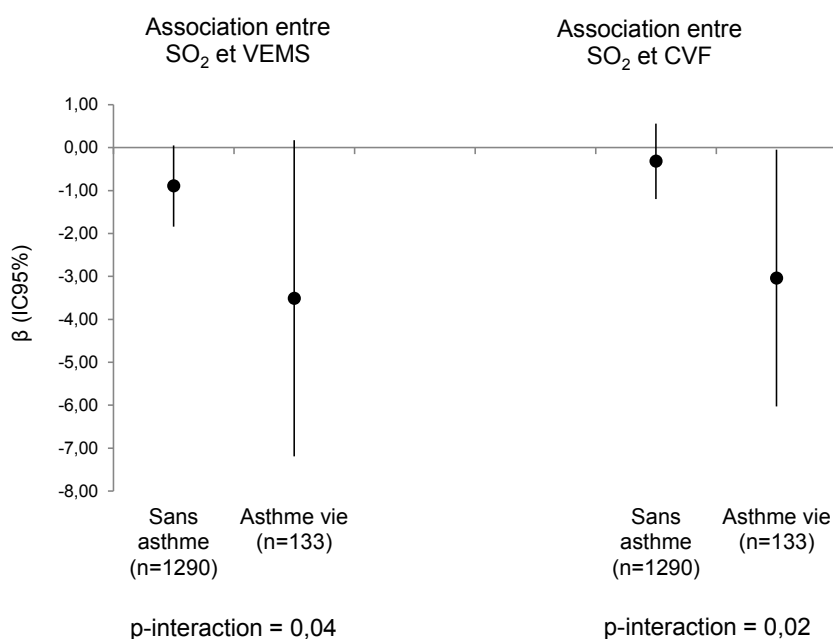


Figure 39. Effet modificateur du statut asthmatique dans les associations entre le SO_2 et le VEMS et la CVF exprimés en % prédit par la GLI-2012. Pour une augmentation de $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de SO_2 .

○ Effet modificateur du statut tabagique

Les associations entre l'exposition aux PM_{10} et au SO_2 avec le DEM25-75 et le DEM75 étaient négatives dans les trois groupes (fumeurs/ex-fumeurs/non-fumeurs, figure 40). Les associations étaient plus fortes chez les fumeurs et les ex-fumeurs. Les associations étaient significatives à l'exception des associations chez les non-fumeurs.

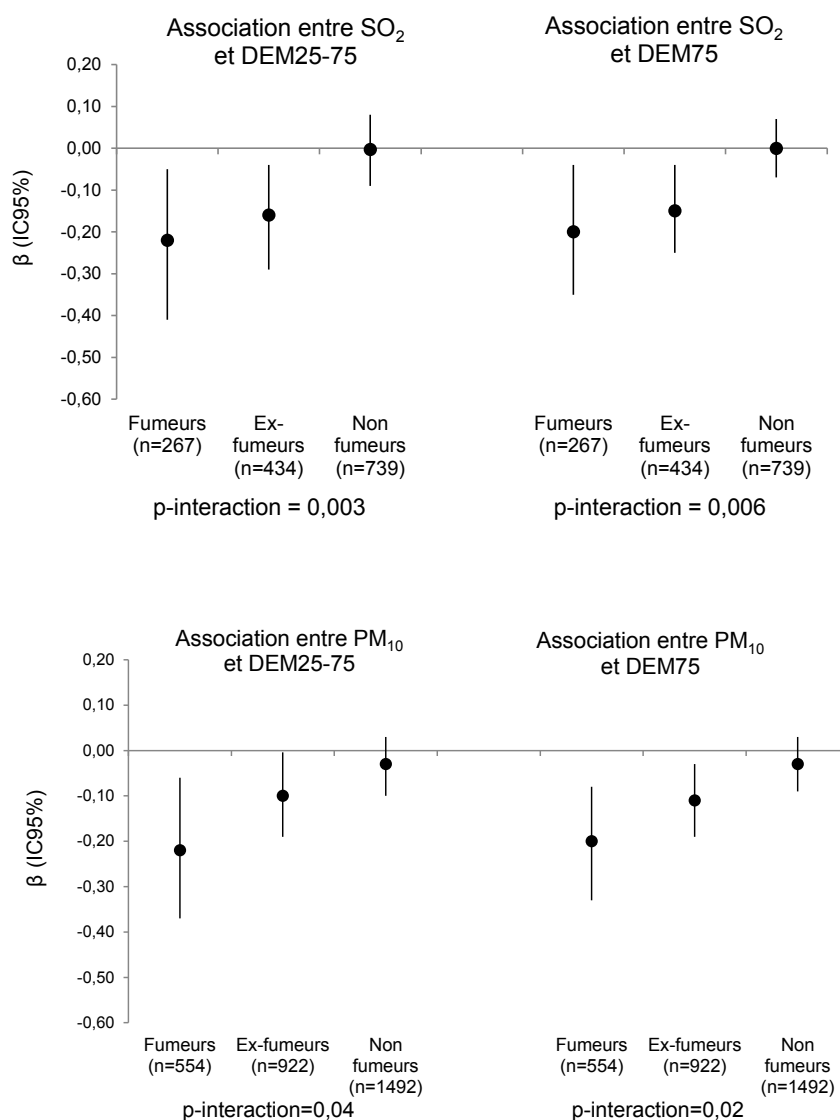


Figure 40. Effet modificateur du statut tabagique dans les associations entre la pollution de l'air extérieur et le DEM25-75 et le DEM75 exprimés en % prédit par la GLI-2012. Pour une augmentation de $2 \mu g/m^3$ de PM_{10} et de SO_2 .

Enfin, le statut tabagique modifiait l'association entre l'exposition au SO₂ et le rapport VEMS/CVF ($P_{\text{interaction}} = 0,01$). Les associations étaient négatives et plus fortes chez les fumeurs (β (IC95%) = -0,19 (-0,37;-0,02)) et les ex-fumeurs (β (IC95%) = -0,13 (-0,24;-0,02)) en comparaison aux non-fumeurs (β (IC95%) = -0,003 (-0,08;0,07)) où l'association était non significative.

▪ Analyses principales

Les résultats sont présentés tableaux 46 à 48 pages 138 à 140. Une augmentation de 5 µg/m³ de NO₂ était associée à une baisse du VEMS (-1,21 (-1,88;-0,55)), à une baisse de la CVF (-0,75 (-1,36;-0,13)), à une baisse du rapport VEMS/CVF (-0,54 (-0,91;-0,16)), à une baisse du DEM25-75 (-2,41 (-3,93;-0,89)) et à une baisse DEM75 (-3,09 (-5,45;-0,73)). Une augmentation de 2 µg/m³ de PM₁₀ était associée à une baisse du VEMS (-1,24 (-1,98;-0,50)), à une baisse de la CVF (-0,74 (-1,42;-0,06)), à une baisse du rapport VEMS/CVF (-0,55 (-0,96;-0,13)), à une baisse du DEM25-75 (-2,28 (-3,98;-0,59)) et à une baisse DEM75 (-3,34 (-5,94;-0,71)). Une augmentation de 2 µg/m³ de SO₂ était associée à une baisse du VEMS (-1,23 (-2,15;-0,30)), à une baisse du rapport VEMS/CVF (-0,63 (-1,14;-0,13)), à une baisse du DEM25-75 (-2,82 (-4,97;-0,67)) et à une baisse DEM75 (-3,85 (-7,17;-0,54)) et n'était pas associée de façon significative à une baisse de la CVF (-0,68 (-1,53;0,18)). Il est intéressant de noter que la force des associations en lien avec le DEM25-75 et le DEM75 était supérieure à celle des autres associations.

Tableau 46. Associations entre l'exposition au NO₂ et la fonction ventilatoire.

		VEMS (% prédit)	CVF (% prédit)	VEMS/CVF (% prédit)	DEM25-75 (% prédit)	DEM75 (% prédit)
Modèle 1	N	2995	2995	2995	2968	2968
	β brut	-1,12	-0,41	-0,76	-2,83	-3,90
	(IC 95%)	(-1,67, -0,57)	(-0,91, 0,09)	(-1,07, -0,46)	(-4,06, -1,60)	(-5,83, -1,97)
	Valeur de P	<0,0001	0,11	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Modèle 2	N	2995	2995	2995	2968	2968
	β ajusté	-1,36	-0,83	-0,61	-2,70	-3,44
	(IC 95%)	(-2,04, -0,58)	(-1,44, -0,22)	(-0,99, -0,23)	(-4,24, -1,15)	(-5,81, -1,06)
	Valeur de P	<0,0001	0,008	0,002	0,0006	0,005
Modèle 3	N	2952	2952	2952	2948	2948
	β ajusté	-1,21	-0,75	-0,54	-2,41	-3,09
	(IC 95%)	(-1,88, -0,55)	(-1,36, -0,13)	(-0,91, -0,16)	(-3,93, -0,89)	(-5,45, -0,73)
	Valeur de P	0,0004	0,02	0,005	0,002	0,01
Modèle 4	N	2840	2840	2840	2813	2813
	β ajusté	-1,25	-0,76	-0,56	-2,43	-3,18
	(IC 95%)	(-1,93, -0,57)	(-1,38, -0,14)	(-0,94, -0,19)	(-3,99, -0,88)	(-5,58, -0,77)
	Valeur de P	0,0003	0,02	0,003	0,002	0,01

VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; DEM25-75 : débit expiratoire maximal entre 25% et 75% de la CVF ; DEM75 : débit expiratoire maximal à 75% de la CVF ; Pour une augmentation de 5 µg/m³ du niveau de NO₂. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe, statut tabagique, taille, enquêteur, communauté urbaine, indice de masse corporelle, niveau d'éducation et exposition professionnelle aux gaz, fumées, poussières et vapeurs. Modèle 3 : ajustement supplémentaire sur le statut asthmatique ; Modèle 4 : ajustement supplémentaire sur l'activité physique ; Tous les résultats sont significatifs à 5%.

Tableau 47. Associations entre l'exposition au PM₁₀ et la fonction ventilatoire.

		VEMS (% prédit)	CVF (% prédit)	VEMS/CVF (% prédit)	DEM25-75 (% prédit)	DEM75 (% prédit)
Modèle 1	N	2995	2995	2995	2968	2968
	β brut	-1,08	-0,32	-0,79	-3,04	-4,52
	(IC 95%)	(-1,79, -0,38)	(-0,96, 0,32)	(-1,18, -0,40)	(-4,62, -1,46)	(-6,99, -2,05)
	Valeur de P	0,003	0,32	<0,0001	0,0002	0,0003
Modèle 2	N	2995	2995	2995	2968	2968
	β ajusté	-1,30	-0,79	-0,56	-2,36	-3,39
	(IC 95%)	(-2,06, -0,54)	(-1,47, -0,11)	(-0,98, -0,14)	(-4,08, -0,64)	(-6,03, -0,75)
	Valeur de P	0,0008	0,02	0,009	0,007	0,01
Modèle 3	N	2952	2952	2952	2948	2948
	β ajusté	-1,24	-0,74	-0,55	-2,28	-3,34
	(IC 95%)	(-1,98, -0,50)	(-1,42, -0,06)	(-0,96, -0,13)	(-3,98, -0,59)	(-5,94, -0,71)
	Valeur de P	0,001	0,03	0,01	0,008	0,01
Modèle 4	N	2840	2840	2840	2813	2813
	β ajusté	-1,26	-0,73	-0,60	-2,33	-3,52
	(IC 95%)	(-2,02, -0,51)	(-1,43, -0,04)	(-1,02, -0,17)	(-4,07, -0,60)	(-6,20, -0,84)
	Valeur de P	0,001	0,04	0,006	0,008	0,01

VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; DEM25-75 : débit expiratoire maximal entre 25% et 75% de la CVF ; DEM75 : débit expiratoire maximal à 75% de la CVF ; Pour une augmentation de 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ du niveau de PM₁₀. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe, statut tabagique, taille, enquêteur, communauté urbaine, et indice de masse corporelle, niveau d'éducation et exposition professionnelle aux gaz, fumées, poussières et vapeurs. Modèle 3 : ajustement supplémentaire sur le statut asthmatique ; Modèle 4 : ajustement supplémentaire sur l'activité physique ; Tous les résultats sont significatifs à 5%.

Tableau 48. Associations entre l'exposition au SO₂ et la fonction ventilatoire.

		VEMS (% prédit)	CVF (% prédit)	VEMS/CVF (% prédit)	DEM25-75 (% prédit)	DEM75 (% prédit)
Modèle 1	N	1452	1452	1452	1440	1440
	β brut	-1,73	-1,20	-0,63	-3,28	-4,44
	(IC 95%)	(-2,69, -0,77)	(-2,08, -0,32)	(-1,15, -0,12)	(-5,46, -1,10)	(-7,85, -1,02)
	Valeur de P	0,0004	0,007		0,003	0,01
Modèle 2	N	1452	1452	1452	1440	1440
	β ajusté	-1,31	-0,76	-0,64	-2,93	-4,07
	(IC 95%)	(-2,25, -0,37)	(-1,62, 0,09)	(-1,16, -0,13)	(-5,12, -0,75)	(-7,41, -0,73)
	Valeur de P	0,006	0,07	0,01	0,008	0,02
Modèle 3	N	1423	1423	1423	1411	1411
	β ajusté	-1,23	-0,68	-0,63	-2,82	-3,85
	(IC 95%)	(-2,15, -0,30)	(-1,53, 0,18)	(-1,14, -0,13)	(-4,97, -0,67)	(-7,17, -0,54)
	Valeur de P	0,009	0,12	0,01	0,01	0,03
Modèle 4	N	1348	1348	1348	1336	1336
	β ajusté	-1,46	-0,78	-0,79	-3,31	-4,58
	(IC 95%)	(-2,43, -0,49)	(-1,69, 0,13)	(-1,31, -0,26)	(-5,60, -1,01)	(-8,13, -1,03)
	Valeur de P	0,008	0,09	0,003	0,005	0,01

VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; DEM25-75 : débit expiratoire maximal entre 25% et 75% de la CVF ; DEM75 : débit expiratoire maximal à 75% de la CVF ; Pour une augmentation de 2 µg/m³ du niveau de SO₂. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe, statut tabagique, taille, enquêteur, communauté urbaine, et indice de masse corporelle, niveau d'éducation et exposition professionnelle aux gaz, fumées, poussières et vapeurs. Modèle 3 : ajustement supplémentaire sur le statut asthmatique ; Modèle 4 : ajustement supplémentaire sur l'activité physique ; Tous les résultats sont significatifs à 5% à l'exception de l'association entre le SO₂ et la CVF dans les modèles 2 à 4.

- **Analyses de sensibilité**

- **Ajustement supplémentaire sur l'activité physique**

Après un ajustement supplémentaire sur l'activité physique, les résultats étaient consistants et les associations étaient toujours négatives et significatives. L'association négative entre le SO₂ et la CVF était toujours non significative (modèle 4, tableaux 46 à 48, pages 138 à 140).

- **Ajustement supplémentaire sur le revenu médian**

Les expositions au NO₂ et aux PM₁₀ étaient associées à une baisse significative de l'ensemble des paramètres de la fonction ventilatoire à l'exception de la CVF. L'exposition au SO₂ était uniquement associée à une baisse significative du VEMS et du rapport VEMS/CVF (modèle 1, tableaux 49 à 51 pages 142 à 144).

- **Ajustement supplémentaire sur la densité de population**

L'exposition aux polluants de l'air extérieur était associée à une baisse significative de l'ensemble des paramètres de la fonction ventilatoire, sauf pour la CVF (modèle 2, tableaux 49 à 51 pages 142 à 144).

- **Ajustement supplémentaire sur l'indice EDI**

L'exposition au NO₂ et au SO₂ était associée à une baisse significative du VEMS, du rapport VEMS/CVF et du DEM25-75. L'exposition aux PM₁₀ était uniquement associée à une baisse significative du rapport VEMS/CVF (modèle 3, tableaux 49 à 51 pages 142 à 144).

Tableau 49. Associations entre l'exposition au NO₂ et la fonction ventilatoire après ajustement sur les variables liées à l'IRIS.

		VEMS (% prédit)	CVF (% prédit)	VEMS/CVF (% prédit)	DEM25-75 (% prédit)	DEM75 (% prédit)
Modèle 1	β ajusté	2840	2840	2840	2813	2813
	(IC 95%)	-1,06	-0,62	-0,51	-2,19	-2,78
	Valeur de P	(-1,74, -0,38) 0,002 #	(-1,24, 0,02) 0,054	(-0,89, -0,13) 0,009 #	(-3,76, -0,62) 0,006 #	(-5,20, -0,35) 0,03 #
Modèle 2	β ajusté	2839	2839	2839	2812	2812
	(IC 95%)	-0,96	-0,46	-0,55	-2,41	-2,91
	Valeur de P	(-1,71, -0,21) 0,001 #	(-1,15, 0,25) 0,20	(-0,97, -0,13) 0,01 #	(-4,13, -0,69) 0,006 #	(-5,58, -0,24) 0,03 #
Modèle 3	β ajusté	2839	2839	2839	2812	2812
	(IC 95%)	-0,79	-0,38	-0,46	-1,72	-1,94
	Valeur de P	(-1,51, -0,07) 0,03 #	(-1,04, 0,29) 0,26	(-0,86, -0,06) 0,03 #	(-3,38, -0,07) 0,04 #	(-4,50, 0,62) 0,14

VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; DEM25-75 : débit expiratoire maximal entre 25% et 75% de la CVF ; DEM75 : débit expiratoire maximal à 75% de la CVF ; Pour une augmentation de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ du niveau de NO₂. Tous les modèles ajustés sur âge, sexe, statut tabagique, taille, enquêteur, communauté urbaine, indice de masse corporelle, niveau d'éducation, exposition professionnelle aux gaz, fumées, poussières et vapeurs et statut asthmatique. Modèle 1 : ajustement supplémentaire sur le revenu médian de l'IRIS ; Modèle 2 : ajustement supplémentaire sur la densité de population de l'IRIS ; Modèle 3 : ajustement supplémentaire sur l'EDI de l'IRIS ;

#Résultats significatifs à 5%.

Tableau 50. Associations entre l'exposition au PM₁₀ et la fonction ventilatoire après ajustement sur les variables liées à l'IRIS.

		VEMS (% prédit)	CVF (% prédit)	VEMS/CVF (% prédit)	DEM25-75 (% prédit)	DEM75 (% prédit)
Modèle 1	β ajusté	2840	2840	2840	2813	2813
	(IC 95%)	-0,90	-0,45	-0,50	-1,87	-2,78
	Valeur de P	(-1,67, -0,13)	(-1,16, 0,26)	(-0,93, -0,06)	(-3,65, -0,10)	(-5,26, -0,03)
Modèle 2	β ajusté	2839	2839	2839	2812	2812
	(IC 95%)	-0,90	-0,36	-0,58	-2,23	-3,23
	Valeur de P	(-1,74, -0,06)	(-1,13, 0,42)	(-1,05, -0,11)	(-4,17, -0,30)	(-6,23, -0,24)
Modèle 3	β ajusté	2839	2839	2839	2812	2812
	(IC 95%)	-0,71	-0,26	-0,47	-1,47	-2,06
	Valeur de P	(-1,52, 0,10)	(-1,00, 0,48)	(-0,92, -0,02)	(-3,30, 0,41)	(-4,93, 0,81)
		0,09	0,50	0,04[#]	0,13	0,16

VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; DEM25-75 : débit expiratoire maximal entre 25% et 75% de la CVF ; DEM75 : débit expiratoire maximal à 75% de la CVF ; Pour une augmentation de 2 µg/m³ du niveau de PM₁₀. Tous les modèles ajustés sur âge, sexe, statut tabagique, taille, enquêteur, communauté urbaine, indice de masse corporelle, niveau d'éducation, exposition professionnelle aux gaz, fumées, poussières et vapeurs et statut asthmatique. Modèle 1 : ajustement supplémentaire sur le revenu médian de l'IRIS ; Modèle 2 : ajustement supplémentaire sur la densité de population de l'IRIS ; Modèle 3 : ajustement supplémentaire sur l'EDI de l'IRIS.

[#]Résultats significatifs à 5%.

Tableau 51. Associations entre l'exposition au SO₂ et la fonction ventilatoire après ajustement sur les variables liées à l'IRIS.

		VEMS (% prédit)	CVF (% prédit)	VEMS/CVF (% prédit)	DEM25-75 (% prédit)	DEM75 (% prédit)
Modèle 1	β ajusté	1348	1348	1348	1336	1336
	(IC 95%)	-1,24	-0,69	-0,65	-2,49	-3,05
	Valeur de P	(-2,32, -0,17) 0,02[#]	(-1,70, 0,32) 0,18	(-1,23, -0,08) 0,03[#]	(-5,02, 0,04) 0,053	(-6,98, 0,87) 0,13
Modèle 2	β ajusté	1347	1347	1347	1335	1335
	(IC 95%)	-1,49	-0,71	-0,87	-3,59	-4,89
	Valeur de P	(-2,49, -0,49) 0,003[#]	(-1,65, 0,22) 0,13	(-1,41, -0,33) 0,001[#]	(-5,94, -1,24) 0,003[#]	(-8,54, -1,24) 0,009[#]
Modèle 3	β ajusté	1347	1347	1347	1335	1335
	(IC 95%)	-1,36	-0,75	-0,70	-2,71	-3,53
	Valeur de P	(-2,39, -0,34) 0,009[#]	(-1,71, 0,21) 0,13	(-1,26, -0,15) 0,01[#]	(-5,12, -0,30) 0,03[#]	(-7,27, 0,21) 0,06

VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; DEM25-75 : débit expiratoire maximal entre 25% et 75% de la CVF ; DEM75 : débit expiratoire maximal à 75% de la CVF ; Pour une augmentation de 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ du niveau de SO₂. Tous les modèles ajustés sur âge, sexe, statut tabagique, taille, enquêteur, communauté urbaine, indice de masse corporelle, niveau d'éducation, exposition professionnelle aux gaz, fumées, poussières et vapeurs et statut asthmatique. Modèle 1 : ajustement supplémentaire sur le revenu médian de l'IRIS ; Modèle 2 : ajustement supplémentaire sur la densité de population de l'IRIS ; Modèle 3 : ajustement supplémentaire sur l'EDI de l'IRIS. [#]Résultats significatifs à 5%.

II.2. Dans l'étude EGEA

Sélection de la population

Les analyses ont été menées parmi les adultes à EGEA2 avec des données sur la pollution de l'air extérieur et la fonction ventilatoire (figure 41). Les participants avec une taille inférieure à 140 cm (n=173), ceux avec des données manquantes sur le statut tabagique (N=8), sur l'exposition professionnelle aux gaz, fumées, poussières et vapeurs (n=55), sur le niveau d'éducation (n=1) n'ont pas été inclus ainsi que ceux ayant déménagé entre la spirométrie et l'estimation de la pollution par ESCAPE (N=16) et ceux ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle (n=66). Parmi les 789 adultes inclus, 457 étaient non asthmatiques vie et 332 avaient un asthme vie.

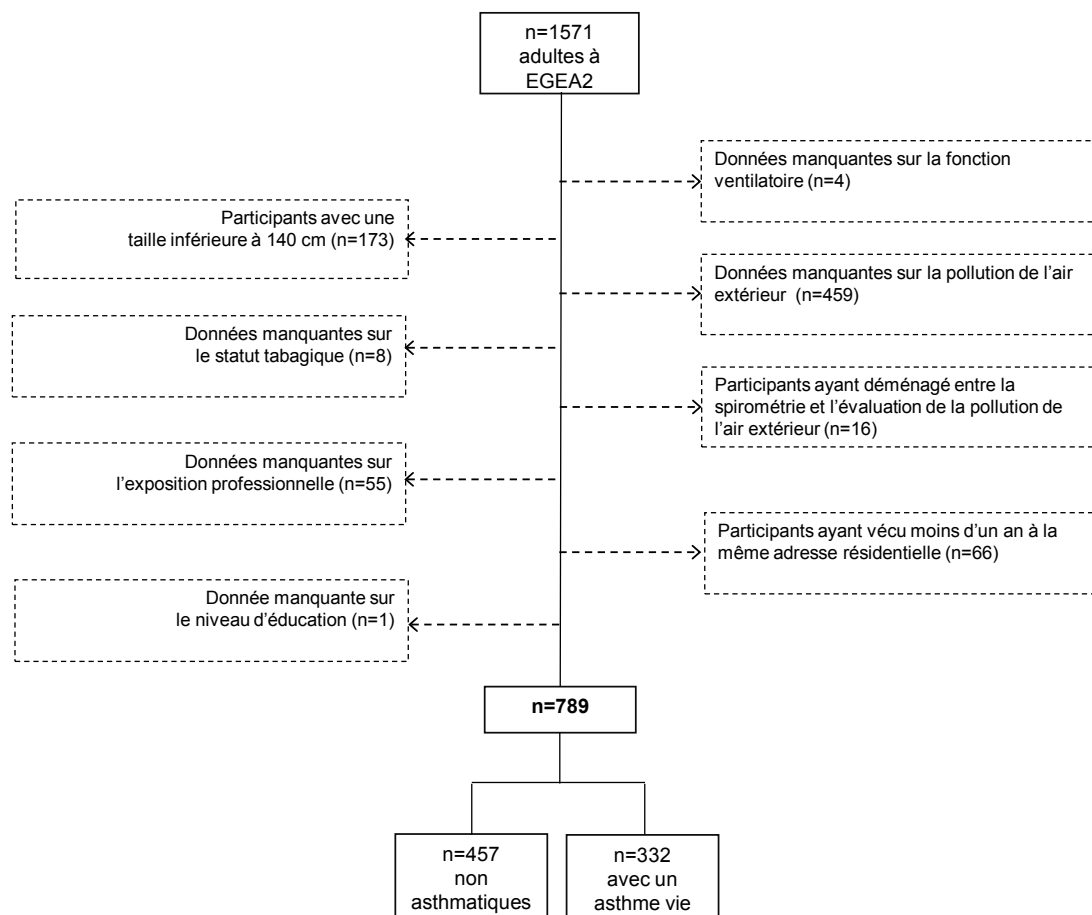


Figure 41. Digramme de flux.

Les participants inclus dans les analyses étaient plus âgés ($P < 0,0001$), avaient un niveau d'éducation et une CVF supérieurs ($P = 0,03$, $P = 0,01$, respectivement), étaient moins exposés à l' O_3 et à l' O_3 -estival ($P < 0,0001$) et plus exposés au SO_2 ($p < 0,0001$) que les participants non inclus (annexe 27).

Description des participants

La description de la population d'étude est présentée dans les tableaux 52 et 53 pages 147 et 148. Parmi les 789 adultes, les participants étaient en moyenne âgés de 45 ans et le ratio homme/femme était équilibré avec 48% d'hommes. La majorité des participants était non-fumeurs (50%), 38% étaient en surpoids ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$) et 50% avaient un niveau d'étude universitaire. Ils vivaient en moyenne 13 ans à la même adresse résidentielle et 42% avaient un asthme vie.

▪ En fonction du statut asthmatique

En comparaison des participants non asthmatiques, les participants avec un asthme vie étaient plus souvent des hommes ($P = 0,002$) et plus jeunes ($P = 0,0009$). Ils avaient un niveau d'éducation plus élevé ($P = 0,004$) et vivaient moins longtemps à la même adresse résidentielle ($P = 0,007$). L'ensemble des paramètres de la fonction ventilatoire étaient plus bas ($P \leq 0,005$). Les participants avec un asthme vie étaient exposés à des niveaux plus élevés de NO_x ($P = 0,02$) et d'intensité du trafic routier ($P = 0,01$).

▪ En fonction de la ville

En comparaison des participants des autres villes, les participants de Paris étaient plus jeunes ($P < 0,0001$) et avaient plus d'asthme vie ($P = 0,04$). Les participants de Lyon avaient davantage un $IMC \geq 30 \text{ (kg/m}^2\text{)}$ ($P = 0,01$) et avaient un niveau d'éducation plus faible ($P < 0,0001$). Le VEMS et la CVF étaient plus faibles chez les participants de Marseille ($P \leq 0,001$) et le rapport VEMS/CVF était plus faible chez les participants de Grenoble ($P < 0,0001$).

Tableau 52. Description des participants en fonction du statut asthmatique à EGEA2.

Caractéristiques	n=789	Participants sans asthme vie N=457	Participants avec un asthme vie N=332	Valeur de p
Age (années), moyenne $\pm$ écart-type	45,0 $\pm$ 16,3	45,9 $\pm$ 16,3	38,3 $\pm$ 16,9	0,0009 [#]
Sexe , homme, n (%)	378 (47,9)	196 (42,9)	182 (54,8)	0,002 [#]
Statut tabagique , n (%)				
Non-fumeur	393 (49,8)	236 (51,6)	157 (47,3)	0,06
Ex-fumeur	226 (28,6)	136 (29,8)	90 (27,1)	
Fumeur actuel	170 (21,6)	85 (18,6)	85 (25,6)	
IMC (kg/m ²), n (%)				
<20	78 (9,9)	42 (9,2)	36 (10,8)	0,89
[20-25[	409 (51,8)	238 (52,0)	141 (51,5)	
[25-30[	223 (28,3)	131 (28,7)	92 (27,7)	
≥ 30	79 (10,0)	46 (10,1)	33 (10,0)	
Niveau d'éducation , n (%)				
Pas de diplôme/CE/CAP	202 (25,6)	135 (29,5)	67 (20,2)	0,004
BEPC/Baccalauréat	194 (24,6)	98 (21,4)	96 (28,9)	
Université	393 (49,8)	224 (49,0)	169 (50,9)	
Nombre d'années à la même adresse résidentielle , moyenne $\pm$ écart-type (min;max)	13,5 $\pm$ 10,7 (1;56)	14,4 $\pm$ 11,1 (1;56)	n=239 12,3 $\pm$ 10,1 (1;46)	0,007 [#]
Asthme vie , n (%)	332 (42,1)	/	/	/
Fonction ventilatoire en % prédit par la GLI 2012 , moyenne $\pm$ écart-type				
VEMS	97,2 $\pm$ 17,8	101,1 $\pm$ 16,3	91,9 $\pm$ 18,4	<0,0001 [#]
CVF	101,4 $\pm$ 15,5	102,8 $\pm$ 15,5	99,6 $\pm$ 15,4	0,005 [#]
VEMS/CVF	95,3 $\pm$ 10,5	98,1 $\pm$ 8,22	91,5 $\pm$ 12,0	<0,0001 [#]
DEM25-75	99,7 $\pm$ 35,4	109,2 $\pm$ 33,9	86,6 $\pm$ 33,1	<0,0001 [#]
Pollution de l'air extérieur , moyenne $\pm$ écart-type				
NO ₂	28,7 $\pm$ 12,1	28,2 $\pm$ 11,1	29,5 $\pm$ 13,4	0,13
NO _x	49,7 $\pm$ 27,4	47,8 $\pm$ 24,3	52,4 $\pm$ 30,9	0,02 [#]
PM ₁₀	(n=530) 25,3 $\pm$ 3,60	(n=293) 25,4 $\pm$ 3,28	(n=237) 25,4 $\pm$ 3,99	0,97
PM _{2.5}	(n=530) 15,4 $\pm$ 1,95	(n=293) 15,4 $\pm$ 1,89	(n=237) 15,5 $\pm$ 2,03	0,90
Charge du trafic routier	157677 $\pm$ 3580286	1392435 $\pm$ 2897192	1830508 $\pm$ 4340665	0,09
Intensité du trafic routier	6960 $\pm$ 111401	6084 $\pm$ 8651	8166 $\pm$ 14276	0,01 [#]
O ₃	43,1 $\pm$ 4,60	43,9 $\pm$ 4,44	43,2 $\pm$ 4,82	0,68
O ₃ -estival	65,3 $\pm$ 6,32	65,6 $\pm$ 6,21	64,8 $\pm$ 6,44	0,07
SO ₂	5,24 $\pm$ 2,71	5,34 $\pm$ 2,68	5,10 $\pm$ 2,76	0,20

IMC : indice de masse corporelle ; CE : certificat d'étude ; CAP : certificat d'aptitude professionnelle ; BEPC : brevet d'études du premier cycle ; GLI : *Global Lung Initiative* ; VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; DEM25-75 : débit expiratoire maximal entre 25% et 75% de la CVF ; Niveaux de polluants exprimés en $\mu\text{g}/\text{m}^3$, charge du trafic routier exprimée en véhicules x mètres par jour et intensité du trafic routier exprimée en véhicules par jour. [#]Résultats significatifs à 5%.

Tableau 53. Description des participants par ville à EGEA2.

Caractéristiques	Lyon n=169	Marseille n=90	Paris n=258	Grenoble n=272	Valeur de P
Age (années), moyenne $\pm$ écart-type	48,3 $\pm$ 15,0	47,6 $\pm$ 16,2	37,5 $\pm$ 16,0	42,6 $\pm$ 17,8	<0,0001 [#]
Sexe , homme, n (%)	78 (46,2)	36 (40,0)	127 (49,2)	137 (50,4)	0,35
Statut tabagique , n (%)					
Non-fumeur	87 (51,5)	36 (40,0)	131 (50,8)	139 (51,1)	0,12
Ex-fumeur	51 (30,2)	37 (41,1)	66 (25,6)	72 (26,5)	
Fumeur actuel	31 (18,3)	17 (18,9)	61 (23,6)	61 (22,4)	
IMC (kg/m ²), n (%)					
<20	7 (4,1)	5 (5,5)	37 (14,3)	29 (10,7)	0,01 [#]
[20-25[	81 (48,0)	52 (57,8)	134 (52,0)	142 (52,2)	
[25-30[	59 (34,9)	25 (27,8)	61 (23,6)	78 (28,7)	
≥ 30	22 (13,0)	8 (8,9)	26 (10,1)	23 (8,4)	
Niveau d'éducation , n (%)					
Pas de diplôme/CE/CAP	72 (42,6)	17 (18,9)	40 (15,5)	73 (26,9)	<0,0001 [#]
BEPC/Baccalauréat	42 (24,9)	28 (31,1)	60 (23,3)	64 (23,5)	
Université	55 (32,5)	45 (50,0)	158 (61,2)	135 (49,6)	
Asthme vie , n (%)	60 (35,5)	35 (38,9)	126 (48,8)	111 (40,8)	0,04 [#]
Fonction ventilatoire en % prédit par la GLI 2012 , moyenne $\pm$ écart-type					
VEMS	96,4 $\pm$ 19,7	92,9 $\pm$ 17,4	96,1 $\pm$ 14,9	100,3 $\pm$ 18,7	0,001 [#]
CVF	99,0 $\pm$ 16,9	96,5 $\pm$ 13,8	98,8 $\pm$ 13,8	107,4 $\pm$ 15,2	<0,0001 [#]
VEMS/CVF	96,6 $\pm$ 10,9	95,4 $\pm$ 9,97	96,9 $\pm$ 9,97	93,0 $\pm$ 10,6	<0,0001 [#]
DEM25-75	103,2 $\pm$ 37,9	96,8 $\pm$ 31,9	102,6 $\pm$ 33,9	95,6 $\pm$ 36,0	0,054

IMC : indice de masse corporelle ; CE : certificat d'étude ; CAP : certificat d'aptitude professionnelle ; BEPC : brevet d'études du premier cycle ; VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; DEM25-75 : débit expiratoire maximal entre 25 % et 75 % de la CVF ; [#]Résultats significatifs à 5%.

Description de la pollution de l'air extérieur

Les niveaux de pollution de l'air extérieur étaient significativement différents entre les villes ($P \leq 0,005$, figure 42 page 150). Les niveaux de NO_2 , NO_x , PM et trafic routier étaient plus élevés à Paris que dans les autres villes. Les niveaux d' O_3 et d' O_3 -estival étaient plus élevés à Marseille et à Grenoble, et le niveau de SO_2 était plus élevé à Lyon et à Paris. La variabilité spatiale des niveaux de pollution était importante à Lyon et à Paris. Les niveaux de NO_2 étaient en-dessous de la valeur guide recommandée par l'OMS tandis que les niveaux de PM étaient au-dessus.

Niveau de NO₂ selon
la communauté urbaine

Niveau de PM₁₀ selon
la communauté urbaine

P<0,0001

P<0,0001

CUDL

CUD

CUDL

CUD

— Valeur recommandée par l'OMS

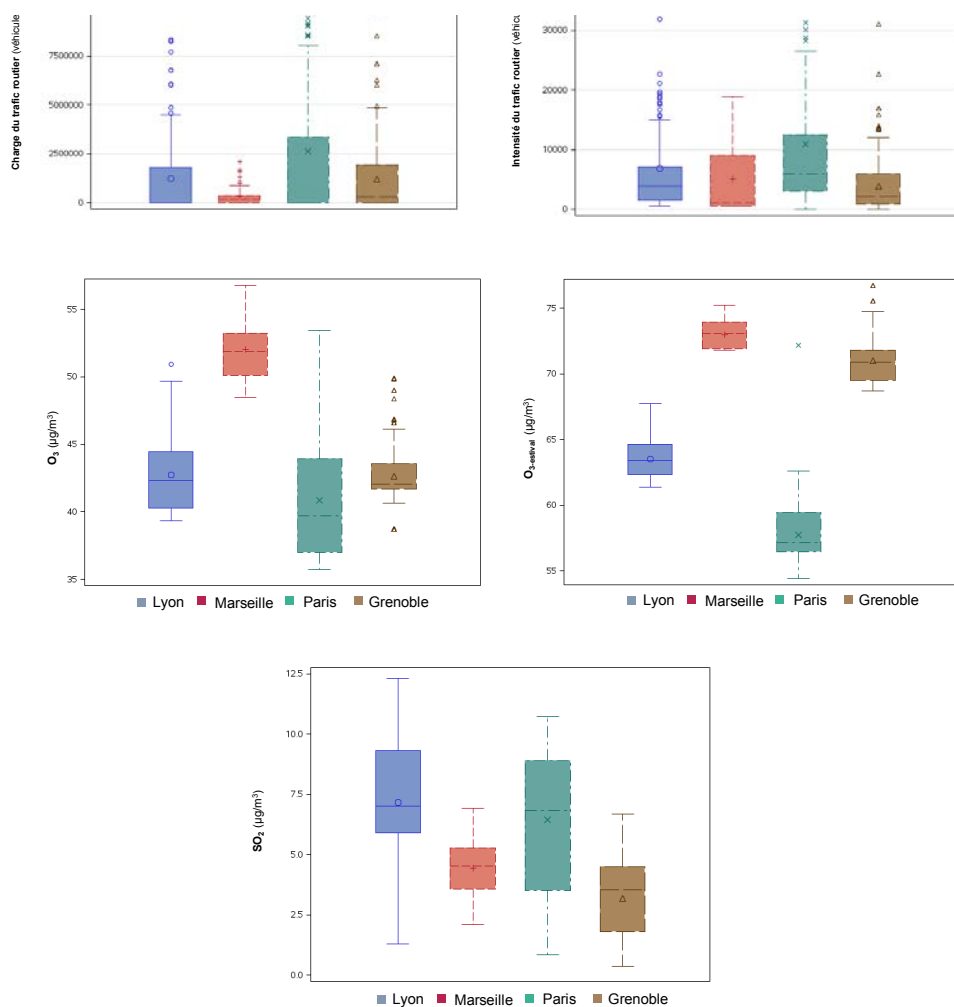


Figure 42. Boîtes à moustache décrivant les niveaux de pollution selon la ville.

Les niveaux de NO₂, NO_x, PM et trafic routier étaient corrélés positivement entre eux ($0,44 \leq \text{coefficient de corrélation} \leq 0,95$, $P < 0,0001$, annexe 28). La corrélation entre le niveau de SO₂ et les niveaux de NO₂, NO_x, PM et trafic routier était moins forte ($0,14 \leq \text{coefficient de corrélation} \leq 0,37$, $P < 0,0001$, annexe 28). L'O₃ et l'O₃-estival étaient corrélés négativement aux autres polluants et au trafic routier ($-0,14 \leq \text{coefficient de corrélation} \leq 0,47$, $P < 0,0001$, annexe 28).

Niveau d'éducation, pollution de l'air extérieur et fonction ventilatoire

Les participants avec un plus faible niveau d'éducation étaient plus exposés à l'O₃-estival ($P=0,03$, annexe 29). Les participants avec un plus haut niveau d'éducation étaient plus exposés au NO₂ et au NO_x ($P=0,0008$, $P=0,004$, respectivement, annexe 29). Plus le niveau d'éducation des participants était faible plus le VEMS et la CVF diminuaient ($P=0,02$, $P=0,01$, respectivement, annexe 30).

Pollution de l'air extérieur et fonction ventilatoire

- **Test d'interaction**

- **Effet modificateur du statut asthmatique**

Le statut asthmatique modifiait significativement l'effet du NO₂ et des NO_x sur le VEMS ($P\text{-interaction}=0,04$ et $P\text{-interaction}=0,02$, respectivement, tableau 54 page 152). Les associations entre le NO₂ et les NO_x avec le VEMS étaient non significatives dans les deux groupes (non asthmatiques/asthmatiques vie) et négatives chez les participants ne présentant pas d'asthme.

Tableau 54. Effet modificateur du statut asthmatique dans l'association entre le NO₂, les NOx et le VEMS à EGEA2.

	Participants avec un asthme vie (n=332)	Participants sans asthme vie (n=457)
NO ₂		
β ajusté (IC 95%)	0,87 (-1,72, 3,46)	-1,48 (-3,73, 0,77)
Valeur de P	0,51	0,20
NOx		
β ajusté (IC 95%)	0,57 (-1,43, 2,57)	-1,65 (-3,49, 0,19)
Valeur de P	0,58	0,08
Modèles de régression linéaire avec effets aléatoires sur la dépendance familiale et la ville, ajustés sur : âge, sexe, statut tabagique, taille, indice de masse corporelle, niveau d'éducation et exposition professionnelle aux gaz, vapeurs, fumées, poussières ;		

Le statut asthmatique modifiait significativement l'effet de la charge du trafic routier sur la CVF (tableau 55, P-interaction=0,04). L'association entre la charge du trafic routier et la CVF était négative et significative uniquement chez les participants avec un asthme vie.

Tableau 55. Effet modificateur du statut asthmatique dans l'association entre la charge du trafic routier et la CVF à EGEA2.

	Participants avec un asthme vie (n=332)	Participants sans asthme vie (n=457)
β ajusté (IC 95%)	-0,90 (-1,70, -0,10)	0,27 (-0,69, 1,23)
Valeur de P	0,03[¶]	0,57
Modèles de régression linéaire avec effets aléatoires sur la dépendance familiale et la ville, ajustés sur : âge, sexe, statut tabagique, taille, indice de masse corporelle, niveau d'éducation et exposition professionnelle aux gaz, vapeurs, fumées, poussières ; [¶] Résultat significatif à 5%.		

○ **Effet modificateur du statut allergique**

Le statut allergique modifiait l'effet des PM_{2.5} sur la CVF à la limite de la significativité (tableau 56, P-interaction=0,06). L'association entre les PM_{2.5} et la CVF était négative et à la limite de la significativité chez les participants présentant une sensibilité allergique.

Tableau 56. Effet modificateur du statut allergique dans l'association entre les PM_{2.5} et la CVF à EGEA2.

	Participant avec une sensibilité allergique (n=291)	Participant sans sensibilité allergique (n=231)
β ajusté	-1,66	0,63
(IC 95%)	(-3,31, -0,002)	(-1,89, 3,14)
Valeur de P	0,05[¶]	0,62

CVF : capacité vitale forcée ; Modèles de régression linéaire avec effets aléatoires sur la dépendance familiale et la ville, ajustés sur : âge, sexe, statut tabagique, taille, indice de masse corporelle, niveau d'éducation, exposition professionnelle aux gaz, vapeurs, fumées, poussières et statut asthmatique ;
[¶]Résultat à la limite de la significativité.

○ **Effet modificateur de la ville**

La ville modifiait significativement l'effet de la charge du trafic routier sur le rapport VEMS/CVF (tableaux 57, P-interaction=0,009). Les associations entre la charge du trafic routier et le rapport VEMS/CVF étaient négatives dans toutes les villes à l'exception de Lyon, et les associations étaient significatives à Marseille et à Paris.

Tableau 57. Effet modificateur de la ville dans l'association entre la charge du trafic routier et le rapport VEMS/CVF à EGEA2.

	Lyon N=169	Marseille N=90	Paris N=258	Grenoble N=272
β ajusté	0,23	-10,7	-0,72	-0,11
(IC 95%)	(-1,44, 1,90)	(-18,5, -2,92)	(-1,19, -0,25)	(-1,52, 1,30)
Valeur de P	0,78	0,0009[¶]	0,003[¶]	0,88

VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; Modèles de régression linéaire avec effets aléatoires sur la dépendance familiale ajustés sur : âge, sexe, statut tabagique, taille, indice de masse corporelle, niveau d'éducation, exposition professionnelle aux gaz, vapeurs, fumées, poussières et vapeurs et statut asthmatique. [¶]Résultats significatifs à 5%.

Aucune interaction significative avec l'âge, le sexe, le statut tabagique et le niveau d'éducation n'a été trouvée.

▪ Analyses principales

Les résultats sont présentés dans les tableaux 58 à 61 pages 155 à 158. Le NO₂, les NO_x, les PM_{2.5} et l'O₃ n'étaient significativement pas associés à une baisse de la fonction ventilatoire.

Une augmentation de la charge du trafic routier était associée à une baisse du VEMS (β ajusté(a) (IC95%)= -0,74 (-1,43, -0,05)) ainsi que l'intensité du trafic routier et les PM₁₀ mais à la limite de la significativité (β a (IC95%)= -0,79 (-1,61 0,03), β a (IC95%)= -1,72 (-3,50, 0,06)). Les PM₁₀ était associée à une baisse de la CVF, à la limite de la significativité, (β a (IC95%)= -1,47 (-3,02, 0,08)).

Une augmentation de la charge du trafic routier, de l'intensité du trafic routier et de l'O_{3-estival} était associée à une baisse du rapport VEMS/CVF (β a (IC95%)= -0,46 (-0,86 -0,06), β a (IC95%)= -0,48 (-0,95 -0,01), β a (IC95%)= -2,74 (-5,39 -0,09), respectivement) tandis qu'une augmentation du niveau de SO₂ était associée à augmentation du rapport VEMS/CVF (β a (IC95%)= 1,41 (0,18, 2,64)).

Une augmentation des PM₁₀ et de l'O_{3-estival} était associée à une baisse du DEM25-75 (β a (IC95%)= -3,68 (-7,31, -0,05), β a (IC95%)= -6,79 (-11,7, -1,93), respectivement), tandis qu'une augmentation du SO₂ était associée à augmentation du DEM25-75 (β a (IC95%)= 4,36 (0,73, 8,00)).

▪ Analyses de sensibilité

Après un ajustement supplémentaire sur l'emploi de produits d'entretien ménagers et l'activité physique (modèle 6), seule la charge du trafic routier était associée significativement au VEMS (P=0,04) et l'association entre les PM₁₀ et la CVF était similaire et toujours à la limite de la significativité (P=0,07). Les associations entre les indicateurs du trafic routier, l'O_{3-estival} et le SO₂ avec le rapport VEMS/CVF et les associations entre l'O_{3-estival}, le SO₂ et le DEM25-75 étaient relativement similaires et toujours significatives exceptée l'association entre les PM₁₀ et le DEM25-75 qui est devenue non significative (P=0,09).

Tableau 58. Associations entre la pollution de l'air extérieur et le VEMS à EGEA2.

		NO ₂	NOx	PM ₁₀	PM _{2,5}	Charge totale du trafic [#]	Intensité du trafic [#]	O ₃	O _{3-estival}	SO ₂
Modèle 1	n	789	789	789	789	789	789	789	789	789
	β brut	-0,45	-0,78	-1,88	-1,12	-0,95	-1,27	-0,58	-0,07	-0,20
	(IC 95%)	(-2,21, 1,31)	(-2,17, 0,61)	(-3,68, -0,08)	(-2,78, 0,51)	(-1,66, -0,24)	(-2,11, -0,43)	(-2,60, 1,44)	(-5,30, 5,16)	(-2,47, 2,07)
	Valeur de P	0,58	0,27	0,04[¶]	0,18	0,01[¶]	0,003[¶]	0,58	0,98	0,86
Modèle 2	n	789	789	789	789	789	789	789	789	789
	β ajusté	-0,49	-0,76	-1,45	-0,66	-0,87	-1,06	-0,57	0,28	-0,06
	(IC 95%)	(-2,23, 1,25)	(-2,13, 0,61)	(-3,25, 0,35)	(-2,31, 0,99)	(-1,53, -0,18)	(-1,90, -0,22)	(-2,59, 1,45)	(-5,05, 5,61)	(-2,31, 2,19)
	Valeur de P	0,58	0,28	0,12	0,43	0,01[¶]	0,01[¶]	0,58	0,92	0,96
Modèle 3	n	789	789	789	789	789	789	789	789	789
	β ajusté	-0,38	-0,55	-1,72	-0,85	-0,74	-0,79	-0,07	-0,01	-0,53
	(IC 95%)	(-2,09, 1,33)	(-1,90, 0,80)	(-3,50, 0,06)	(-2,46, 0,76)	(-1,43, -0,05)	(-1,61, 0,03)	(-2,09, 1,95)	(-5,32, 5,30)	(-2,74, 1,68)
	Valeur de P	0,66	0,43	0,06 ^β	0,30	0,04[¶]	0,06 ^β	0,94	0,99	0,64
Modèle 4	n	789	789	258						
	β ajusté	-0,39	-0,64	-1,69						
	(IC 95%)	(-2,15, 1,37)	(-2,15, 0,87)	(-3,98, 0,60)						
	Valeur de P	0,66	0,40	0,15						
Modèle 5	n	783	783	526	783	783	783	783	783	783
	β ajusté	-0,24	-0,43	-1,17	-0,95	-0,72	-0,75	-0,33	-0,51	-0,39
	(IC 95%)	(-1,95, 1,47)	(-4,27, 3,41)	(-2,95, 0,61)	(-2,58, 0,68)	(-1,41, -0,03)	(-4,59, 3,09)	(-2,37, 1,71)	(-6,04, 5,02)	(-2,62, 1,84)
	Valeur de P	0,78	0,53	0,07 ^β	0,25	0,04[¶]	0,07 ^β	0,75	0,86	0,73
Modèle 6	n	782	782	525	782	782	782	782	782	782
	β ajusté	-0,20	-0,41	-1,58	-0,83	-0,74	-0,75	-0,27	-0,80	-0,44
	(IC 95%)	(-4,06, 3,66)	(-4,25, 3,43)	(-3,36, 0,20)	(-2,46, 0,80)	(-1,43, -0,05)	(-4,59, 3,09)	(-4,13, 3,59)	(-6,46, 4,86)	(-4,30, 3,42)
	Valeur de P	0,82	0,55	0,08 ^β	0,32	0,04[¶]	0,07 ^β	0,79	0,78	0,70

VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; Modèles de régression linéaire avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2). Pour une augmentation de 28 µg/m³ du niveau de NOx, de 16 µg/m³ du niveau de NO₂, de 4,3 µg/m³ du niveau de PM₁₀, de 2,1 µg/m³ du niveau de PM_{2,5}, de 5,9 µg/m³ du niveau d'O₃, de 11,9 µg/m³ du niveau d'O_{3-estival} et de 4,0 µg/m³ du niveau de SO₂, Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 1953409 véhicules x m par jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 7135 véhicules par jour. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe, statut tabagique, taille, indice de masse corporelle, niveau d'éducation et exposition professionnelle aux gaz, fumées, poussières et vapeurs ; Modèle 3 : ajustement supplémentaire sur le statut asthmatique ; Modèle 4 : estimations des polluants ESCAPE rétropolées ; Modèle 5 : Modèle 3 avec ajustement supplémentaire sur l'emploi de produits d'entretien ménagers ; Modèle 6 : Modèle 5 avec ajustement supplémentaire sur le score de l'activité physique ; [#]Estimations ajustées en plus sur le NO₂ de fond ; [¶]Résultats significatifs à 5% ; ^βRésultats à la limite de la significativité (0,05≤P<0,10).

Tableau 59. Associations entre la pollution de l'air extérieur et la CVF à EGEA2.

		NO ₂	NOx	PM ₁₀	PM _{2.5}	Charge totale du trafic #	Intensité du trafic #	O ₃	O _{3-estival}	SO ₂
Modèle 1	n β brut (IC 95%) Valeur de P	789 -0,98 (-2,51, 0,55) 0,21	789 -0,95 (-2,17, 0,27) 0,13	789 -1,85 (-3,42, -0,28) 0,02[¶]	789 -1,32 (-2,73, 0,09) 0,07 ^β	789 -0,57 (-1,19, 0,05) 0,08 ^β	789 -0,76 (-1,49, -0,03) 0,04[¶]	789 0,95 (-0,99, 2,89) 0,34	789 3,00 (-3,02, 9,02) 0,34	789 -1,39 (-3,43, 0,65) 0,18
Modèle 2	n β ajusté (IC 95%) Valeur de P	789 -0,93 (-2,42, 0,53) 0,23	789 -0,84 (-2,04, 0,36) 0,17	789 -1,42 (-2,97, 0,13) 0,07 ^β	789 -0,83 (-2,24, 0,58) 0,25	789 -0,47 (-1,08, 0,14) 0,12	789 -0,54 (-1,27, 0,19) 0,15	789 0,93 (-0,99, 2,85) 0,35	789 3,56 (-2,61, 9,73) 0,27	789 -1,22 (-3,22, 0,78) 0,23
Modèle 3	n β ajusté (IC 95%) Valeur de P	789 -0,91 (-2,42, 0,60) 0,24	789 -0,79 (-1,99, 0,41) 0,19	789 -1,47 (-3,02, 0,08) 0,06 ^β	789 -0,87 (-2,28, 0,54) 0,23	789 -0,44 (-1,05, 0,17) 0,16	789 -0,47 (-1,20, 0,26) 0,21	789 1,11 (-0,83, 3,05) 0,26	789 3,51 (-2,66, 9,68) 0,28	789 -1,36 (-3,36, 0,64) 0,18
Modèle 4	n β ajusté (IC 95%) Valeur de P	789 -1,08 (-2,63, 0,47) 0,17	789 -1,05 (-2,36, 0,26) 0,12	258 -1,56 (-3,70, 0,58) 0,06 ^β						
Modèle 5	n β ajusté (IC 95%) Valeur de P	783 -0,77 (-2,28, 0,74) 0,31	783 -0,69 (-1,89, 0,51) 0,26	526 -1,47 (-3,04, 0,10) 0,07 ^β	783 -1,02 (-2,45, 0,41) 0,16	783 -0,44 (-1,05, 0,17) 0,16	783 -0,44 (-1,17, 0,29) 0,23	783 0,84 (-1,10, 2,78) 0,40	783 2,82 (-3,41, 9,05) 0,39	783 -1,25 (-3,27, 0,77) 0,22
Modèle 6	n β ajusté (IC 95%) Valeur de P	782 -0,75 (-2,26, 0,76) 0,33	782 -0,68 (-1,88, 0,52) 0,26	525 -1,43 (-3,00, 0,14) 0,07 ^β	782 -0,95 (-2,38, 0,48) 0,19	782 -0,46 (-1,07, 0,15) 0,14	782 -0,45 (-1,18, 0,28) 0,22	782 0,85 (-1,09, 2,79) 0,39	782 2,54 (-3,73, 8,81) 0,44	782 -1,26 (-3,26, 0,74) 0,22

CVF : capacité vitale forcée ; Modèles de régression linéaire avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2). Pour une augmentation de 28 µg/m³ du niveau de NOx, de 16 µg/m³ du niveau de NO₂, de 4,3 µg/m³ du niveau de PM₁₀, de 2,1 µg/m³ du niveau de PM_{2.5}, de 5,9 µg/m³ du niveau d'O₃, de 11,9 µg/m³ du niveau d'O_{3-estival} et de 4,0 µg/m³ du niveau de SO₂. Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 1953409 véhicules x m par jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 7135 véhicules par jour. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe, statut tabagique, taille, indice de masse corporelle, niveau d'éducation et exposition professionnelle aux gaz, fumées, poussières et vapeurs ; Modèle 3 : ajustement supplémentaire sur le statut asthmatique ; Modèle 4 : estimations des polluants ESCAPE rétropolées ; Modèle 5 : Modèle 3 avec ajustement supplémentaire sur l'emploi de produits d'entretien ménagers ; Modèle 6 : Modèle 5 avec ajustement supplémentaire sur le score de l'activité physique ; [¶]Estimations ajustées en plus sur le NO₂ de fond ; [#]Estimations ajustées en plus sur le NO₂ de fond ; [¶]Résultats significatifs à 5% ; ^βRésultats à la limite de la significativité (0,05≤P<0,10).

Tableau 60. Associations entre la pollution de l'air extérieur et le rapport VEMS/CVF à EGEA2.

		NO ₂	NOx	PM ₁₀	PM _{2.5}	Charge totale du trafic #	Intensité du trafic #	O ₃	O _{3-estival}	SO ₂
Modèle 1	n	789	789	789	789	789	789	789	789	789
	β brut	0,46	0,06	-0,14	0,19	-0,56	-0,70	-0,91	-2,83	1,91
	(IC 95%)	(-0,56, 1,48)	(-0,76, 0,88)	(-1,26, 0,98)	(-0,81, 1,19)	(-0,97, -0,15)	(-1,19, -0,21)	(-2,13, 0,31)	(-5,20, -0,46)	(0,68, 3,14)
	Valeur de P	0,38	0,88	0,80	0,70	0,01 [¶]	0,01 [¶]	0,15	0,01 [¶]	0,004 [¶]
Modèle 2	n	789	789	789	789	789	789	789	789	789
	β ajusté	0,39	-0,01	-0,13	0,20	-0,56	-0,71	-0,92	-2,64	1,91
	(IC 95%)	(-0,65, 1,43)	(-0,83, 0,81)	(-1,25, 0,99)	(-0,82, 1,22)	(-0,97, -0,15)	(-1,20, -0,22)	(-2,15, 0,31)	(-5,44, -0,16)	(0,66, 3,16)
	Valeur de P	0,46	0,98	0,82	0,69	0,01 [¶]	0,01 [¶]	0,15	0,03 [¶]	0,004 [¶]
Modèle 3	n	789	789	789	789	789	789	789	789	789
	β ajusté	0,44	0,13	-0,33	0,03	-0,46	-0,48	-0,55	-2,74	1,41
	(IC 95%)	(-0,54, 1,42)	(-0,65, 0,91)	(-1,39, 0,73)	(-0,93, 0,99)	(-0,86, -0,06)	(-0,95, -0,01)	(-1,74, 0,64)	(-5,39, -0,09)	(0,18, 2,64)
	Valeur de P	0,38	0,74	0,54	0,94	0,03 [¶]	0,04 [¶]	0,36	0,04 [¶]	0,03 [¶]
Modèle 4	n	789	789	258						
	β ajusté	0,55	0,24	-0,35						
	(IC 95%)	(-0,47, 1,57)	(-0,64, 1,12)	(-1,96, 1,26)						
	Valeur de P	0,29	0,59	0,67						
Modèle 5	n	783	783	526	783	783	783	783	783	783
	β ajusté	0,47	0,16	-0,28	0,09	-0,44	-0,47	-0,60	-2,84	1,46
	(IC 95%)	(-0,51, 1,45)	(-0,62, 0,94)	(-1,34, 0,78)	(-0,85, 1,03)	(-0,3, -0,05)	(-0,94, 0,0004)	(-1,78, 0,58)	(-5,49, -0,19)	(0,23, 2,69)
	Valeur de P	0,35	0,69	0,60	0,85	0,03 [¶]	0,05 ^β	0,32	0,03 [¶]	0,02 [¶]
Modèle 6	n	782	782	525	782	782	782	782	782	782
	β ajusté	0,48	0,17	-0,23	0,14	-0,44	-0,47	-0,57	-2,85	1,41
	(IC 95%)	(-0,50, 1,46)	(-0,61, 0,95)	(1,29, 0,83)	(-0,82, 1,09)	(-0,83, -0,05)	(-0,94, 0,01)	(-1,75, 0,61)	(-5,44, -0,26)	(0,18, 2,64)
	Valeur de P	0,34	0,66	0,66	0,78	0,03 [¶]	0,05 ^β	0,34	0,03 [¶]	0,03 [¶]

VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; Modèles de régression linéaire avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2). Pour une augmentation de 28 µg/m³ du niveau de NOx, de 16 µg/m³ du niveau de NO₂, de 4,3 µg/m³ du niveau de PM₁₀, de 2,1 µg/m³ du niveau de PM_{2.5}, de 5,9 µg/m³ du niveau d'O₃, de 11,9 µg/m³ du niveau d'O_{3-estival} et de 4,0 µg/m³ du niveau de SO₂, Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 1953409 véhicules x m par jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 7135 véhicules par jour. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe, statut tabagique, taille, indice de masse corporelle, niveau d'éducation et exposition professionnelle aux gaz, fumées, poussières et vapeurs ; Modèle 3 : ajustement supplémentaire sur le statut asthmatique ; Modèle 4 : estimations des polluants ESCAPE rétopolées ; Modèle 5 : Modèle 3 avec ajustement supplémentaire sur l'emploi de produits d'entretien ménagers ; Modèle 6 : Modèle 5 avec ajustement supplémentaire sur le score de l'activité physique ; #Estimations ajustées en plus sur le NO₂ de fond ; [¶]Résultats significatifs à 5% ; ^βRésultats à la limite de la significativité (0,05≤P<0,10).

Tableau 61. Associations entre la pollution de l'air extérieur et le DEM25-75 à EGEA2.

		NO ₂	NOx	PM ₁₀	PM _{2.5}	Charge totale du trafic #	Intensité du trafic #	O ₃	O _{3-estival}	SO ₂
Modèle 1	n β brut (IC 95%) Valeur de P	789 1,30 (-2,18, 4,78) 0,46	789 -0,24 (-6,51, 6,03) 0,86	789 -3,37 (-7,07, 0,33) 0,07 ^β	789 -1,34 (-4,69, 2,01) 0,43	789 -1,60 (-3,01, -0,19) 0,03[¶]	789 -2,07 (-3,74, -0,40) 0,01	789 -2,70 (-6,38, 0,98) 0,16	789 -6,06 (-10,9 -1,18) 0,01[¶]	789 5,21 (1,41, 9,01) 0,01[¶]
Modèle 2	n β ajusté (IC 95%) Valeur de P	789 1,41 (-2,12 4,94) 0,43	789 -0,10 (-2,89, 2,69) 0,94	789 -3,02 (-6,80, 0,76) 0,12	789 -0,89 (-4,34, 2,56) 0,61	789 -1,53 (-2,96, -0,10) 0,04[¶]	789 -1,97 (-3,68, -0,26) 0,02	789 -2,73 (-6,47, 1,01) 0,16	789 -6,43 (-11,4 -1,43) 0,01[¶]	789 5,34 (1,48, 9,20) 0,01[¶]
Modèle 3	n β ajusté (IC 95%) Valeur de P	789 1,64 (-1,77, 5,05) 0,35	789 0,42 (-2,27, 3,11) 0,76	789 -3,68 (-7,31, -0,05) 0,04[¶]	789 -1,43 (-4,74, 1,88) 0,40	789 -1,18 (-2,57, 0,21) 0,10	789 -1,26 (-2,93, 0,41) 0,14	789 -1,91 (-5,55, 1,73) 0,31	789 -6,79 (-11,7 -1,93) 0,01[¶]	789 4,36 (0,73, 8,00) 0,02[¶]
Modèle 4	n β ajusté (IC 95%) Valeur de P	789 1,86 (-1,67, 5,39) 0,30	789 0,61 (-2,43, 3,65) 0,69	258 -3,57 (-8,80 1,66) 0,18						
Modèle 5	n β ajusté (IC 95%) Valeur de P	783 1,83 (-1,58, 5,24) 0,29	783 0,61 (-2,09, 3,31) 0,66	526 -3,36 (-7,01, 0,29) 0,07 ^β	783 -1,29 (-4,60, 2,02) 0,45	783 -1,10 (-8,74, 6,54) 0,12	783 -1,12 (-2,79, 0,55) 0,18	783 -2,35 (-6,00, 1,30) 0,22	783 -7,17 (-12,0, -2,33) 0,01[¶]	783 4,49 (0,77, 8,21) 0,02[¶]
Modèle 6	n β ajusté (IC 95%) Valeur de P	782 1,84 (-1,57, 5,25) 0,29	782 0,67 (-2,03, 3,37) 0,63	525 -3,13 (-6,78, 0,52) 0,09 ^β	782 -1,09 (-4,42, 2,24) 0,52	782 -1,08 (-2,48, 0,32) 0,13	782 -1,07 (-2,74, 0,60) 0,21	782 -2,20 (-5,85, 1,45) 0,24	782 -7,01 (-11,9 -2,15) 0,01[¶]	782 4,23 (0,49, 7,97) 0,03[¶]

DEM25-75 : débit expiratoire maximal entre 25% et 75% de la CVF ; Modèles de régression linéaire avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2). Pour une augmentation de 28 µg/m³ du niveau de NOx, de 16 µg/m³ du niveau de NO₂, de 4,3 µg/m³ du niveau de PM₁₀, de 2,1 µg/m³ du niveau de PM_{2.5}, de 5,9 µg/m³ du niveau d'O₃, de 11,9 µg/m³ du niveau d'O_{3-estival} et de 4,0 µg/m³ du niveau de SO₂. Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 1953409 véhicules x m par jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 7135 véhicules par jour. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe, statut tabagique, taille, indice de masse corporelle, niveau d'éducation et exposition professionnelle aux gaz, fumées, poussières et vapeurs ; Modèle 3 : ajustement supplémentaire sur le statut asthmatique ; Modèle 4 : estimations des polluants ESCAPE rétopolées ; Modèle 5 : Modèle 3 avec ajustement supplémentaire sur l'emploi de produits d'entretien ménagers ; Modèle 6 : Modèle 5 avec ajustement supplémentaire sur le score de l'activité physique ; #Estimations ajustées en plus sur le NO₂ de fond ; ¶Résultats significatifs à 5% ; βRésultats à la limite de la significativité (0,05≤P<0,10).

Dans des modèles bi-polluants présentés dans le tableau 62, la force des associations entre le SO₂ avec le rapport VEMS/CVF et DEM25-75 diminuait et les associations n'étaient plus significatives. La force des associations avec l'O_{3-estival} diminuait et l'association avec le DEM25-75 était proche de la significativité (P=0,08).

Tableau 62. Associations entre le SO₂, l'O₃ et la fonction ventilatoire dans des modèles bi-polluants à EGEA2.

	VEMS/CVF	DEM25-75
O _{3-estival}		
β ajusté	-0,15	-0,44
(IC 95%)	(-0,37, 0,07)	(-0,93, 0,05)
Valeur de P	0,24	0,08 [¶]
SO ₂		
β ajusté	0,25	0,52
(IC 95%)	(-0,08, 0,58)	(-0,62, 1,66)
Valeur de P	0,16	0,37
VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; DEM25-75 : débit expiratoire maximal entre 25% et 75% de la CVF ; Modèles de régression linéaire avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2) ; Pour une augmentation de 5,9 µg/m ³ du niveau d'O ₃ et de 4,0 µg/m ³ du niveau de SO ₂ . Modèles ajusté sur âge, sexe, statut tabagique, taille, indice de masse corporelle, niveau d'éducation et exposition professionnelle aux gaz, fumées, poussières et vapeurs et statut asthmatique.		
[¶] Résultat à la limite de la significativité (0,05<P<0,10).		

I. Associations entre pollution de l'air extérieur et phénotypes d'asthme et rôle des marqueurs biologiques liés au stress oxydant dans ces associations dans l'étude EGEA

En résumé, le premier objectif de cette thèse était d'étudier le lien entre l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur et différents phénotypes d'asthme dans l'étude EGEA, et d'évaluer le rôle des marqueurs biologiques liés au stress oxydant dans ces associations. Deux marqueurs de dommages liés au stress oxydant ont été étudiés : le 8-iso exhalé et les POFs plasmatiques.

Dans les analyses transversales à EGEA2, l'exposition à l'O₃ était associée à l'asthme actuel et au mauvais contrôle de l'asthme, et le trafic routier était associé à l'asthme actuel. L'exposition aux PM_{2.5} augmentait le niveau du 8-iso tandis que l'exposition à l'O₃ et à l'O₃-estival le diminuait. L'exposition au NO₂, aux NO_x, aux PM₁₀ et aux PM_{2.5} augmentait les niveaux des POFs. Des niveaux élevés de 8-iso étaient associés à l'asthme actuel et des niveaux élevés de POFs étaient associés au mauvais contrôle de l'asthme.

Dans les analyses longitudinales entre EGEA2 et EGEA3, aucune association entre la pollution de l'air extérieur, le niveau de 8-iso et l'asthme persistant n'a été trouvée. L'exposition à l'O₃ et aux PM₁₀ augmentait les niveaux des POFs, et les niveaux des POFs étaient associés à l'asthme persistant. Une association positive et non significative entre l'exposition à l'O₃ et l'asthme persistant a également été observée. L'O₃ ayant été trouvé associé à la fois aux niveaux des POFs et à l'asthme persistant, le rôle des POFs comme médiateurs dans l'association entre l'O₃ et l'asthme persistant a été étudié. L'O₃ était associé à l'asthme persistant à travers un effet indirect médié par les POFs, représentant 41% de l'effet total. Grâce à la décomposition à quatre voies menée dans l'analyse de médiation, une interaction entre l'O₃ et les niveaux des POFs a été mise en évidence, et l'effet de l'O₃ sur l'asthme persistant augmentait avec les niveaux des POFs. Ces travaux apportent de nouvelles connaissances sur des liens entre l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur et l'asthme et mettent en lumière le rôle du stress oxydant dans ces associations.

- **Associations entre pollution de l'air extérieur, 8-iso et phénotypes d'asthme**

De manière inattendue, les participants avec un dosage en 8-iso $<LD$ avaient un asthme moins bien contrôlé et déclaraient plus de crises d'asthme que ceux avec un dosage en 8-iso $\geq LD$, et ces associations étaient significatives. Les participants avec un dosage en 8-iso $<LD$ rapportaient également avoir consommé plus de corticoïdes inhalés et de corticoïdes oraux et avaient un asthme plus sévère, mais les différences n'étaient pas significatives. Or dans la littérature, l'utilisation des corticoïdes a été trouvée associée négativement au niveau du 8-iso [146]. Les résultats observés peuvent en partie s'expliquer par le fait que les participants qui avaient un asthme sévère et donc un asthme plus difficilement contrôlable, déclaraient plus de crises, utilisaient plus de corticoïdes et avaient un niveau de 8-iso exhalé plus bas et davantage sous la LD. Cependant, des analyses longitudinales sont nécessaires pour étudier la temporalité de ces associations et vérifier les hypothèses.

Les analyses transversales à EGEA2 ont montré que l'augmentation du niveau de l'intensité du trafic routier augmentait le risque d'asthme actuel. Ces résultats sont concordants avec ceux de Bowatte *et al.* (2017), montrant que l'exposition au trafic routier estimée par des modèles LUR à l'adresse résidentielle des participants et exprimée comme « *vivre à moins de 200 mètres de la route* » était associée positivement à l'asthme actuel chez 1367 adultes [201]. Une augmentation du niveau d'O₃ augmentait également le risque d'asthme actuel et de mauvais contrôle de l'asthme. Dans un travail précédant réalisé à EGEA2, l'exposition à l'O₃ avait été trouvée associée au mauvais contrôle de l'asthme (n=470, OR (IC95%) = 1,69 (1,22-2,34)), et l'exposition aux PM₁₀, estimée par l'institut IFEN avait été trouvée associée au mauvais contrôle de l'asthme parmi 470 adultes [18]. Dans cette thèse, la force de l'association entre l'O₃ et le mauvais contrôle de l'asthme était plus faible mais relativement proche de celle trouvée précédemment, et l'exposition rétropolée aux PM₁₀ estimée par ESCAPE était associée positivement au mauvais contrôle de l'asthme parmi 98 participants mais pas significativement certainement en raison d'un manque de puissance. Dans la littérature, l'exposition à long-terme à l'O₃ a été trouvée associée à d'autres phénotypes d'asthme. Une étude menée en Californie a montré qu'une exposition à l'O₃ était associée au développement de l'asthme chez les hommes [123] et à la sévérité de l'asthme chez les adultes dans l'étude EGEA

[125]. Plus récemment, dans une large cohorte Canadienne, l'exposition à l'O₃ était associée à une augmentation du risque de syndrome de chevauchement BPCO-asthme parmi 6040 adultes [202]. Les participants avec un syndrome de chevauchement BPCO-asthme avaient plus souvent des exacerbations, un déclin plus rapide de la fonction ventilatoire et une moins bonne qualité de vie que les sujets atteints d'asthme ou de BPCO seul. Globalement, l'O₃ a été trouvé associé à différents phénotypes d'asthme, et l'ensemble de ces résultats suggère un effet délétère d'une exposition à l'O₃ sur la santé respiratoire.

Dans ces travaux de thèse, une augmentation du niveau du 8-iso était associée à une augmentation significative du risque d'asthme actuel, et une association négative et non significative avec le contrôle de l'asthme a été trouvée. De même, dans un autre travail réalisé sur un échantillon de plus grande taille à EGEA2, le niveau du 8-iso n'était significativement pas associé au contrôle de l'asthme chez les adultes, et la force de l'association était similaire [165]. Une revue de la littérature datant de 2016 a détaillé les études portant sur le lien entre le niveau du 8-iso exhalé et divers phénotypes d'asthme chez les adultes [160]. Ces études ont été réalisées sur des populations d'étude de petite taille allant de 14 à 64 participants. Une étude conduite au Royaume-Uni a montré une augmentation du niveau du 8-iso chez les sujets présentant un asthme sévère en comparaison aux sujets présentant un asthme léger à modéré [142]. Une étude japonaise a montré une augmentation du niveau du 8-iso chez des asthmatiques par comparaison à des témoins non atopiques et en bonne santé [203]. Une autre étude japonaise s'est intéressée à l'utilité de mesurer le 8-iso dans l'effet thérapeutique des inhibiteurs de la pompe à protons chez des asthmatiques modérés atteints de reflux gastroœsophagiens (RGO), et a montré un niveau de 8-iso plus élevé chez ces asthmatiques par rapport aux participants en bonne santé [204]. Enfin dans le papier de Sood *et al.*, le niveau de 8-iso exhalé n'était pas plus élevé chez les participants avec un asthme atopique léger en comparaison aux témoins [205]. Dans ces travaux de thèse, pour essayer de préciser quelle caractéristique ou composante de l'asthme était associée au niveau du 8-iso, les associations entre le niveau du 8-iso et la durée de l'asthme, l'âge de début d'asthme, la fonction ventilatoire ou la sensibilisation allergique ont été étudiées, et aucune association significative n'a été trouvée. Néanmoins dans un autre travail réalisé dans l'étude EGEA, le niveau du 8-iso était positivement associé à l'âge de début d'asthme [165].

Le niveau du 8-iso augmentait significativement avec le niveau des $PM_{2.5}$ chez les adultes non asthmatiques. Les données de $PM_{2.5}$ rétropolées n'étaient pas disponibles dans ces travaux de thèse mais le niveau des $PM_{2.5}$ a globalement diminué entre 2002 et 2012 en France [206], et l'association entre l'exposition aux $PM_{2.5}$ et le niveau du 8-iso a pu être sous-estimée. À ce jour, la littérature est plus abondante sur les expositions à court-terme à la pollution de l'air extérieur, et sur le 8-iso dosé dans d'autres compartiments biologiques tels que le plasma ou les urines. En effet, l'exposition à court-terme aux $PM_{2.5}$ a été trouvée positivement associée au niveau du 8-iso exhalé chez les adolescents [168], et au niveau du 8-iso dosé dans les urines chez les adultes [169].

Dans la littérature, l'exposition à l' O_3 a été trouvée associée à une augmentation du niveau du 8-iso plasmatique chez 120 étudiants en bonne santé, non-fumeurs et âgés de 18 à 22 ans en Californie [171] ; tandis que dans ces travaux de thèse les expositions à l' O_3 et à l' $O_{3\text{-estival}}$ étaient associées à une baisse du niveau du 8-iso exhalé. Le dosage du 8-iso dans un autre fluide biologique et le manque de précision dans l'attribution du niveau d' O_3 à l'adresse résidentielle (rayon maximal d'interpolation de 50 km) pourraient expliquer l'hétérogénéité des résultats. Néanmoins, ces résultats de travaux de thèse étaient en accord avec une autre étude rapportant une association négative entre l'exposition à court-terme à l' O_3 et le niveau du 8-iso exhalé chez des adolescents vivant à New York ; la plus forte diminution a été observée avec les niveaux moyens d' O_3 sur 4 et 5 jours (β (IC95%) = -0,70 (-1,10 ; -0,33)) [172]. L' O_3 étant un polluant secondaire formé principalement à partir des NO_x , l'association positive entre le NO_2 et le niveau du 8-iso observée dans ces travaux de thèse pouvait refléter l'association négative entre l' O_3 et le niveau du 8-iso. Globalement, les effets spécifiques des polluants sont difficiles à dissocier étant donné les interactions complexes entre les polluants.

Les méta-analyses sur la ville ont montré que Paris pondérait fortement les associations négatives entre les expositions d' O_3 et d' $O_{3\text{-estival}}$ et le niveau du 8-iso. Il est intéressant de noter que les participants de Paris avaient un niveau de 8-iso sept fois plus élevé, des niveaux de trafic routier, de NO_2 et de PM plus élevés et des niveaux d' O_3 et d' $O_{3\text{-estival}}$ plus faibles que dans les autres villes. La ville de Paris et les participants de Paris avaient peut-être d'autres caractéristiques spécifiques non prises en compte dans les modèles qui pouvaient expliquer en partie les associations négatives entre l' O_3 , l' $O_{3\text{-estival}}$ et le niveau du 8-iso. De plus, dans l'analyse de

sensibilité où les participants de Paris ont été retirés des analyses, le niveau du 8-iso n'était plus associé à l'O₃ et à l'O_{3-estival}. Dans l'étude EGEA, une association négative et significative a également été retrouvée entre l'exposition à l'O₃, estimée par l'institut IFEN, et les nitrites/nitrates (NO₂⁻/NO₃⁻) exhalés, des marqueurs biologiques liés à la voie du stress nitrosant parmi 949 adultes [207]. Or des interactions entre les marqueurs biologiques liés au stress nitrosant et les marqueurs biologiques liés au stress oxydant ont été décrites [208]. Les voies biologiques sous-jacentes impliquées sont très complexes et d'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre les associations entre la pollution de l'air extérieur et l'asthme.

Enfin, les associations entre le niveau du 8-iso et l'asthme actuel, et entre les PM_{2.5} et le niveau du 8-iso ont pu être surestimées car les participants inclus avaient un niveau plus élevé de 8-iso que les participants non inclus. D'autre part, les participants inclus étaient exposés à des niveaux plus faibles d'O₃ en comparaison aux participants non inclus, et donc les associations entre l'O₃ avec le niveau du 8-iso, l'asthme actuel et le contrôle de l'asthme ont pu être sous-estimées.

Dans les analyses longitudinales entre EGEA2 et EGEA3, la temporalité et l'analyse de médiation devaient permettre d'étudier le rôle causal du 8-iso dans l'association entre l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur et l'asthme. Malheureusement, aucune association entre la pollution de l'air extérieur, le niveau du 8-iso et l'asthme persistant n'a été trouvée et aucune analyse de médiation n'a pu être envisagée. Des études longitudinales avec des échantillons de plus grande taille sont nécessaires pour compléter ces travaux de thèse.

- **Associations entre pollution de l'air extérieur, POFs et phénotypes d'asthme**

Dans les analyses transversales à EGEA2, le niveau de l'intensité du trafic routier augmentait le risque d'asthme actuel, à la limite de la significativité, et le niveau d'O₃ était positivement associé à l'asthme actuel et au mauvais contrôle de l'asthme. Ces associations ont également été trouvées dans l'échantillon du premier sous-objectif constitué de participants dont les caractéristiques étaient très proches de ceux de l'échantillon du second sous-objectif.

Des niveaux élevés de POFs étaient positivement et significativement associés au mauvais contrôle de l'asthme et aucun lien avec le risque d'asthme actuel n'a été trouvé. Ces résultats sont cohérents avec des travaux menés chez les adultes dans l'étude EGEA où les niveaux des POFs n'étaient pas associés au statut asthmatique (non asthmatiques *versus* participants avec un asthme vie, n=1325, OR (IC95%) = 0,98 (0,86-1,13)) mais à un mauvais contrôle de l'asthme (n= 514, OR (IC95%) = 1,30 (1,02-1,66)) [165]. La force de l'association entre les niveaux des POFs et le mauvais contrôle de l'asthme était plus faible mais relativement proche de celle trouvée dans mon travail (n= 237, OR (IC95%) = 1,47 (1,04-2,07)).

Pour la première fois, les niveaux de NO₂, NO_x, PM₁₀ et PM_{2.5} ont été trouvés associés à une augmentation des niveaux des POFs parmi l'ensemble des participants (non asthmatiques et asthmatiques), et les résultats étaient similaires après un ajustement supplémentaire sur le statut asthmatique. Cependant, les participants inclus dans les analyses étaient exposés à des niveaux plus faibles de NO₂ et l'association entre le NO₂ et les niveaux de POFs a donc pu être sous-estimée. En 2015, Hart *et al.* s'étaient intéressés au lien entre l'exposition professionnelle à court-terme aux PM_{2.5} et les niveaux de POFs sans prendre en compte le statut asthmatique des participants et aucune association n'avait été trouvée [173].

Dans les analyses longitudinales entre EGEA2 et EGEA3, pour la première fois des associations entre les niveaux d'O₃, de PM et de POFs avec l'asthme persistant ont été trouvées. L'asthme est une maladie hétérogène caractérisée par de nombreux phénotypes qui peuvent partager des caractéristiques communes [59]. Le phénotype "asthme persistant" est peu étudié et reflète l'activité et l'évolution de l'asthme au fil du temps. A ma connaissance une seule étude en Tasmanie a investigué les

associations entre la pollution de l'air extérieur et la persistance de l'asthme, et a montré que vivre à moins de 200 mètres d'un axe routier augmentait significativement la persistance de l'asthme chez des adultes [206]. Je n'ai pas comparé la force de l'association avec celle trouvée dans l'étude EGEA car la définition de l'exposition au trafic routier était différente.

De nombreuses définitions de l'asthme actuel existent dans la littérature [44], et la définition utilisée dans le second-objectif présentait l'avantage d'être strictement identique à celle utilisée dans les travaux de Bowatte *et al.* [209]. Dans le premier sous-objectif la variable « asthme actuel » était définie par la déclaration de crises d'asthme ou de symptômes respiratoires ou de traitements pour problèmes respiratoires dans les 12 derniers mois. Dans le second sous-objectif la variable « asthme actif » était définie par la déclaration de crises d'asthme ou de traitements pour problèmes respiratoires dans les 12 derniers mois. Après discussion avec les cliniciens de l'étude EGEA, il a été décidé d'utiliser uniquement le terme « asthme actuel » même si les définitions étaient différentes afin d'être en adéquation avec la littérature. Dans une analyse de sensibilité, j'ai utilisé la seconde définition dans le premier sous-objectif, et les résultats étaient consistants.

La réalisation de l'analyse de médiation malgré la petite taille de l'échantillon et l'association non significative entre l'O₃ et l'asthme persistant a ouvert un débat. Cette analyse a été réalisée car j'avais une hypothèse biologique forte à savoir que le stress oxydant est l'un des mécanismes par lesquels la pollution de l'air extérieur affecte la santé respiratoire. Bien que l'association entre l'O₃ et l'asthme persistant n'était pas significative, la force de l'association entre l'O₃ et l'asthme persistant et les résultats antérieurs obtenus chez les adultes dans l'étude EGEA ont appuyé ma décision. En effet, l'O₃ était associé à l'asthme sévère [125], à l'asthme non contrôlé [18] et à l'asthme actuel. De plus, comme l'expliquent Agler *et al.* (2017) [210], "*dans le cas d'une hypothèse de médiation, il n'est donc pas nécessaire de considérer la significativité de l'effet direct car elle est sans rapport avec la présence d'un effet indirect [...] et une hypothèse de médiation renvoie uniquement à l'effet indirect*". La procédure CAUSALMED est un outil récent disponible dans le logiciel SAS basée sur une approche contrefactuelle [195], et est conseillée sans connaissance préalable de l'absence d'interaction [197]. Dans l'analyse de médiation, les effets aléatoires sur la dépendance familiale et la ville n'ont pas été pris en compte dans les modèles, ce qui explique les différences de résultats entre l'association entre l'O₃ et l'asthme

persistant étudié en dehors de l'analyse de médiation et l'effet direct. Au-delà des effets indirect et direct obtenus dans une analyse de médiation traditionnelle, la décomposition à quatre voies a été utilisée pour quantifier les effets de l'interaction entre l'O₃ et les POFs, les effets médiés par les POFs (effet indirect) et les effets de l'interaction médiée. L'interaction médiée correspondait à la fois à l'interaction et à la médiation soit respectivement à la présence nécessaire des POFs pour que l'O₃ ait un effet sur l'asthme persistant et à l'effet de l'O₃ sur les niveaux de POFs. Grâce à cette décomposition de l'effet total, j'ai constaté d'une part un pourcentage d'interaction non négligeable entre l'O₃ et les niveaux des POFs (35,1%) et d'autre part un pourcentage de médiation non négligeable par les niveaux des POFs (41,1%). En raison d'un pourcentage d'interaction élevé, j'ai étudié si l'effet de l'O₃ sur l'asthme persistant était différent selon les niveaux des POFs, et comme attendu, l'effet de l'O₃ sur l'asthme persistant augmentait avec les niveaux de POFs. Cette approche longitudinale et cette relation dose-effet sont en faveur de possibles liens causaux entre l'O₃, les niveaux des POFs et l'asthme persistant. Ces travaux apportent de nouvelles connaissances sur les liens entre la pollution de l'air extérieur et les niveaux des POFs, et sur le rôle médiateur des POFs dans l'association entre l'O₃ et l'asthme persistant. La taille de l'échantillon étant petite, des études supplémentaires sont nécessaires pour répliquer et confirmer ces associations, et pour étudier les associations avec l'incidence des phénotypes d'asthme. Des analyses de médiation plus complexes prenant en compte plusieurs marqueurs biologiques liés au stress oxydant ou des marqueurs biologiques liés à d'autres voies, et leurs interactions, seraient également utiles pour mieux comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents entre la pollution de l'air extérieur et l'asthme.

▪ Discussion commune aux deux sous-objectifs

L'étude EGEA est une étude cas-témoins et familiale. Les participants de la même famille partagent un terrain génétique, des facteurs socio-économiques et un style de vie qui peuvent être associés à l'exposition à la pollution de l'air extérieur et/ou au risque d'asthme. De plus, les niveaux de pollution étaient significativement différents entre les villes. Des modèles statistiques avec des effets aléatoires sur la dépendance familiale et la ville ont donc été utilisés.

A ce jour, le projet européen ESCAPE a étudié plusieurs associations entre la pollution de l'air extérieur et la santé. Cependant, une récente revue de la littérature émet plusieurs critiques sur ce projet notamment sur la non prise en compte de certaines variables de confusion telles que l'exposition à la pollution de l'air intérieur, les critères socioéconomiques ou encore l'exposition à la pollution des participants avant l'inclusion dans l'étude [211]. J'ai utilisé des modèles ajustés sur la catégorie socioprofessionnelle et sur l'utilisation des produits d'entretien ménagers qui était le meilleur indicateur d'exposition à la pollution de l'air intérieur dans l'étude EGEA. Pour prendre en compte les expositions des participants avant l'inclusion, un ajustement sur le niveau d'éducation aurait été intéressant car il représente davantage les expositions à la pollution durant l'enfance jusqu'à la période jeune adulte, tandis que la catégorie socioprofessionnelle correspond davantage aux expositions à la pollution pendant la période adulte. Mais un ajustement supplémentaire sur le niveau d'éducation n'était pas possible car cette variable était fortement corrélée à la variable catégorie socioprofessionnelle. Cette revue suggère également d'augmenter la période de suivi des études et d'augmenter la taille des échantillons afin d'améliorer la puissance statistique [211]. Dans la présente thèse, malgré des effectifs non négligeables, certaines analyses ont manqué de puissance statistique, et les analyses menées dans le second objectif ont permis d'augmenter la période de suivi des participants.

Une autre limite de ce travail était que l'estimation de la pollution de l'air extérieur par ESCAPE a eu lieu entre 2009 et 2010 alors que l'étude EGEA2 s'est déroulée entre 2003 et 2007. Pour obtenir une meilleure temporalité, les estimations de la pollution de l'air extérieur rétropolées ont été utilisées, et les conclusions étaient très peu différentes. Ceci était attendu car les estimations rétropolées et non rétropolées étaient fortement et significativement corrélées dans cette étude comme Beelen *et al.* l'ont précédemment rapporté dans le projet ESCAPE [212]. Une étude menée dans

le cadre du projet ESCAPE a également montré que les associations entre les estimations du NO₂ rétopolées et l'incidence de l'asthme étaient similaires à celles obtenues avec des estimations du NO₂ non rétopolées [124]. Puisque l'objectif de ces travaux de thèse était d'étudier l'impact de l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur, des analyses de sensibilité en excluant les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle ont donc été menées et les conclusions sont restées similaires. D'autre part, un biais de classification non différentiel sur la pollution de l'air extérieur a pu se produire car les déplacements des participants n'étaient pas disponibles dans l'étude EGEA, mais dans ce cas, cela aurait biaisé les associations vers zéro. Actuellement afin de prendre en compte les déplacements des participants, des capteurs portables connectés se développent pour mesurer et refléter les expositions d'un individu dans l'ensemble des lieux qu'il parcourt chaque jour. Ils se nomment « traceurs de l'environnement » et leurs mesures peuvent être complétées par celles des stations fixes [213].

Grâce à la banque biologique d'EGEA, deux marqueurs de dommages liés au stress oxydant ont été mesurés : les POFs plasmatiques et le 8-iso exhalé. Les condensats de l'air exhalé (CAE) et les plasmas ont été recueillis chez plus de 1000 participants adultes, et le dosage des marqueurs biologiques a été effectué chez un grand nombre d'entre eux. Bien que la méthode par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG-SM) soit très sensible et plus spécifique pour mesurer les isoprostanes dans le CAE, la méthode immuno-enzymatique a été préférée car cette technique est plus abordable. En effet, la méthode par CG-SM nécessite un équipement coûteux, et l'étape de purification (méthode d'extraction en phase solide) nécessaire à la préparation des échantillons est laborieuse et non adaptée pour analyser un nombre important d'échantillons. De plus, la méthode immuno-enzymatique est largement décrite dans la littérature [142, 171], ce qui permet de comparer les résultats avec d'autres études. A la différence des expectorations induites et des liquides bronchoalvéolaires (LBA), le CAE est plus adapté aux études épidémiologiques car le recueil est simple et non invasif [148]. Afin de ne pas exclure les participants avec une concentration en 8-iso <LD, j'ai recherché la meilleure méthode pour les prendre en compte dans les analyses, car ces données sont informatives. L'imputation simple n'a pas été retenue car une seule valeur aurait été attribuée à 177 dosages. L'imputation multiple attribue des valeurs à partir des données existantes donc à partir des participants ayant des dosages en 8-

iso $\geq$ LD. Il n'aurait pas été correct d'attribuer des valeurs $\geq$ LD à des participants dont je savais qu'ils avaient des valeurs $<$ LD. Je me suis ensuite intéressée au modèle TOBIT, dont la procédure est disponible dans le logiciel SAS®. Ce modèle permet de prendre en compte le seuil de la LD, cependant les effets aléatoires sur la ville et la dépendance familiale ne peuvent pas être intégrés dans ce modèle. Les dosages 8-iso $<$ LD ont donc été pris en compte dans une classe à part.

Un marqueur biologique est défini comme « une caractéristique qui peut être objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus normaux ou pathogènes ou comme la réponse biologique à une intervention pharmaceutique » [140]. Les marqueurs biologiques constituent une approche prometteuse pour prédire le développement et la progression d'une maladie [140]. Les modifications dans la quantité ou l'expression d'un marqueur biologique sont dans certains cas le reflet de mécanismes physiopathologiques complexes et particuliers pouvant être associée à des phénotypes d'asthme distincts [214]. Un marqueur biologique cliniquement utile doit être stable, fiable, collecté de manière non-invasive avec un minimum de contrainte pour le patient, s'accumuler pour obtenir des concentrations détectables et refléter des voies biologiques spécifiques en lien avec la maladie et/ou des facteurs environnementaux [214, 215].

Malgré des milliers de tests sur le développement de biomarqueurs dans le domaine respiratoire, les marqueurs pour le diagnostic, le suivi des maladies et pour évaluer le traitement et le pronostic sont encore peu nombreux [216], et les données sur leur utilité clinique sont souvent indisponibles. Dans l'asthme, la périostine est un marqueur de prédiction, et la fraction exhalée du NO (FeNO) est un marqueur de prédiction et de réponse qui reflètent l'inflammation des voies aériennes éosinophilique et donc les phénotypes liés à la voie *Th2* [216]. Très peu de données sur l'utilité clinique de la périostine sont disponibles et les méta-analyses n'ont pas montré que le choix des thérapies en fonction des niveaux de la FeNO améliorerait les résultats cliniques [216].

Le 8-iso pourrait être un marqueur biologique cliniquement utile dans l'asthme car d'une part il s'agit d'un marqueur biologique du stress oxydant et l'asthme est une maladie liée au stress oxydant, et d'autre part parce qu'il possède des propriétés intrinsèques en faveur de la physiopathologie de l'asthme telles que la constriction des muscles lisses bronchiques et l'hyperréactivité bronchique [159]. Il est également spécifique de la peroxydation lipidique, stable dans le temps et augmente avec

l'exposition à la pollution de l'air. Le 8-iso exhalé présente en plus l'intérêt d'être détectable et mesurable dans le CAE, une matrice proche des poumons collectée de manière non invasive. Ces dernières années, des études menées dans diverses populations, ont montré des liens entre le niveau du 8-iso et les phénotypes d'asthme [160, 165]. Les POFs sont également stables dans le temps, détectables et mesurables dans le plasma, et présentent l'intérêt de refléter les voies d'oxydation provenant de sources multiples, notamment des lipides, des protéines et de l'ADN à la différence des marqueurs d'oxydation traditionnels tels que le 8-iso [153]. A ce jour, la littérature sur les POFs est peu abondante mais ils ont été décrits comme des marqueurs biologiques de prédiction de maladies chroniques telles que la maladie coronarienne et l'insuffisance rénale [152, 156], et une seule étude a rapporté des liens avec les phénotypes d'asthme [165].

Différents types de marqueurs biologiques ont été décrits dans la littérature dont le biomarqueur pronostic qui sert à identifier la probabilité d'un événement clinique, d'une récurrence ou d'une progression de la maladie [216]. Les POFs plasmatiques pourraient être utilisés comme biomarqueur pronostic pour évaluer la persistance et l'activité de l'asthme chez des patients souffrant déjà d'un asthme. Cette hypothèse doit être confirmée par d'autres études d'autant plus qu'un même marqueur biologique peut avoir des effets différents dans un autre compartiment biologique. Les recherches dans le domaine des marqueurs biologiques doivent se poursuivre pour détecter les besoins cliniques encore non satisfaits tout en s'assurant de la généralisation des tests à diverses populations et évaluer le ratio coût/efficacité [216]. Pour accélérer la découverte de nouveaux marqueurs, l'exploration des données issues d'études observationnelles longitudinales peut s'avérer utile [216].

L'asthme reflète à la fois l'asthme vie et l'asthme actuel, et les participants avec un asthme vie n'ont pas nécessairement un asthme actuel. Pour étudier les associations entre l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur, les marqueurs biologiques et l'asthme, le phénotype « asthme actuel » était plus pertinent que le phénotype asthme vie car il reflète l'activité récente de la maladie dans les 12 derniers mois, et il permettait d'obtenir une meilleure temporalité avec la collection des marqueurs biologiques. Le biais de classement sur le phénotype « asthme vie » a été fortement limité dans l'étude EGEA car les participants asthmatiques ont été recrutés dans des services de pneumologie ou d'allergologie, et le diagnostic suivait une procédure minutieuse à partir de questionnaires standardisés et validés

permettant une très bonne caractérisation phénotypique des participants. Le phénotype « asthme actuel » était défini par la déclaration dans les 12 derniers mois d'une crise d'asthme ou d'un traitement à visée respiratoire, associés ou non à la déclaration des symptômes respiratoires. Le biais de classement sur ce phénotype était également peu probable car en général les patients se souviennent s'ils ont fait ou non une crise d'asthme ou s'ils ont consommé des traitements à visée respiratoire dans les derniers mois. Dans la littérature, il est rapporté que l'asthme est plus fréquent chez les femmes que chez les hommes. Dans l'étude EGEA, le pourcentage de participants asthmatiques était plus élevé chez les hommes. Cette observation est liée à la conception de l'étude. En effet à EGEA1 (1991-1995), des enfants asthmatiques (n=213) et des adultes asthmatiques (n=135) ont été recrutés [179] et parmi les enfants asthmatiques, 68,9% étaient des garçons [65].

Une consommation élevée d'antioxydants, tels que les vitamines C et E retrouvées dans les fruits et les légumes, a été trouvée associée à une baisse du niveau de stress oxydant [138]. Dans ces travaux, le niveau de 8-iso diminuait significativement avec la consommation de vitamine C chez les participants sans asthme, et les associations entre la pollution de l'air extérieur et le niveau du 8-iso sont restées consistantes après ajustement supplémentaire sur la consommation de vitamine C. Aucun lien entre la consommation d'antioxydants et les niveaux des POFs n'a été trouvé. Les vitamines C et E présentes dans le liquide tapissant les poumons compensent l'augmentation des oxydants et limitent les dommages pulmonaires liés au stress oxydant [191], et une étude menée chez des femmes françaises a montré que la consommation de légumes à feuilles, de tomates et de carottes, pouvait réduire la prévalence de l'asthme [192]. Cependant, aucun lien entre la consommation d'antioxydants et le statut asthmatique n'a été trouvé dans ces travaux de thèse.

De par leur structure chimique, leur composition, leur concentration dans l'air, les polluants peuvent être associés à des mécanismes de stress oxydant différents et donc *in fine* à des marqueurs biologiques spécifiques. Le NO₂, les NO_x, les PM₁₀ et les PM_{2.5} étaient associés à une augmentation des niveaux de POFs et ce indépendamment du statut asthmatique. Dans les analyses longitudinales menées chez les participants avec un asthme actuel à EGEA2 et suivis à EGEA3, l'O₃ et les PM₁₀ étaient associés positivement aux niveaux des POFs. Ces polluants étaient

donc associés à des dommages à la fois lipidiques, protéiques et de l'ADN. Seules les PM_{2.5} ont été trouvés associés à une augmentation du niveau du 8-iso chez les non asthmatiques et donc uniquement à des dommages lipidiques.

L'O₃ est connu comme étant un polluant avec un fort potentiel oxydant et peut augmenter le stress oxydant en diminuant la réponse antioxydante [217]. L'O₃ initie également le stress oxydant intracellulaire par formation d'ozonide et d'hydroperoxyde, active la formation de cytokines pro-inflammatoires et la peroxydation des lipides [166]. Comme expliqué dans l'article de Baeza *et al.*, lorsque la réponse antioxydante des cellules épithéliales aériennes n'est plus suffisante, les deux électrons de l'O₃ peuvent facilement oxyder les acides gras polyinsaturés tels que l'acide arachidonique [218] et donc augmenter la production du 8-iso. L'augmentation des niveaux des ERO par les PM_{2.5} peut se faire par des mécanismes qui leurs sont propres. Les PM_{2.5} ont la particularité d'être présentes à différents niveaux de l'arbre respiratoire et peuvent induire un stress oxydant pulmonaire et aussi systémique en atteignant les alvéoles pulmonaires. Les PM_{2.5} contiennent des métaux de transition tels que les ions fer et cuivre, des quinones et des HAP qui peuvent augmenter les concentrations d'ERO dans le liquide épithélial pulmonaire [166, 217]. De plus, les particules fines ont une plus grande surface de contact et sont chargées en molécules organiques qui augmentent leur réactivité et leur dangerosité [218]. De façon intéressante, une étude a montré que des particules issues des moteurs diesel mesurées dans les poumons de rats avaient une teneur en oxygène plus élevée après une exposition à l'O₃ [219]. Cette modification de la composition chimique des particules par l'O₃ induisait une inflammation pulmonaire et des lésions cellulaires. Le niveau d'ozonisation des particules polluantes semble donc intéressant à considérer pour étudier les effets des particules sur la santé. Une hypothèse pour expliquer d'une part l'association négative entre l'exposition à l'O₃ et l'O₃-estival avec le niveau du 8-iso et d'autre part l'association positive entre l'exposition aux PM_{2.5} et le niveau du 8-iso est que l'O₃ et les PM_{2.5} sont des polluants qui interagissent ensemble [219]. Ainsi, dans les modèles bi-polluants, l'O₃ et les PM_{2.5} n'étaient plus significativement associés au niveau du 8-iso, mais l'association significative entre l'O₃-estival et le niveau du 8-iso persistait. Les particules sont davantage formées en hiver tandis que l'O₃ est principalement formé en été. Ces résultats pourraient en partie être expliqués par le fait que l'O₃-estival a peu ou pas interagi avec les PM_{2.5} à la différence de l'O₃. D'autre part, les polluants peuvent être associés à un stress oxydant mesuré dans un compartiment biologique distinct. Les

gaz et les PM étudiés étaient associés à un stress oxydant mesuré dans le compartiment systémique, et seules les PM_{2.5} étaient associées à un stress oxydant mesuré dans le compartiment pulmonaire. Globalement, l'ensemble de ces résultats doit être interprété avec prudence car tous les polluants de l'air ont des propriétés oxydantes et interagissent entre eux, et pour un même marqueur biologique, les effets de la pollution de l'air extérieur peuvent être différents selon le compartiment biologique. Ces travaux suggèrent que la pollution de l'air extérieur est associée au stress oxydant local et systémique et à différents types de dommages. La pollution de l'air extérieur peut également induire une réponse inflammatoire et des modifications épigénétiques [98, 220]. Pour compléter ces travaux de thèse, des études sur les interactions gène-environnement permettraient d'identifier de nouveaux mécanismes impliqués dans l'asthme de l'adulte liés à l'exposition à la pollution de l'air extérieur.

Conclusion

Cette première partie de thèse apporte de nouvelles preuves d'un lien entre l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur et les phénotypes d'asthme chez les adultes et suggèrent que le stress oxydant au niveau pulmonaire et systémique peut jouer un rôle dans ces associations.

II. Associations entre pollution de l'air extérieur et fonction ventilatoire dans l'étude ELISABET et dans l'étude EGEA

En résumé, dans l'étude ELISABET, l'exposition au NO₂ et aux PM₁₀ était associée à une baisse significative du VEMS, de la CVF, du rapport VEMS/CVF, du DEM25-75, et du DEM75. L'exposition au SO₂ était associée à une baisse significative du VEMS, du rapport VEMS/CVF, du DEM25-75 et du DEM75. Dans l'étude EGEA, le trafic routier était associé à une baisse significative du VEMS et du rapport VEMS/CVF, l'O₃-estival à une baisse significative du rapport VEMS/CVF et du DEM25-75, et les PM₁₀ à une baisse significative du DEM25-75 et à une baisse, à la limite de la significativité, du VEMS et de la CVF. De manière inattendue le SO₂ était associé à une augmentation significative du rapport VEMS/CVF et du DEM25-75.

Dans la littérature, l'exposition au NO₂, aux PM₁₀ et au SO₂ – un polluant d'origine industrielle - a été trouvée associée à une baisse du VEMS [83, 84, 126, 127]. Dans l'étude ELISABET, les associations entre la pollution et le VEMS étaient significatives et la force des associations avait tendance à être supérieure à celle des autres études, et les associations négatives entre le NO₂, les PM₁₀ et le VEMS étaient cohérentes avec celles rapportées par Shikowski *et al.* (2005). Dans l'étude EGEA, une association négative et à la limite de la significativité entre les PM₁₀ et le VEMS a été observée et la force de l'association était similaire à celle observée par Forbes *et al.* (2009). Une étude menée à Grenoble vient appuyer l'association trouvée dans l'étude EGEA car elle a également montré que l'exposition aux PM₁₀ diminuait le VEMS exprimé en pourcentage prédit selon les équations de Stanojevic *et al.* (2008), parmi 354 adultes dont 164 participants à EGEA2 [221]. En ce qui concerne les liens entre le SO₂ et le VEMS, la force des associations était plus variable entre les études.

Des associations négatives entre le NO₂ et le rapport VEMS/CVF et entre les PM₁₀ et le rapport VEMS/CVF ont également été décrites dans la littérature [126, 127]. Dans l'étude ELISABET, les associations entre la pollution et le rapport VEMS/CVF étaient également négatives mais la force des associations était supérieure aux autres études. Dans la cohorte *Tasmanian Longitudinal Health Study* (TAHS), l'exposition au NO₂ était également associée à une baisse du VEMS et du rapport VEMS/CVF exprimés en z-scores mais pas de façon significative. La force des associations et les intervalles de confiance étaient relativement proches de ceux trouvés dans l'étude ELISABET [201]. Dans l'étude EGEA, les PM₁₀ étaient associées à un rapport

VEMS/CVF plus bas, pas de façon significative, mais la force de l'association était semblable à celle trouvée dans les travaux de Forbes *et al.* (2009) [127].

L'étude du lien entre l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur avec les débits expiratoires maximaux était l'une des forces de ce travail car seulement deux études se sont intéressées au lien entre la pollution et le DEM25-75, et aucune étude sur le lien entre la pollution et le DEM75 n'a été conduite. Une étude prospective menée chez 4742 adultes en Suisse a montré qu'une diminution des PM₁₀ de 10 µg/m³ sur 11 ans réduisait le taux annuel de diminution du DEM25-75 [222]. Dans la cohorte TAHS, l'exposition au NO₂ diminuait le DEM25-75 mais pas de manière significative alors que l'exposition au trafic routier définie comme « *vivre à moins de 200 mètres d'une route principale* » était associée à une baisse significative de ce paramètre avant la prise d'un bronchodilatateur parmi 1341 adultes [201]. La force de l'association entre le NO₂ et le DEM25-75 exprimé en z-score, et les intervalles de confiance étaient assez proches de ceux trouvés dans ELISABET. A la différence des associations entre le NO₂ et le SO₂ avec le DEM25-75, l'association entre les PM₁₀ et le DEM25-75 dans l'étude EGEA était assez cohérente avec celle rapportée dans l'étude ELISABET. Dans l'étude EGEA, lors de la constitution de l'échantillon d'analyse, les participants inclus avaient une CVF supérieure aux participants non inclus et les associations entre la pollution de l'air et la CVF ont pu être sous-estimées.

A la différence des autres paramètres de la fonction ventilatoire, les associations entre la pollution et la CVF dans l'étude ELISABET étaient davantage cohérentes avec celles trouvées dans EGEA et les études précédentes [126, 198], et ce malgré la diversité des populations, la méthode d'estimation de la pollution et le rang d'exposition. Plus particulièrement, les associations entre le NO₂ et la CVF étaient similaires entre l'étude ELISABET et l'étude de Shikowski *et al.* (2005) ainsi que les associations entre les PM₁₀ et la CVF entre les études ELISABET et EGEA et deux autres études [126, 198]. Dans la cohorte TAHS citée ci-dessus, bien que l'association entre le NO₂ et la CVF était non significative, la taille d'effet et les intervalles de confiance étaient assez consistants avec les résultats trouvés dans l'étude ELISABET [201].

D'autre part, les résultats observés dans l'étude ELISABET n'étaient pas concordants avec ceux du projet ESCAPE [83]. A partir de cinq études Européennes, ESCAPE a réalisé une méta-analyse sur les associations entre la pollution de l'air

extérieur et la fonction ventilatoire, et a observé des associations négatives et significatives entre le NO₂ et les PM₁₀ avec le VEMS et la CVF. La force des associations était beaucoup plus faible dans le projet ESCAPE que dans l'étude ELISABET. L'étude EGEA faisait partie des cinq études du projet ESCAPE, et les associations entre les PM₁₀, le VEMS et la CVF étaient plus fortes dans les travaux de thèse tandis que les associations entre le NO₂, le VEMS et la CVF étaient davantage consistantes. Ces différences de résultats étaient peut-être liées à la constitution de l'échantillon. Dans la méta-analyse, les auteurs se sont également intéressés à l'impact de la pollution de l'air extérieur sur le changement de la fonction ventilatoire mais aucune association significative n'a été trouvée [83]. Enfin, dans l'étude menée à Grenoble où des participants d'EGEA2 ont été inclus, l'exposition aux PM₁₀ était négativement associée à une la CVF exprimée en % prédit selon les équations de Stanojevic *et al.* (2008) [221], résultat cohérent avec mes travaux.

Les associations entre l'exposition à l'O₃ et aux PM_{2.5} avec la fonction ventilatoire ont également été étudiées dans l'étude EGEA. Dans la littérature, deux études ont investigué les associations entre l'exposition à long-terme à l'O₃ et la fonction ventilatoire chez les adultes [84, 127]. Dans la première étude, une association significative et négative entre l'O₃ et la CVF parmi 3115 adultes suisses a été rapporté [84]. Dans la seconde étude menée au Royaume-Uni, aucun lien entre l'O₃ et le rapport VEMS/CVF n'a été observé mais l'exposition à l'O₃ augmentait de façon inattendue le VEMS chez des adultes [127]. Les résultats de cette seconde étude n'étaient pas cohérents avec ceux trouvés dans l'étude EGEA où les associations étaient négatives et non significatives. Cette hétérogénéité des résultats peut être liée aux méthodes employées pour modéliser les niveaux de pollution. Dans EGEA, des modèles LUR ont été utilisés et des modèles de dispersion atmosphérique basés uniquement sur les paramètres météorologiques et les inventaires d'émissions ont été utilisés dans l'étude précédente [127]. De plus, dans cette dernière, l'association positive entre l'O₃ et le VEMS pouvait être le reflet de l'association négative et significative observée entre le NO₂ et le VEMS. Dans l'étude EGEA, lors de la constitution de l'échantillon d'analyse, les participants inclus étaient exposés à des niveaux plus faibles d'O₃ et d'O_{3-estival} que les participants non inclus, et les associations entre l'O₃ et l'O_{3-estival} et la fonction ventilatoire ont pu être sous-estimées.

La plupart des études ont étudié les associations entre les PM_{10} et la fonction ventilatoire, plutôt que les $PM_{2.5}$. Une étude menée dans le nord-est des États-Unis a montré une association négative et significative entre l'exposition à long-terme aux $PM_{2.5}$ avec le VEMS et la CVF chez les adultes [198], à la différence de l'étude menée par le projet européen ESCAPE [83]. Dans l'étude EGEA, bien que les associations entre les $PM_{2.5}$ avec le VEMS, la CVF et le rapport VEMS/CVF n'étaient pas significatives, la force des associations était assez similaire avec celle de l'étude américaine [198]. La corrélation entre les PM_{10} et les $PM_{2.5}$ est forte. Cependant, la toxicité des $PM_{2.5}$ est généralement plus importante en raison de leur composition chimique, de leur plus grande surface de réactivité et de leur pénétration plus profonde dans les bronches [103]. L'estimation de l'exposition à différents types de PM est donc intéressante pour étudier son impact sur la fonction ventilatoire. De manière inattendue, le SO_2 augmentait significativement le rapport VEMS/CVF et le DEM25-75 dans l'étude EGEA, et en raison d'associations négatives et significatives entre l' O_3 -estival et ces deux paramètres, des modèles bi-polluants ont été réalisés. Les associations positives avec le SO_2 étaient beaucoup moins fortes et devenaient non significatives, et les associations avec l' O_3 -estival étaient toujours négatives et l'association entre l' O_3 -estival et le DEM25-75 était assez proche du seuil de significativité. Dans l'étude EGEA, les participants inclus étaient exposés à des niveaux plus élevés de SO_2 que ceux non inclus pouvant induire un biais de sélection et une surestimation des associations avec le SO_2 . Ces résultats illustrent de nouveau la difficulté de distinguer l'effet propre d'un polluant sur la santé en raison des nombreux polluants présents dans l'air et de leurs interactions.

Chez les asthmatiques, la fonction ventilatoire varie avec le temps et en amplitude, et dans une plus grande mesure que chez les sujets en bonne santé [2]. L'interaction entre le statut asthmatique et la pollution de l'air extérieur sur la fonction ventilatoire a donc été étudiée. Dans l'étude ELISABET, le statut asthmatique modifiait les associations entre le SO_2 , le VEMS et la CVF. L'exposition au SO_2 était associée à un VEMS et à une CVF plus bas chez les participants asthmatiques et non asthmatiques. La force des associations était environ trois fois plus élevée chez les asthmatiques, et les associations étaient significatives uniquement chez les asthmatiques. Ces résultats étaient cohérents avec une étude précédente rapportant des associations négatives entre le NO_2 et les PM_{10} avec le VEMS et la CVF chez les participants asthmatiques et non asthmatiques, et même si les associations

étaient non significatives, elles étaient plus fortes chez les participants asthmatiques [83]. De même, dans l'étude EGEA, le statut asthmatique modifiait l'association entre la charge du trafic routier et le VEMS. L'association était négative et significative chez les participants asthmatiques, et l'association était positive et non significative chez les participants sans asthme. Le statut asthmatique modifiait également les associations entre le NO₂, les NO_x et le VEMS, et les associations étaient négatives uniquement chez les participants sans asthme et non significatives dans les deux groupes. Globalement, les résultats sont très hétérogènes et des analyses supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre l'interaction entre le statut asthmatique et la pollution de l'air extérieur sur la fonction ventilatoire.

Le statut allergique peut également être associé à une fonction ventilatoire plus basse. Dans une étude conduite au Royaume-Uni, un haut niveau d'IGE spécifique lié aux acariens, aux chats et aux chiens était associé à une baisse du VEMS parmi 792 adultes [79]. Une autre étude anglaise a montré que les sujets à la fois sensibilisés et exposés à de hauts niveaux d'allergènes intérieurs avaient un VEMS plus bas que ceux qui étaient non sensibilisés et non exposés [223]. Dans l'étude EGEA, le statut allergique modifiait l'association entre les PM_{2.5} et la CVF, à la limite de la significativité, et l'exposition aux PM_{2.5} était associée à une CVF plus basse à la limite de la significativité chez ceux présentant une sensibilisation allergique. Ce résultat suggère une interaction entre les PM_{2.5} et les allergènes sur la CVF ; en effet, les polluants de l'air extérieur interagissent avec les allergènes [98], et les PM dont les PM_{2.5} sont connues pour renforcer la réponse inflammatoire allergique [224].

Enfin, il est bien connu que le tabagisme est un facteur de risque pour la santé respiratoire ; il a été trouvé associé à une diminution de la fonction ventilatoire chez les adolescents et les adultes [76, 77], et l'arrêt du tabagisme limite la baisse de la fonction ventilatoire [78]. L'interaction entre le statut tabagique et la pollution de l'air extérieur sur la fonction ventilatoire a donc été étudiée. Dans l'étude ELISABET, le tabagisme modifiait de façon significative les associations entre le SO₂, les PM₁₀ et les DEM, et l'association entre le SO₂ et le rapport VEMS/CVF. Chez les fumeurs, les associations étaient négatives et significatives, et elles étaient plus fortes chez les fumeurs actuels que chez les ex-fumeurs. Chez les non-fumeurs, la force des associations était proche de zéro. Ces résultats pourraient s'expliquer en partie par le fait que le tabagisme est associé à une fonction ventilatoire plus basse et que ses effets s'ajoutent à ceux de la pollution. Une étude japonaise menée auprès de 730 sujets de plus de 65 ans, suggère que dans le contexte d'une exposition à la

pollution de l'air extérieur, le tabagisme entraîne une perte supplémentaire de la fonction ventilatoire [225]. Cependant, ces résultats n'étaient pas cohérents avec ceux d'une étude précédente où les associations entre les PM₁₀, le NO₂ et le SO₂ avec le VEMS étaient plus importantes chez les anciens fumeurs et plus faibles chez les fumeurs actuels et les non-fumeurs [127]. Dans un autre travail, l'interaction avec le statut tabagique était à la limite de la significativité et les anciens fumeurs présentaient un VEMS plus bas en lien avec l'exposition aux PM_{2.5} comparés aux non-fumeurs, et aucune association n'a été observée chez les fumeurs actuels [198]. Les auteurs de ce dernier travail avaient fait comme hypothèse : *"les fumeurs actuels peuvent être moins sensibles parce que les blessures quotidiennes causées par le tabagisme actif peuvent masquer tout dommage supplémentaire causé par une exposition prolongée à la pollution."* Les résultats sur l'interaction entre le tabagisme et la pollution de l'air extérieur sur la fonction ventilatoire sont très hétérogènes, et des études supplémentaires, dont des études toxicologiques sont donc nécessaires. Les niveaux de pollution de l'air extérieur et certains paramètres de la fonction ventilatoire étaient différents entre les villes de l'étude EGEA. L'interaction entre la ville et la pollution de l'air extérieur sur la fonction ventilatoire a été étudiée, et la ville modifiait significativement l'association entre la charge du trafic routier et le rapport VEMS/CVF. Les associations étaient négatives dans les villes sauf à Lyon, et significatives à Paris et Marseille, avec un effet plus marqué à Marseille. Globalement, de nombreux tests d'interaction ont été effectués et certaines observations peuvent être simplement liées à l'effet du hasard.

Les analyses menées dans l'étude EGEA ont certainement manqué de puissance statistique et ont été menées dans un cadre transversal comme dans l'étude ELISABET ne permettant pas d'étudier la causalité des associations. L'approche longitudinale entre EGEA1 et EGEA2 aurait été possible mais la temporalité entre les données de pollution de l'air extérieur et le changement de la fonction ventilatoire n'aurait pas été respectée, d'autant plus que les données de pollution ESCAPE rétropolées à EGEA1 n'étaient pas disponibles. Les études EGEA et ELISABET ont recruté des participants dans plusieurs grandes villes françaises avec une bonne couverture des habitants dans l'est du pays. Pour compléter ces travaux, des études doivent être menées dans l'ouest et dans le centre. En effet, les résultats trouvés dans ces travaux de thèse sont difficilement extrapolables à l'ensemble de la population française car les sources d'émission et les niveaux de pollution ainsi que

la composition des PM sont hétérogènes sur le territoire français [226], et dans l'étude EGEA, les cas ont été recrutés uniquement à l'hôpital et peuvent être différents des asthmatiques en population générale.

L'un des principaux points forts de ce travail était l'estimation de la pollution de l'air extérieur à l'adresse résidentielle de chaque participant. Toutefois, un biais de classement non différentiel a pu se produire car les participants passent environ 80% de leur temps à l'intérieur et dans les transports en commun [227], et les données sur les déplacements des participants n'étaient pas disponibles. Des modèles plus récents appelés *time-activity pattern* permettent de mesurer l'exposition personnelle des participants mais demandent de collecter un nombre important d'informations sur le temps passé à l'extérieur, au travail et à la maison et sur l'utilisation des transports en commun. Cette collecte peut se révéler difficile pour des études de grande taille [183]. Afin d'améliorer la temporalité entre les niveaux de NO₂, NO_x et PM₁₀ et la fonction ventilatoire dans EGEA, les estimations de pollution rétopolées issues des modèles ESCAPE ont été utilisées et seules les estimations de PM₁₀ rétopolées étaient associées, à la limite de la significativité, à la CVF. Les associations avec les données de pollution rétopolées et non rétopolées étaient relativement similaires étant donné la forte corrélation entre ces données.

Dans l'étude EGEA, des modèles à effet aléatoire sur la ville ont été utilisés car les niveaux de polluants étaient statistiquement différents entre les villes, et ces modèles sont utiles pour prendre en compte la variation des niveaux de pollution entre les villes [228]. Initialement dans l'étude ELISABET, des modèles à effet aléatoire sur la ville n'étaient pas envisagés. Pour vérifier la robustesse des résultats et en raison de niveaux de pollution statistiquement différents entre la CUD et la CUDL, j'ai également utilisé des modèles à effet aléatoire sur la communauté urbaine et les résultats étaient identiques (résultats non montrés). La dépendance familiale a également été prise en compte à travers un effet aléatoire dans l'étude EGEA car comme expliqué dans la première partie de la thèse, les individus d'une même famille partagent des facteurs environnementaux, comportementaux et génétiques. Plusieurs études familiales ont d'ailleurs montré un rôle de l'agrégation familiale dans la mesure de la fonction ventilatoire [229]. Dans l'étude PAARC (Pollution Atmosphérique et Affections Respiratoires Chroniques), les corrélations entre les enfants et les parents, et entre les conjoints, étaient significatives pour la CVF, le

VEMS et le DEM25-75 [230]. Le rôle de l'agrégation familiale dans la mesure de la fonction ventilatoire peut être environnemental mais aussi génétique. Dans une étude familiale menée aux États-Unis, les variations génétiques sur les chromosomes 2 et 6 ont été trouvées associées au VEMS et au rapport VEMS/CVF [73].

En 2012, la GLI a présenté des équations de prédiction spirométriques pour les sujets âgés de 3 à 95 ans à partir de valeurs mesurées dans une grande population européenne [50]. L'analyse des données spirométriques a montré que les valeurs de référence de la GLI peuvent être utilisées pour une population française âgée de 40 à 65 ans, et donc sont adaptées pour l'enquête ELISABET [231]. Les valeurs issues de la GLI-2012 prennent déjà en compte l'âge, le sexe, la taille et l'ethnie mais les modèles statistiques utilisés dans les travaux de thèse ont cependant été ajustés sur ces variables afin de limiter au maximum la confusion résiduelle. D'autres variables d'ajustement ont également été prises en compte dans les deux études telles que le statut asthmatique, l'exposition professionnelle aux poussières, fumées, gaz et vapeurs et diverses variables liées au statut socioéconomique à la fois au niveau individuel (niveau d'éducation) et au niveau de l'IRIS (revenu médian et indice EDI). Le statut socioéconomique peut être une cause de confusion résiduelle car il est souvent associé à divers problèmes de santé, et aux expositions à la pollution de l'air extérieur [232]. Dans les deux études, les participants avec un haut niveau d'éducation étaient plus exposés aux NO_x et au NO₂, résultat cohérent avec une précédente revue de la littérature [200]. J'ai également observé que les participants les moins éduqués avaient une fonction ventilatoire plus basse. Ces résultats étaient en accord avec une revue de la littérature rapportant des corrélations négatives entre le statut socioéconomique et la fonction ventilatoire chez les adultes et les enfants [81]. Dans l'étude ELISABET en raison d'un éventuel surajustement, les variables liées au statut socioéconomique de l'IRIS, n'ont pas été incluses dans les analyses principales. Après ajustement sur ces variables, la plupart des associations entre la pollution de l'air extérieur et la fonction ventilatoire sont restées similaires. Parmi ces variables, la densité de population de l'IRIS peut être fortement corrélée à de nombreuses sources de pollution de l'air extérieur, et par conséquent, l'ajustement sur ce facteur peut être remis en question. L'activité physique a été prise en compte car elle a été trouvée associée à la fonction ventilatoire [233, 234], et les résultats sont restés robustes. L'emploi de produits d'entretien ménagers a également été pris

en compte dans les modèles comme indicateur de l'exposition à la pollution de l'air intérieur dans l'étude EGEA. Dans la littérature, la température et l'humidité extérieures ont été trouvées associées à la fonction ventilatoire [235]. Une cohorte auprès de 1103 hommes, dont la majorité d'entre eux avaient plus de 65, a montré des associations significatives entre l'augmentation à court-terme de la température ambiante ou de l'humidité relative et la diminution de la CVF et du VEMS [235]. Dans l'étude ELISABET et dans l'étude EGEA, les données sur la température et l'humidité sont disponibles et pourront être prises en compte dans des travaux ultérieurs pour limiter la confusion résiduelle.

Le type de spiromètre utilisé dans les études peut biaiser les liens entre la pollution et la fonction ventilatoire notamment dans les études où l'utilisation d'un spiromètre spécifique est associée à l'exposition [236]. Dans les études multicentriques, différents spiromètres peuvent être utilisés dans les villes où les niveaux d'exposition sont différents [236]. Ici, l'appareil était le même dans les villes, le spiromètre SPIRODYN'R dans les villes EGEA et le spiromètre MEdisoft micro 6000 dans les villes d'ELISABET, limitant ce biais. Les spiromètres à pneumotachomètre fournissent des mesures fiables à la fois pour les débits et les volumes pulmonaires. Ils ont été régulièrement calibrés et équipés d'un thermostat car ils sont sensibles à la température, à l'humidité et à la pression atmosphérique [49, 236]. En vue de la standardisation des volumes et des débits mesurés, les données spirométriques ont été obtenues dans les conditions *body temperature, ambient pressure, saturated* (BTPS) [58, 237], et les spirométries ont été réalisées selon une procédure rigoureuse par du personnel qualifié limitant la variabilité inter-techniciens.

Les niveaux de NO₂ et de PM₁₀ ont été sensiblement estimés pendant la même période dans les deux études, entre 2009 et 2010 dans l'étude EGEA et entre 2010 et 2013 dans l'étude ELISABET. Quant au niveau de SO₂, il a été estimé en 2004 dans l'étude EGEA et entre 2012 et 2013 dans l'étude ELISABET. Les émissions de SO₂ ont diminué depuis les années 2000 [226], expliquant des niveaux plus faibles dans l'étude ELISABET. Dans cette dernière, le niveau de SO₂ a été estimé uniquement dans la CUD, zone urbaine caractérisée par un dense tissu industriel. La plupart des industries ont diminué leur niveau de SO₂ entre 2009 et 2013 à l'exception d'une industrie sidérurgique dont les émissions de SO_x ont augmenté en moyenne de 10,3% par an [238]. Dans la CUDL, les données sur le niveau du SO₂

n'étaient pas disponibles et le niveau n'était pas pour autant nul. En effet, une étude menée en 2007, boulevard de la liberté à Lille, a estimé le niveau moyen de SO₂ à 1,4 µg/m³ [239]. Dans l'étude EGEA, le rang interquartile du niveau de NO₂ était trois fois plus élevé, et celui des niveaux de PM₁₀ et de SO₂ était deux fois plus élevé, traduisant une hétérogénéité spatiale plus importante des niveaux de pollution aux adresses résidentielles des participants inclus dans cette étude.

A Lille, la pollution est essentiellement issue du trafic routier avec une pollution de fond urbaine élevée et des pics de pollution à proximité des grands axes routiers. Le secteur résidentiel-tertiaire contribue à 30% de l'émission des PM₁₀ [240]. L'industrie contribue à la majorité des émissions de SO₂ [240], et les principaux secteurs sont le textile, la chimie et l'agroalimentaire. A Dunkerque, la pollution est également issue du trafic routier mais surtout des activités industrielles [238, 241]. La pollution de fond est moins élevée qu'à Lille, et cette ville est balayée par la brise de mer et des vents sud-ouest. Les sources émettrices de polluants d'origine industrielle se concentrent principalement dans la zone industrialo-portuaire. Elle regroupe des industries de plusieurs secteurs tels que la sidérurgie, la métallurgie, la chimie et la transformation d'énergies [241]. La faible variabilité des niveaux de pollution aux adresses résidentielles dans les deux communautés urbaines d'ELISABET pourrait s'expliquer par le fait que les participants vivaient très proches les uns des autres et donc les valeurs d'exposition étaient relativement semblables.

Les quatre villes d'EGEA se distinguaient elles aussi par des caractéristiques topographiques et climatiques, et des sources d'émission de pollution diverses. A Paris, les émissions de pollution sont largement liées au trafic routier en raison de nombreuses avenues avec un fort trafic routier et des axes périphériques comprenant plus de 200 000 véhicules par jour [242]. Le résidentiel-tertiaire est également une source de pollution importante, et les plateformes aéroportuaires et l'industrie manufacturière contribuent entre 5 à 7 % aux émissions de NO_x. Les principales sources de pollution à Marseille sont le trafic routier, le site de pétrochimie de l'Etang de Berre, l'aéroport de Marseille-Provence. La ville est aussi caractérisée par une activité portuaire et une usine de sidérurgie à Fos sur mer [243]. A Lyon, les principales sources d'émission des polluants de l'air sont le trafic routier, les industries et le tertiaire [244, 245]. Les conditions climatiques sont particulières avec des vents parfois intenses, orientés sur l'axe Nord-Sud pouvant favoriser l'été l'import d'O₃ du sud de la France, et en fin d'hiver l'import de poussières. Les

inversions de températures favorisent la stagnation des polluants à basse altitude. Cette agglomération présente également des reliefs au nord et à l'ouest. L'activité industrielle est dense dans le sud avec notamment l'industrie de la chimie. La ville de Grenoble est quant à elle caractérisée par un relief et des conditions météorologiques défavorables à la dispersion des polluants [246]. Les principales sources d'émission sont le trafic routier, le chauffage au bois et l'activité industrielle. Grenoble possède deux zones industrielles, le site de Brignoud qui jusqu'à 2004 a vu se succéder diverses activités industrielles telles que la métallurgie, la papeterie, l'électrochimie et la production de chlore et de soude [247], et la plateforme chimique et production d'énergie de Solvay. Globalement, les niveaux de pollution étaient très variables d'une ville à une autre en raison des sources d'émission, des conditions topographiques et météorologiques, et de nombreux paramètres tels que le degré d'urbanisation, la densité de population, la présence d'espaces verts, la superficie des terres agricoles, la présence de plateformes aéroportuaires et la densité des infrastructures routières [248]. Parmi les paramètres météorologiques, la température et l'humidité extérieures ont été trouvées associées aux niveaux de la pollution de l'air [249]. Dans ces travaux de thèse, les résultats étaient plus consistants avec les PM_{10} qu'avec le NO_2 et le SO_2 (exceptée la force de l'association entre le SO_2 et la CVF identique entre les études ELISABET et EGEA) alors que les PM sont très hétérogènes en raison de leur granulométrie, de leur composition chimique et de leur source de production. Le NO_2 est un polluant principalement secondaire formé à partir de l' O_3 sous l'action du soleil. L'altitude, les vents et les rayonnements ultraviolets sont différents selon la ville, et par conséquent, le niveau de NO_2 peut-être plus ou moins élevé et plus ou moins transformé en O_3 . Le SO_2 est principalement un indicateur de pollution industrielle et en fonction des activités industrielles, d'autres polluants peuvent être associés aux émissions de SO_2 comme les dioxines, les solvants, le benzène, le monoxyde de carbone et certains COV. Ces combinaisons de polluants peuvent impacter différemment la fonction ventilatoire et expliquer en partie les différences de résultats.

L'hétérogénéité des résultats peut aussi s'expliquer par la procédure d'estimation de la pollution de l'air extérieur, et notamment par la méthode de géocodage des adresses résidentielles des participants. L'étude conduite par Jacquemin *et al.* (2013) a montré que les méthodes de géocodage utilisées pour attribuer les estimations de pollution au niveau individuel impactaient les associations entre la

pollution et la fonction ventilatoire [221]. La méthode de géocodage *building matching* et par interpolation spatiale ont été comparées [221]. Dans la méthode *building matching* chaque adresse résidentielle était géocodée en utilisant les cartes cadastrales françaises disponibles en ligne pour déterminer les coordonnées du centre du bâtiment. La méthode d'interpolation spatiale assignait chaque adresse résidentielle à un segment de rue dont l'adresse était géo référencée dans une base de données puis la position de l'adresse était interpolée sur la longueur du segment. Les niveaux de pollution étaient surestimés avec l'interpolation spatiale car les coordonnées sont plus proches de la rue et du trafic routier alors que dans la méthode *building matching* les coordonnées sont au centre du bâtiment. De plus, lorsque l'interpolation spatiale est utilisée, la localisation d'une adresse est estimée proportionnellement à la longueur du segment de rue tandis que la méthode *building matching* repose sur la localisation exacte de chaque adresse. Dans la procédure d'ESCAPE, les adresses ont été géocodées par *building matching* tandis que dans la procédure d'IFEN, les adresses ont été géocodées par une méthode d'interpolation spatiale. Dans l'étude ELISABET, les adresses ont été géocodées en utilisant la BAN qui est constituée par la collaboration entre Etalab, La Poste, l'Institut national de l'information géographique et forestière, la direction générale des Finances publiques et OpenStreetMap France [250]. Dans la BAN, les adresses avec un numéro sont géocodées précisément par *building matching* et chaque adresse géocodée renvoie à diverses informations telles que la longitude, la latitude, la voie, le code de l'Institut national de la statistique et des études économiques (code INSEE) de la commune et le code postal de l'adresse [251].

La deuxième étape qui peut différer dans la procédure d'estimation de la pollution est la modélisation des niveaux de pollution [183]. Les modèles élaborés par ESCAPE étaient des modèles de régression LUR, les modèles d'IFEN étaient des modèles d'interpolation géostatistique et les modèles d'ATMO étaient des modèles de dispersion. Les modèles LUR sont définis à partir de variables prédictives de la pollution et peuvent estimer les niveaux de pollution en tout point de la zone. Ils ont l'avantage de prendre en compte la variabilité spatiale des polluants et captent les variations à faible échelle. Les modèles d'interpolation estiment les niveaux de pollution à d'autres endroits que les stations de mesure. La méthode du *krigeage* est une version améliorée qui fait appel à des techniques géostatistiques prenant en compte des données spatiales. Les modèles d'interpolation captent difficilement les variations à faible échelle et demandent un réseau de station de mesure dense et

homogène sur la zone. Les modèles de dispersion sont basés sur les émissions de pollution et prennent en compte à la fois les variations temporelles et spatiales des polluants. Ils doivent cependant être validés par les données des stations de mesure. La troisième étape est l'attribution des niveaux de pollution aux adresses des participants. Dans la procédure d'ESCAPE, les niveaux étaient directement attribués *via* les modèles LUR limitant le biais de mesure. Dans les procédures d'IFEN et d'ATMO, les niveaux de pollution ont été attribués par interpolation. La résolution cartographique était de 4 kilomètres pour IFEN et de 50 mètres pour ATMO. Malgré une résolution élevée dans la procédure IFEN, elle était adaptée pour l'O₃ et le SO₂ qui sont des polluants homogènes dans l'espace [125]. La résolution spatiale d'ATMO était quant à elle très précise limitant le biais de mesure. Les procédures d'estimation des niveaux de pollution étaient différentes dans les études rendant difficile la comparaison des résultats et peuvent expliquer en partie l'hétérogénéité des résultats.

D'autres éléments comme la dose absorbée et la sensibilité individuelle peuvent influencer les effets des polluants de l'air extérieur sur la santé [227]. La dose absorbée dépend de la concentration du polluant, de la durée d'exposition et du niveau d'activité physique. Dans les pays industrialisés, les individus passent environ 80% de leur temps à l'intérieur et dans les transports, et donc la dose absorbée est en grande partie liée à la pollution de l'air intérieur [227]. L'activité physique augmente la ventilation des poumons et donc la quantité de polluants dans l'organisme. Enfin même si deux individus reçoivent la même dose de polluants, ils peuvent avoir des effets différents en raison de leur sensibilité [227]. Les enfants, les personnes âgées, les femmes enceintes et les personnes atteintes de maladies cardiaques ou pulmonaires sont plus vulnérables aux effets de la pollution et cette vulnérabilité est étroitement liée aux facteurs génétiques.

Les mécanismes biologiques sous-jacents par lesquels la pollution de l'air extérieur induit une fonction ventilatoire plus basse ne sont pas complètement clairs mais le stress oxydant est suggéré. En effet, la fonction ventilatoire peut diminuer avec un niveau élevé de stress oxydant [134], et l'exposition à la pollution de l'air extérieur a été trouvée associée à une augmentation des niveaux du stress oxydant [98]. Pour compléter ce travail, des études sur les mécanismes biologiques aideraient à mieux comprendre les effets de la pollution de l'air extérieur sur la fonction ventilatoire. Enfin, l'hérédité et les déterminants génétiques peuvent également être responsables des différences observées dans la fonction ventilatoire. Des travaux

incluant des adultes de l'étude EGEA ont montré que certains déterminants génétiques étaient impliqués dans la différence de fonction ventilatoire et variaient en fonction du statut asthmatique [252]. Des études supplémentaires sur le rôle des facteurs génétiques dans les associations entre la pollution de l'air extérieur et la fonction ventilatoire ainsi que les interactions gène-environnement sont nécessaires pour compléter ces travaux.

Conclusion

Cette deuxième partie de thèse apportent de nouvelles connaissances sur les associations entre l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur et la fonction ventilatoire incluant les débits expiratoires maximaux.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

L'objectif général de cette thèse était d'étudier l'impact de la pollution de l'air extérieur sur la santé respiratoire des adultes dans deux études épidémiologiques françaises : l'étude cas-témoins et familiale EGEA et l'étude en population générale ELISABET. L'association entre l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur et différents phénotypes d'asthme, et le rôle de la voie biologique du stress oxydant dans ces associations ont été étudiés dans EGEA. Dans les analyses transversales, l'O₃ et le trafic routier étaient associés à l'asthme actuel. Le niveau du 8-iso un biomarqueur de dommages mesuré dans le CAE, augmentait avec l'exposition aux PM_{2.5} et diminuait avec l'exposition à l'O₃ et à l'O₃-estival. Les niveaux des POFs, un biomarqueur de dommages mesuré dans le plasma, augmentaient avec l'exposition au NO₂, aux NO_x, aux PM₁₀ et PM_{2.5}. Un niveau élevé de 8-iso était associé à l'asthme actuel et des niveaux élevés de POFs étaient associés au mauvais contrôle de l'asthme. Dans les analyses longitudinales, l'exposition à l'O₃ augmentait les niveaux des POFs, et les niveaux des POFs étaient associés à l'asthme persistant. L'étude du rôle des POFs comme médiateurs dans l'association entre l'O₃ et l'asthme persistant montrait que l'O₃ était associé à l'asthme persistant à travers un effet indirect médié par les POFs, représentant 41% de l'effet total.

L'association entre l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur et la fonction ventilatoire a été étudiée dans ELISABET et EGEA. Dans ELISABET, l'exposition au NO₂ et aux PM₁₀ était associée à une baisse du VEMS, de la CVF, du rapport VEMS/CVF, du DEM25-75 et du DEM75. L'exposition au SO₂ était associée à une baisse du VEMS, du rapport VEMS/CVF, du DEM25-75 et du DEM75. Dans EGEA, le trafic routier était associé à une baisse du VEMS et du rapport VEMS/CVF, l'O₃-estival à une baisse du rapport VEMS/CVF et du DEM25-75 et les PM₁₀ à une baisse du DEM25-75, et à une baisse à la limite de la significativité du VEMS et de la CVF. L'exposition au SO₂ était associée à une augmentation du rapport VEMS/CVF et du DEM25-75.

Ces travaux de thèse apportent de nouvelles preuves chez les adultes 1) d'un lien entre l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur et les phénotypes d'asthme et suggèrent que le stress oxydant au niveau pulmonaire et systémique peut jouer un rôle dans ces associations, et 2) d'un lien entre l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur et la fonction ventilatoire y compris les débits expiratoires maximaux.

Les effets de la pollution de l'air extérieur sur la santé respiratoire peuvent sembler faibles au niveau individuel mais toutes les populations sont exposées à la pollution de l'air, et ce de façon chronique, ce qui en fait un facteur de risque majeur pour la santé des populations. Dans ces travaux, les effets délétères de l'exposition à la pollution de l'air extérieur sur le système respiratoire ont été observés avec des niveaux moyens proches des seuils fixés par l'OMS et inférieurs aux seuils fixés par l'union européenne ce qui suggère que la législation actuelle pourrait être plus stricte. Malgré une baisse des niveaux de pollution en France entre 2007 et 2018, la France a été avertie à plusieurs reprises par la commission européenne pour le dépassement des valeurs limites pour les émissions du NO₂ et des PM₁₀, et en mai 2018, la commission européenne a renvoyé la France devant la cour de justice européenne [253]. En Juin 2019, la justice française a reconnu une « faute » de l'état dans sa politique de lutte contre la pollution de l'air entre 2012 et 2016 en Ile-de-France suite à une plainte de deux patientes souffrant de problèmes respiratoires [254]. La réduction des émissions de pollution constitue toujours un enjeu de Santé Publique et elle doit se faire par la Recherche et la communication des preuves scientifiques à la population et aux politiques, le changement des comportements individuels et les actions gouvernementales à travers la législation et l'éducation.

De ces travaux de thèse découlent plusieurs perspectives. La composition chimique et la granulométrie des PM sont spécifiques et déterminent la toxicité de la particule. Etudier l'impact des particules très fines et ultrafines sur la santé respiratoire et la composition chimique des PM complèterait ces travaux. Actuellement, les modèles pour estimer les niveaux des polluants à l'adresse résidentielle sont de plus en plus sophistiqués et prennent en compte de nombreux cofacteurs. Cependant, estimer le niveau des polluants uniquement à l'adresse résidentielle n'est pas représentatif de la véritable exposition des participants. La collecte des données au niveau individuel grâce aux capteurs portables permet et permettra de connaître la véritable exposition des individus à la pollution de l'air extérieur. Certains capteurs reliés à une application *smartphone* permettent déjà de cartographier les niveaux de pollution pour visualiser, en temps réel et dans chaque lieu, le niveau d'exposition à la pollution de l'air extérieur. Ces mesures sont utiles pour alerter les sujets les plus fragiles mais aussi pour évaluer l'impact sur la santé.

L'étude des liens entre la pollution de l'air extérieur, les marqueurs biologiques et les phénotypes d'asthme est intéressante mais très complexe ; l'air est formé de nombreux polluants qui interagissent entre eux, les marqueurs biologiques et leurs interactions sont multiples, et les phénotypes d'asthme peuvent partager des caractéristiques communes. Les phénotypes d'asthme qui partagent les mêmes processus physiopathologiques sont appelés endotypes, et peuvent être identifiés à partir de méthodes de classification qui intègrent des variables cliniques et biologiques. Dans l'étude EGEA, des phénotypes d'asthme ont été identifiés à partir de caractéristiques cliniques telles que les symptômes respiratoires et les exacerbations d'asthme et de caractéristiques biologiques telles que les niveaux d'éosinophiles, de neutrophiles, de 8-iso exhalé et de POFs plasmatiques [255].

D'autre part, une nouvelle manière d'évaluer l'environnement d'un individu est de prendre en compte l'exposome ou l'ensemble des expositions rencontrées tout au long de la vie, telles que les expositions à la pollution de l'air intérieur et extérieur, l'usage des médicaments, le tabagisme, l'alimentation et les expositions professionnelles. Quelques méthodes existent pour évaluer comment des expositions environnementales multiples et complexes sont associées aux maladies. Récemment, les études d'associations à l'échelle de l'environnement (*Environment-wide associations studies* - EWAS) pour rechercher l'ensemble des facteurs environnementaux associés aux maladies ont été proposées ainsi que des « globes exposomes » pour décrire les corrélations entre les expositions. Ces globes exposomes aident à définir des profils d'exposition et couplés aux études EWAS peuvent être utiles pour identifier des comportements tels que le tabagisme. De plus, les études sur les interactions gène-environnement aideraient à mieux comprendre les effets de la pollution de l'air sur la santé respiratoire, et intégrer les globes exposomes fournirait des indices sur d'autres voies biologiques liées aux gènes. Dans l'étude ELISABET et l'étude EGEA, ces nouvelles méthodes pourront être réalisées en utilisant les données disponibles sur de multiples expositions.

Enfin, l'étude des associations entre des profils d'expositions et des endotypes peut être une alternative aux analyses de médiations complexes qui intègrent de multiples marqueurs biologiques, et peut être réalisée dans l'étude EGEA.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Global Initiative for asthma. Asthma management and prevention for adults and children older than 5 years. A Pocket guide for health professionals. 2019.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018.
3. OMS | Asthme. World Health Organization; 2017 [cité le 11 Avril 2018]; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/fr/>
4. Les différents types d'asthme - Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. [cité le 11 Avril 2018]. <http://www.chu-toulouse.fr/les-differents-types-d-asthme>
5. Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. *Lancet* 2015; 386: 1086–1096.
6. Antiasthmiques: Les points essentiels. 2016 [cité le 8 Mars 2017]. <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiasthmiques-les-points-essentiels>
7. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH, Diamant Z, *et al.* ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601526.
8. Warot D. Pharmacologie bronchopulmonaire Médicaments de l'asthme Voie inhalée. 2002 [cité le 8 Mars 2017]. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/EIApneumo/PharmacoPneumoEIA.pdf>
9. Chung KF. New treatments for severe treatment-resistant asthma: Targeting the right patient. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1: 639–652.
10. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, *et al.* After asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2018; 391: 350–400.
11. Howard R, Rattray M, Prosperi M, Custovic A. Distinguishing Asthma Phenotypes Using Machine Learning Approaches. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2015; 15: 38.
12. Diver S, Russell RJ, Brightling CE. New and emerging drug treatments for severe asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2018; 48: 241–252.
13. Braido F, Brusselle G, Guastalla D, Ingrassia E, Nicolini G, *et al.* Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: the international cross-sectional and longitudinal assessment on asthma control (liaison) study. *Respir. Res.* 2016; 17: 1–10.
14. Braido F. Failure in Asthma Control: Reasons and Consequences. *Scientifica* 2013; 2013: 1–15.
15. Kämpe M, Lisspers K, Ställberg B, Sundh J, Montgomery S, Janson C. Determinants of uncontrolled asthma in a Swedish asthma population: cross-sectional observational study. *Eur. Clin. Respir. J.* 2014; 1: 24109.

16. Siroux V, Boudier A, Bousquet J, Bresson JL, Cracowski JL, *et al.* Phenotypic determinants of uncontrolled asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124:681-7.
17. Akiki Z, Rava M, Diaz Gil O, Pin I, le Moual N, *et al.* Serum cytokine profiles as predictors of asthma control in adults from the EGEA study. *Respir. Med.* 2017; 125: 57–64.
18. Jacquemin B, Kauffmann F, Pin I, Le Moual N, Bousquet J, *et al.* Air pollution and asthma control in the Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *J. Epidemiol. Community Heal.* 2012; 66: 796–802.
19. Silkoff P E, Strambu I, Laviolette M, Singh D, FitzGerald J M *et al.* Asthma characteristics and biomarkers from the Airways Disease Endotyping for Personalized Therapeutics (ADEPT) longitudinal profiling study. *Respir. Res.* 2015; 16:142.
20. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, Bakirtas A, Bjermer L, *et al.* Towards clinically applicable biomarkers for asthma – An EAACI position paper. *Allergy* 2019 Apr 6. In Press.
21. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of biologics in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199: 433–445.
22. Russell RJ, Chachi L, FitzGerald JM, Backer V, Olivenstein R, *et al.* Effect of tralokinumab, an interleukin-13 neutralising monoclonal antibody, on eosinophilic airway inflammation in uncontrolled moderate-to-severe asthma (MESOS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6: 499–510.
23. Braido F, Tiotiu A, Kowal K, Mihaicuta S, Novakova P, Oguzulgen IK. Phenotypes/endotypes-driven treatment in asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2018 18: 184–189.
24. Flood-Page P, Swenson C, Faierman I, Matthews J, Williams M, *et al.* A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 1062–1071.
25. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, *et al.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651–659.
26. Guilleminault L, Ouksel H, Belleguic C, Le Guen Y, Germaud P, *et al.* Personalised medicine in asthma: From curative to preventive medicine. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26: 160010.
27. West EE, Kashyap M, Leonard WJ. TSLP: A key regulator of asthma pathogenesis. *Drug Discov. Today Dis. Mech.* 2012; 1: 3–4.
28. Addo-Yobo EO., Ade S, Agodokpessi G, Aguirre V, Aït-Khaled N, *et al.* The Global Asthma Report. 2018. [cité le 26 Juin 2019]
<http://www.globalasthmareport.org/>

29. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990 – 2017 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1789–1858.
30. La santé respiratoire en Europe. Faits et chiffres. *European Lung Foundation* 2013. [cité le 26 Juin 2019] http://fetedusouffle.com/wp-content/uploads/2014/05/french_lung_health_in_europe_facts_and_figures.pdf
31. Delmas M-C, Fuhrman C. L’asthme en France : synthèse des données épidémiologiques descriptives. *Rev. Mal. Respir.* 2010; 27: 151–159.
32. Roche N, Raherison C, Mangiapan G, Demaistre T, Maffre J-P. Dossier de Presse. SPLF. Asthme et urgences. [cité le 26 Juin 2019] <http://splf.fr/wp-content/uploads/2018/04/Dossier-presse-Asthme-Urgences-5-Avril.pdf>
33. Ferkol T, Schraufnagel D. The global burden of respiratory disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11: 404–406.
34. Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, *et al.* Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1151–1210.
35. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, *et al.* Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1736–1788.
36. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Research and Practice*; 2017; 3: 1.
37. Haahtela T, Herse F, Karjalainen J, Klaukka T, Linna M. The Finnish experience to save asthma costs by improving care in 1987-2013. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017;139: 408-14.
38. Torén K, Brisman J, Järvholm B. Asthma and Asthma-like Symptoms in Adults Assessed by Questionnaires. A Literature review. *Chest* 1993; 104: 600–608.
39. Kauffmann F, Annesi-Maesano I, Liard R, Paty E, Faraldo B, Neukirch F, Dizier M-H. Construction et validation d’un questionnaire en épidémiologie respiratoire. *Rev. Mal. Respir.* 2002; 19: 323–333.
40. Grassi M, Villani S, Marinoni A. Classification methods for the identification of “case” in epidemiological diagnosis of asthma. *Eur. J. Epidemiol.* 2001; 17: 19–29.
41. Hansen S, Strøm M, Maslova E, Mortensen EL, Granström C, Olsen SF. A comparison of three methods to measure asthma in epidemiologic studies: Results from the Danish National Birth Cohort. *PLoS One* 2012; 7: e36328.
42. Yurdakul AS, Dursun B, Canbakan S, Çakaloğlu A, Çapan N. The assessment of validity of different asthma diagnostic tools in adults. *J. Asthma* 2005; 42: 843–846.

43. Sanchez M. Thèse de Doctorat. Evolution de l'asthme au long cours : aspects méthodologiques et lien avec la pollution atmosphérique. 2015.
44. Sá-Sousa A, Jacinto T, Azevedo LF, Morais-Almeida M, Robalo-Cordeiro C, *et al.* Operational definitions of asthma in recent epidemiological studies are inconsistent. *Clin. Transl. Allergy* 2014; 4: 24.
45. Sunyer J, Pekkanen J, Svanes C, Janson C, Marco R De, Burney P. Asthma score : predictive ability and risk factors. *Allergy* 2007; 62: 142–148.
46. Muggah E, Graves E, Bennett C, Manuel DG. Ascertainment of chronic diseases using population health data: a comparison of health administrative data and patient self-report. *BMC Public Health*; 2013; 13: 16.
47. Crapo RO. Pulmonary-Function Testing. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 25–30.
48. Laurent P, Carré P, Bourcereau J. Explorations fonctionnelles respiratoires. 2007. [cité le 26 Juin 2019] <http://www.splf.org/s/>
49. Fischberg S, Motamed S, Janssens J. Pratique et interprétation de la spirométrie au cabinet du médecin de premier recours. *Rev. Med. Suisse* 2009; 5: 1882–1889.
50. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, *et al.* Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 1324–1343.
51. Guillien A, Degano B. Équations GLI-2012 : genèse et mode d'emploi pour l'interprétation de la spirométrie. *La Lettre du Pneumologue*. N°3 Juin 2017.
52. Cooper BG, Janet S, Graham LH, Culver B, Steenbruggeen I, *et al.* The Global Lung Function Initiative (GLI) Network : bringing the world' s respiratory reference values together. *Breath* 2017; 13: e56–e64.
53. Quanjer PH, Weiner DJ, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Measurement of FEF25-75% and FEF75% does not contribute to clinical decision making. *Eur. Respir. J.* 2014; 43: 1051–1058.
54. Götschi T, Heinrich J, Sunyer J, Künzli N. Long-Term Effects of Ambient Air Pollution on Lung Function. *Epidemiology* 2008; 19: 690–701.
55. Siroux V, Boudier A, Dolgopoloﬀ M, Chanoine S, Bousquet J, *et al.* Forced midexpiratory flow between 25 % and 75 % of forced vital capacity is associated with long-term persistence of asthma and poor asthma outcomes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137: 1709–1716.
56. Matran R. Normalité de la fonction ventilatoire. *Rev. Mal. Respir.* 2003; 20: 483–486.
57. Pautre V. Thèse d'état de docteur en médecine. Recours au spiromètre de bureau par les médecins généralistes picards, applications à la prise en charge de la BPCO. 2015. [cité le 26 Juin 2019] <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01292146/document>

58. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, *et al.* Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 319–338.
59. Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: is prevention possible? *Lancet* 2015; 386: 1075–1085.
60. Leynaert B, Sunyer J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Jarvis D, *et al.* Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: A population-based cohort. *Thorax* 2012; 67: 625–631.
61. Romieu I, Fabre A, Fournier A, Kauffmann F, Varraso R, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and asthma onset in the E3N cohort. *Thorax* 2009; 65: 292–297.
62. Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffman F. Asthma Severity Is Associated with Body Mass Index and Early Menarche in Women. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 334–339.
63. Li Z, Rava M, Bédard A, Dumas O, Garcia-Aymerich J, *et al.* Cured meat intake is prospectively associated with worsening asthma symptoms in adults. *Thorax* 2016; 0: 1–7.
64. Uphoff E, Cabieses B, Pinart M, Valdés M, Maria Antó J, Wright J. A systematic review of socioeconomic position in relation to asthma and allergic diseases. *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 364–374.
65. Siroux V, Oryszczyn MP, Paty E, Kauffmann F, Pison C, *et al.* Relationships of allergic sensitization, total immunoglobulin E and blood eosinophils to asthma severity in children of the EGEA study. *Clin. Exp. Allergy* 2003; 33: 746–751.
66. Le Moual N, Varraso R, Siroux V, Dumas O, Nadif R, *et al.* Domestic use of cleaning sprays and asthma activity in females. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 1381–1389.
67. Le Moual N, Siroux V, Pin I, Kauffmann F, Kennedy SM. Asthma severity and exposure to occupational asthmogens. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 440–445.
68. Demenais F, Margaritte-Jeannin P, Barnes KC, Cookson WOC, Altmüller J, *et al.* Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat. Genet.* 2018; 50: 42–50.
69. Bouzigon E, Corda E, Aschard H, Dizier M-H, Boland A, *et al.* Effect of 17q21 Variants and Smoking Exposure in Early-Onset Asthma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1985–1994.
70. Barroso AT, Martín M, Roa M, Ortega F. Factors Affecting Lung Function: A Review of the Literature. *Arch Bronconeumol.* 2018; 54: 327–332.
71. Quanjer PH. Lung function, race and ethnicity: a conundrum. *Eur. Respir. J.* 2013; 41: 1249–1251.
72. Quanjer PH. Lung function, genetics and socioeconomic conditions. *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 1529–1533.

73. Thyagarajan B, Wojczynski M, Minster RL, Sanders J, Barral S, *et al.* Genetic variants associated with lung function : the long life family study. *Respir. Res.* 2014; 15: 134.
74. Artigas MS, Wain LV, Tobin MD. Genome-wide association studies in lung disease. *Thorax* 2012; 67: 271–273.
75. Wain L V, Shrine N, Artigas MS, Erzurumluoglu AM, Noyvert B, *et al.* Genome-wide association analyses for lung function and chronic obstructive pulmonary disease identify new loci and potential druggable targets. *Nat. Genet.* 2017; 49: 416–425.
76. Dockery DW, Speizer FE, Ferris BG, Ware JH, Louis TA, Avron Spiro III. Cumulative and reversible effects of lifetime smoking on simple tests of lung function in adults. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1968; 137: 266–292.
77. Gold D, Wang X, Wypij D, Speizer FE, Ware JH, Dockery WD. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 931–937.
78. Willemse BWM, Postma DS, Timens W, Hacken NHT. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur. Respir. J* 2004; 23: 464–476.
79. Marinho S, Simpson A, Marsden P, Smith JA, Custovic A. Quantification of atopy, lung function and airway hypersensitivity in adults. *Clin. Transl. Allergy* 2011; 1: 16.
80. Gaffney A W, Hang J, Lee M, Su L, Zhang F, Christiani D C. Socioeconomic status is associated with reduced lung function in China: an analysis from a large cross-sectional study in Shanghai. *BMC Public Health* 2016; 16: 96.
81. Hegewald MJ, Crapo RO. Socioeconomic Status and Lung Function. *CHEST* 2007; 132:1608–1614.
82. Garcia-Aymerich J, Lange L, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular Physical Activity Modifies Smoking-related Lung Function Decline and Reduces Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 458–463.
83. Adam M, Schikowski T, Carsin AE, Cai Y, Jacquemin B, *et al.* Adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 38–50.
84. Ackermann-liebrich U, Leuenberger P, Schwartz J, Schindler C, Monn C, *et al.* Lung Function and Long Term Exposure to Air Pollutants in Switzerland. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 122-129.
85. Airparif. Les critères nationaux de qualité de l'air. [cité le 26 Juin 2019] <https://www.airparif.asso.fr/reglementation/normes-francaises>
86. World Health Organization. How air pollution is destroying our health ? [cité le 26 Juin 2019] <https://www.who.int/air-pollution/news-and-events/how-air-pollution-is-destroying-our-health>

87. World Health Organization. Air pollution levels rising in many of the world's poorest cities. [cité le 26 Juin 2019] <https://www.who.int/news-room/detail/12-05-2016-air-pollution-levels-rising-in-many-of-the-world-s-poorest-cities>
88. Air quality in Europe. European Environment Agency 2018. [cité le 26 Juin 2019] <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2018>
89. Annesi-Maesano I. The air of Europe: Where are we going? *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26: 170024.
90. OECD. The economic consequences of outdoor air pollution. Policy Highlights. 2016. [cité le 26 Juin 2019] <https://www.oecd.org/environment/indicators-modelling-outlooks/Policy-Highlights-Economic-consequences-of-outdoor-air-pollution-web.pdf>
91. Organisation Mondiale de la Santé. Un air pur pour rester en bonne santé. Solutions. [cité le 26 Juin 2019] <https://www.who.int/phe/infographics/Air-pollution-INFOGRAPHICS-French-6-1200px.jpg?ua=1>
92. World Health Organization. Ambient air pollution: Interventions & tools. [cité le 26 Juin 2019] <https://www.who.int/airpollution/ambient/interventions/en/>
93. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, De Matteis S, Jung SH, *et al.* Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 1: The Damaging Effects of Air Pollution. *Chest* 2019; 155: 409–416.
94. Airparif. Les différents polluants et leur évolution. [cité le 26 Juin 2019] <http://www.airparif.asso.fr/pollution/differents-polluants>
95. Azam AG, Zanjani BR, Mood MB. Effects of air pollution on human health and practical measures for prevention in Iran. *J. Res. Med. Sci.* 2016; 21: 65.
96. Ministère de l'environnement de l'énergie et de la mer. Améliorer la qualité de l'air extérieur. Agir dans tous les secteurs. 2016. [cité le 26 Juin 2019] <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/sites/default/files/Am%C3%A9liorer%20la%20qualit%C3%A9%20de%20l'air-agir%20dans%20tous%20les%20secteurs%20BAT.pdf>
97. Société de Pneumologie de Langue Française. Dossier de presse. Climat et santé respiratoire : les pneumologues se mobilisent. 2015. [cité le 26 Juin 2019] <http://splf.fr/wp-content/uploads/2015/11/DP-COP21-pneumologues.pdf>
98. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2015; 383: 1581–1592.
99. ATMO. Bilan territorial 2016. Communauté urbaine de Dunkerque. Quelle qualité de l'air en 2016 ? https://www.atmo-hdf.fr/joomlatools-files/docman-files/Bilans-territoriaux/CUD_BT2016_VF2-min.pdf
100. Blond O. Respirez ! Solutions pour lutter contre la pollution de l'air. Livre Edition Eyrolles. 2019.
101. Szigeti T, Óvári M, Dunster C, Kelly FJ, Lucarelli F, Záray G. Changes in chemical composition and oxidative potential of urban PM_{2.5} between 2010 and 2013 in Hungary. *Sci. Total Environ.* 2015; 518–519: 534–544.

102. Quelle est la composition chimique des particules ? [cité le 26 Juin 2019] <http://www.irceline.be/fr/documentation/faq/quelle-est-la-composition-chimique-des-particules>
103. Kelly FJ, Fussell JC. Size, source and chemical composition as determinants of toxicity attributable to ambient particulate matter. *Atmos. Environ.* 2012; 60: 504–526.
104. World Health Organisation Ambient air pollution: a global assessment of exposure and burden of disease. Geneva. 2016. [cité le 26 Juin 2019] <https://www.who.int/phe/publications/air-pollution-global-assessment/en/>
105. Charpin D, Pairon JC, Annesi-Maesano I, Caillaud D, de Blay F, Dixsaut G *et al.* La pollution atmosphérique et ses effets sur la santé respiratoire. Document d'experts du groupe pathologies pulmonaires professionnelles environnementales et iatrogéniques (PAPPEI) de la Société de pneumologie de langue française (SPLF). *Rev. Mal. Respir.* 2016; 33:484–508.
106. World Health Organization. Ambient air pollution: Health impacts [cité le 26 Juin 2019] <https://www.who.int/airpollution/ambient/health-impacts/en/>
107. World Health Organization. Mortality and burden of disease from ambient air pollution [cité le 26 Juin 2019] https://www.who.int/gho/phe/outdoor_air_pollution/burden/en/
108. Sanyal S, Rochereau T, Maesano CN, Com-Ruelle L, Annesi-Maesano I. Long-Term Effect of Outdoor Air Pollution on Mortality and Morbidity: A 12-Year Follow-Up Study for Metropolitan France. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2018; 15: 2487.
109. Pascal M, De Crouy Chanel P, Wagner V, Corso M, Tillier C *et al.* The mortality impacts of fine particles in France. *Sci. Total Environ.* 2016; 571: 416-25
110. Santé publique France. Respecter les valeurs guides de l'OMS en matière de pollution atmosphérique réduirait le coût sociétal de 53 milliards d'euros. Presse 2017. [cité le 26 Juin 2019] <https://www.santepubliquefrance.fr/Accueil-Presse/Tous-les-communiques/Respecter-les-valeurs-guides-de-l-OMS-en-matiere-de-pollution-atmospherique-reduirait-le-cout-societal-de-53-milliards-d-euros>
111. Organisation Mondiale de la Santé. Qualité de l'air ambiant et santé. [cité le 26 Juin 2019] [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)
112. Ab Manan N, Noor Aizuddin A, Hod R. Effect of Air Pollution and Hospital Admission: A Systematic Review. *Ann. Glob. Heal.* 2018; 84: 670–678.
113. Mazenq J, Dubus JC, Gaudart J, Charpin D, Nougairede A, *et al.* Air pollution and children's asthma-related emergency hospital visits in southeastern France. *Eur. J. Pediatr.* 2017; 176: 705–711.

114. Zheng XY, Ding H, Jiang LN, Chen SW, Zheng JP, *et al.* Association between air pollutants and asthma emergency room visits and hospital admissions in time series studies: A systematic review and meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0138146.
115. World Health Organization. Air pollution costs European economies US\$ 1.6 trillion a year in diseases and deaths, new WHO study says. 2015 [cité le 26 Juin 2019] [http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2015/04/air-pollution-costs-european-economies-us\\$-1.6-trillion-a-year-in-diseases-and-deaths,-new-who-study-says](http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2015/04/air-pollution-costs-european-economies-us$-1.6-trillion-a-year-in-diseases-and-deaths,-new-who-study-says)
116. World Health Organization Regional Office of Europe. Economic cost of the health impact of air pollution in Europe. 2015. [cité le 26 Juin 2019] http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/276772/Economic-cost-health-impact-air-pollution-en.pdf
117. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, De Matteis S, Jung S-H, *et al.* Air Pollution and Noncommunicable Diseases A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 2: Air Pollution and Organ Systems. *Chest* 2018; 155: 417–416.
118. Pope A, Dockery DW. Health Effects of Fine Particulate Air Pollution : Lines that Connect. *J. Air Waste Manag. Assoc.* 2006; 56: 709–742.
119. Pedersen M, Giorgis-allemand L, Bernard C, Aguilera I, Andersen AN, *et al.* Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE). *Lancet Respir. Med.* 2013; 1: 695–704.
120. Riant M, Meirhaeghe A, Giovannelli J, Occelli F, Havet A, *et al.* Associations between long-term exposure to air pollution, glycosylated hemoglobin, fasting blood glucose and diabetes mellitus in northern France. *Environ. Int.* 2018; 120: 121–129.
121. Kim KH, Jahan SA, Kabir E. A review on human health perspective of air pollution with respect to allergies and asthma. *Environ. Int.* 2013; 59: 41–52.
122. Kar Kurt O, Zhang J, Pinkerton KE. Pulmonary Health Effects of Air Pollution. *Curr Opin Pulm Med* 2016; 22: 138–143.
123. McDonnell WF, Abbey DE, Nishino N, Lebowitz MD. Long-term ambient ozone concentration and the incidence of asthma in nonsmoking adults: The Ahsmog study. *Environ. Res.* 1999; 80: 110–121.
124. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, Carsin A, Schikowski T, *et al.* Ambient Air Pollution and Adult Asthma Incidence in Six European Cohorts (ESCAPE). *Environ. Heal. Perspect.* 2015; 123: 613–622.
125. Rage E, Siroux V, Künzli N, Pin I, Kauffmann F. Air pollution and asthma severity in adults. *Occup. Environ. Med.* 2009; 66: 182–188.
126. Schikowski T, Sugiri D, Ranft U, Gehring U, Heinrich J, *et al.* Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. *Respir. Research* 2005; 6: 152.

127. Forbes LJL, Kapetanakis V, Rudnicka AR, Cook DG, Bush T, *et al.* Chronic exposure to outdoor air pollution and lung function in adults. *Thorax* 2009; 64: 657–663.
128. Gowers A, Cullinan P, Ayres J, HR A, Strachan D, Holgate S. Does outdoor air pollution induce new cases of asthma ? Biological plausibility and evidence; a review. *Respirology* 2012; 17: 887–898.
129. Feng S, Gao D, Liao F, Zhou F, Wang X. The health effects of ambient PM_{2.5} and potential mechanisms. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2016; 128: 67–74.
130. Kelly FJ. Oxidative stress : its role in air pollution and adverse health effects. *Occup. Environ. Med.* 2003; 60: 612–616.
131. Poljšak B, Fink R. The Protective Role of Antioxidants in the Defence against ROS/RNS-Mediated Environmental Pollution. *Oxid. Med. Cell. Longev* 2014 ; 2014: 1–22.
132. Migdal C, Serres M. Espèces réactives de l’oxygène et stress oxydant. *Médecine/Sciences* 2011; 27: 405–412.
133. Czerska M, Zieliński M, Gromadzińska J. Isoprostanes – a novel major group of oxidative stress markers. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 2016; 29: 179–190.
134. Ciencewicz J, Trivedi S, Kleeberger SR. Oxidants and the pathogenesis of lung diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122: 456–468.
135. Delfino RJ, Staimer N, Vaziri ND. Air pollution and circulating biomarkers of oxidative stress. *Air Qual. Atmos. Heal.* 2011; 4: 37–52.
136. Heffner JE, Repine JE. Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989 140: 531–554.
137. Schulte PA. Contribution of Biological Markers to Occupational Health. *Am. J. Ind. Med.* 1991; 20: 435–446.
138. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur. J. Med. Chem.* 2015; 97: 55–74.
139. Pryor WA. Can vitamin E protect humans against the pathological effects of ozone in smog? *Am. J. Clin. Nutr.* 1991 53: 702–722.
140. Margaritelis N V., Cobley JN, Paschalis V, Veskoukis AS, Theodorou AA, *et al.* Going retro: Oxidative stress biomarkers in modern redox biology. *Free Radic. Biol. Med* 2016; 98: 2–12.
141. Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ. A series of prostaglandin F₂-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990; 87: 9383–9387.
142. Montuschi P, Corradi M, Ciabattini G, Nightingale J, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 216–220.

143. Cracowski JL, Durand T, Bessard G. Isoprostanes as a biomarker of lipid peroxidation in humans: Physiology, pharmacology and clinical implications. *Trends Pharmacol. Sci.* 2002; 23: 360–366.
144. Roberts LJ, Morrow JD. The generation and actions of isoprostanes. *Biochim. Biophys. Acta* 1997; 1345: 121–135.
145. Klein T, Reutter F, Schweer H, Seyberth HW, Nüsing RM. Generation of the isoprostane 8-epi-prostaglandin F₂α in vitro and in vivo via the cyclooxygenases. *The J. Pharmacol. And Exp. Ther.* 1997; 282: 1658–1665.
146. Baraldi E, Carraro S, Alinovi R, Pesci A, Ghiso L, *et al.* Cysteinyl leukotrienes and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with asthma exacerbations. *Thorax* 2003; 58: 505–509.
147. Praticò D, Barry OP, Lawson JA, Adiyaman M, Hwang SW, *et al.* IPF₂α-I: an index of lipid peroxidation in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 3449–3454.
148. Konstantinidi EM, Lappas AS, Tzortzi AS, Behrakis PK. Exhaled Breath Condensate: Technical and Diagnostic Aspects. *Scientific World Journal.* 2015; 2015: 435160.
149. Janicka M, Kot-wasik A, Kot J, Namie J. Isoprostanes-Biomarkers of Lipid Peroxidation: Their Utility in Evaluating Oxidative Stress and Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2010; 11: 4631–4659.
150. Nadif R, Rava M, Decoster B, Huyvaert H, Le Moual N, *et al.* Exhaled nitric oxide, nitrite/nitrate levels, allergy, rhinitis and asthma in the EGEA study. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 351–360.
151. Wu T, Rifai N, Roberts L, Willett W, Rimm E. Stability of Measurement of Biomarkers of Oxidative Stress in Blood Over 36 Hours. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1399–1402.
152. Rebholz CM, Wu T, Hamm LL, Arora R, Khan IE, *et al.* The association of plasma fluorescent oxidation products and chronic kidney disease: A case-control study. *Am. J. Nephrol.* 2012; 36: 297–304.
153. Fortner RT, Tworoger SS, Wu T, Eliassen AH. Plasma fluorescent oxidation products and breast cancer risk: Repeated measures in the Nurses' Health Study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2013; 141: 307–316.
154. Yang S, Giovannucci E, Bracken B, Ho SM, Wu T. Association between plasma fluorescent oxidation products and erectile dysfunction: A prospective study Epidemiology and health outcomes. *BMC Urology* 2015; 15: 85.
155. Wu T, Willett WC, Rifai N, Rimm EB. Plasma fluorescent oxidation products as potential markers of oxidative stress for epidemiologic studies. *Am. J. Epidemiol.* 2007; 166: 552–560.
156. Wu T, Rifai N, Willett WC, Rimm EB. Plasma fluorescent oxidation products: Independent predictors of coronary heart disease in men. *Am. J. Epidemiol.* 2007; 166: 544–551.

157. Kleniewska P, Pawliczak R. The participation of oxidative stress in the pathogenesis of bronchial asthma. *Biomed. Pharmacother.* 2017; 94: 100–108.
158. Wood L. Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 177–186.
159. Janssen LJ. The pulmonary biology of isoprostanes. *Chem. physics Lipids* 2004; 128: 101–116.
160. Aldakheel FM, Thomas PS, Bourke JE, Matheson MC, Dharmage SC, Lowe AJ. Relationships between adult asthma and oxidative stress markers and pH in exhaled breath condensate: a systematic review. *Allergy* 2016; 71: 741–757.
161. Frahat A, Mansour Y, Eldib A, Alsed D. Diagnostic value of 8-isoprostane and transforming growth factor-beta in bronchial asthma patients. *Egypt. J. Bronchol.* 2018; 12: 295–302.
162. Balanzá SC, Aragonés AM, Mir JCC, Ramírez JB, Iváñez RN, *et al.* Leukotriene B4 and 8-Isoprostane in Exhaled Breath Condensate of Children With Episodic and Persistent Asthma. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2010; 20: 237–243.
163. Jensen MK, Wang Y, Rimm EB, Townsend MK, Willett W, Wu T. Fluorescent oxidation products and risk of coronary heart disease: a prospective study in women. *J. Am. Heart Assoc.* 2013; 2: e000195.
164. Hirko KA, Fortner RT, Hankinson SE, Wu T, Eliassen AH. Plasma fluorescent oxidation products and risk of estrogen receptor-negative breast cancer in the Nurses' Health Study and Nurses' Health Study II. *Breast Cancer Res. Treat.* 2016; 158: 149–155.
165. Andrianjafimasy M, Zerimech F, Akiki Z, Huyvaert H, Le Moual N *et al.* Oxidative stress biomarkers and asthma characteristics in adults of the EGEA study. *Eur. Respir. J.* 2017; 50: 1701193.
166. Lodovici M, Bigagli E. Oxidative stress and air pollution exposure. *J. Toxicol.* 2011; 2011: 487074.
167. Romieu I, Castro-Giner F, Kunzli N, Sunyer J. Air pollution, oxidative stress and dietary supplementation: A review. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 179–196.
168. Hashemzadeh B, Idani E, Goudarzi G, Ankali KA, Sakhvidi MJZ, *et al.* Effects of PM_{2.5} and NO₂ on the 8-isoprostane and lung function indices of FVC and FEV1 in students of Ahvaz city, Iran. *Saudi J. Biol. Sci.* 2019. 26: 473-480.
169. Li W, Wilker EH, Dorans KS, Rice MB, Schwartz J, *et al.* Short-Term Exposure to Air Pollution and Biomarkers of Oxidative Stress: The Framingham Heart Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5: e002742.
170. Montuschi P, Nightingale JA, Kharitonov SA, Barnes PJ. Ozone-induced increase in exhaled 8-isoprostane in healthy subjects is resistant to inhaled budesonide. *Free Radic. Biol. Med.* 2002; 33: 1403–1408.

171. Chen C, Arjomandi M, Balmes J, Tager I, Holland N. Effects of chronic and acute ozone exposure on lipid peroxidation and antioxidant capacity in healthy young adults. *Environ. Health Perspect.* 2007; 115: 1732–1737.
172. Patel MM, Chillrud SN, Deepti KC, Ross JM, Kinney PL. Traffic-related air pollutants and exhaled markers of airway inflammation and oxidative stress in New York City adolescents. *Environ. Res.* 2013; 121: 71–78.
173. Hart JE, Wu T, Laden F, Garshick E. Plasma fluorescent oxidation products and short-term occupational particulate exposures. *Am. J. Ind. Med.* 2012; 55: 953–960.
174. Dumas O, Matran R, Zerimech F, Decoster B, Huyvaert H, *et al.* Occupational exposures and fluorescent oxidation products in 723 adults of the EGEA study. *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 258–261.
175. Kauffmann F, Dizier MH. EGEA (Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy)--design issues. EGEA Co-operative Group. *Clin. Exp. Allergy* 1995; 25 Suppl 2: 19–22.
176. Kauffmann F, Dizier MH, Annesi-Maesano I, Bousquet J, Charpin D, *et al.* EGEA (Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy) -- descriptive characteristics. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29 Suppl 4: 17–21.
177. Nadif R, Bouzigon E, Le Moual N, Siroux V. EGEA Collection: a biobank devoted to asthma and asthma-related phenotypes. *Open J. of Bioresources* 2017; 4: 5.
178. Dauchet L, Giovannelli J, Edmé JL, Clement G, Quach A *et al.* Projet ELISABET - Enquête Littoral Souffle Air Biologie Environnement. Premiers résultats. <http://web.pasteur-lille.fr/fr/recherche/u744/resultat/elisabet.html>
179. Kauffmann F, Dizier M-H, Pin I, Paty E, Gormand F, Vervloet D. Epidemiologic Study of the Genetics and Environment of Asthma, Bronchial Hyperresponsiveness, and Atopy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: S123–S129.
180. ESCAPE. Exposure assessment manual. 2010. [cité le 26 Juin 2019]. <http://www.escapeproject.eu/>
181. Beelen R, Hoek G, Vienneau D, Eeftens M, Dimakopoulou K, Pedeli X *et al.* Development of NO₂ and NO_x land use regression models for estimating air pollution exposure in 36 study areas in Europe - The ESCAPE project. *Atmos. Environ.* 2013; 72:10–23.
182. Beelen R, Raaschou-Nielsen O, Stafoggia M, Andersen ZJ, Weinmayr G, *et al.* Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: An analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet* 2014; 383: 785–795.
183. Rage E. Thèse de Science. Phénotypes associés à l'asthme et pollution atmosphérique dans l'étude EGEA. 2008.

184. Jeannée N, Mosqueron L, Nedellec V, Elichegaray C, Bouallala S, *et al.* Évaluation de l'exposition en zones urbaines à la pollution atmosphérique : méthodes existantes et application aux PM₁₀ en France métropolitaine. *Pollut. atmosphérique* 2006; n°190: 197–209.
185. Jeannée N, Fangeat E, Ba M. Contributions pratiques d'une géostatistique raisonnée en environnement : méthodes et application à la cartographie nationale de la pollution par l'ozone en France. [cité le 26 Juin 2019] https://www.geovariances.com/wp-content/uploads/2016/08/contributions_pratiques_geoevenement.pdf
186. Cambridge Environmental Research Consultants. ADMS-urban. [cité le 26 Juin 2019] <https://www.cerc.co.uk/environmental-software/ADMS-Urban-model.html>
187. NUMTECH. Solutions logiciels ADMS urban modélisation de la qualité de l'air à l'échelle urbaine [cité le 26 Juin 2019] https://www.numtech.fr/contenu/adms_urban_fr.pdf
188. Babak, O., Deutsch, C.V. Statistical approach to inverse distance interpolation. *Stoch. Env. Res. Risk Assess* 2009. 23, 543–553.
189. Kharfi F. Principe et Instruments Utilisés en Exploration Fonctionnelle Respiratoire. [cité le 26 Juin 2019] <http://cte.univ-setif.dz/coursenligne/kharfi/partie1chap3.html>.
190. Spirométrie. Les Méthodes pour Mesurer le Souffle. [cité le 26 Juin 2019] <https://www.spirometrie.info/methodes.html>
191. Romieu I, Trenga C. Diet and Obstructive Lung Diseases. *Epidemiol. Rev.* 2001; 23: 268–287.
192. Romieu I, Varraso R, Avenel V, Leynaert B, Kauffmann F, Clavel-Chapelon F. Fruit and vegetable intakes and asthma in the E3N study. *Thorax* 2006; 61: 209–215.
193. Lange T, Vansteelandt S, Bekaert M. A simple unified approach for estimating natural direct and indirect effects. *Am. J. Epidemiol.* 2012; 176: 190-5.
194. Valeri L, Vanderweele TJ. Mediation Analysis Allowing for Exposure – Mediator Interactions and Causal Interpretation: Theoretical Assumptions and Implementation With SAS and SPSS Macros. *Psych. Methods* 2013; 18: 137–150.
195. SAS/STAT 14.3 User's Guide The CAUSALMED Procedure. [cité le 26 Juin 2019] <https://support.sas.com/documentation/onlinedoc/stat/143/causalmed.pdf>
196. Vanderweele TJ. A unification of mediation and interaction: a four-way decomposition Tyler. *Epidemiology* 2014; 25: 749–761.
197. Yung Y, Lamm M, Zhang W. Causal Mediation Analysis with the CAUSALMED Procedure. [cité le 26 Juin 2019] <https://www.sas.com/content/dam/SAS/support/en/sas-global-forum-proceedings/2018/1991-2018.pdf>
198. Rice MB, Ljungman PL, Wilker EH, Dorans KS, Gold DR *et al.* Long-Term Exposure to Traffic Emissions and Fine Particulate Matter and Lung Function Decline

- in the Framingham Heart Study. *Am. J. of Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191: 656–664.
199. Medina S, Boldo E, Krzyzanowski M, Niciu EM, Mueke HG, *et al.* APHEIS. Health Impact Assessment of Air Pollution and Communication Strategy. Third year report, 2002–2003. Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice.
 200. Hajat A, Hsia C, Neill MSO. Socioeconomic Disparities and Air Pollution Exposure : a Global Review. *Curr. Envir. Health Rpt* 2015; 2: 440–450.
 201. Bowatte G, Lodge CJ, Knibbs LD, Lowe AJ, Erbas B *et al.* Traffic-related air pollution exposure is associated with allergic sensitization, asthma, and poor lung function in middle age. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139: 122–129.
 202. To T, Zhu J, Larsen K, Simatovic J, Feldman L, *et al.* Progression from asthma to chronic obstructive pulmonary disease is air pollution a risk factor? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194: 429–438.
 203. Zhao JJ, Shimizu Y, Dobashi K, Kawata T, Ono A, *et al.* The relationship between oxidative stress and acid stress in adult patients with mild asthma. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2008; 18: 41–45.
 204. Shimizu Y, Dobashi K, Zhao J, Kawata T, Ono A, *et al.* Proton pump inhibitor improves breath marker in moderate asthma with gastroesophageal reflux disease. *Respiration* 2007; 74: 558–564.
 205. Sood A, Qualls C, Seagrave JC, McDonald J, Shohreh R. Effect of Allergen Inhalation on Airway Oxidant Stress, Using Exhaled Breath Condensate 8-Isoprostane, in Mild Asthma. *J. Asthma* 2013; 50: 449–456.
 206. Airparif. Évolution qualité de l'air à Paris entre 2002-2012. Juillet 2013. [cité le 26 Juin 2019] https://www.airparif.asso.fr/_pdf/publications/rapport-pdp-130703.pdf
 207. Rava M, Varraso R, Decoster B, Huyvaert H, Le Moual N, *et al.* Plasma and exhaled breath condensate nitrite-nitrate level in relation to environmental exposures in adults in the EGEA study. *Nitric Oxide* 2012; 27: 169–175.
 208. Cuzzocrea S, Salvemini D. Molecular mechanisms involved in the reciprocal regulation of cyclooxygenase and nitric oxide synthase enzymes. *Kidney Int.* 2007; 71: 290–297.
 209. Bowatte G, Lodge CJ, Knibbs LD, Erbas B, Perret JL, Jalaludin B, *et al.* Traffic related air pollution and development and persistence of asthma and low lung function. *Environ. Int.* 2018; 113: 170–176.
 210. Agler R, Boeck P De. On the Interpretation and Use of Mediation : Multiple Perspectives on Mediation Analysis. *Front. Psychol.* 2017; 8: 1984.
 211. Lipfert FW. A critical review of the ESCAPE project for estimating long-term health effects of air pollution. *Environ. Int.* 2017; 99: 87–96.
 212. Beelen R, Hoek G, Fischer P, van den Brandt PA, Brunekreef B. Estimated long-term outdoor air pollution concentrations in a cohort study. *Atmos. Environ.* 2007; 41: 1343–1358.

213. Capteurs et objets connectés pour mesurer la pollution de l'air | Proxima Mobile : applications et services gratuits sur mobile pour les citoyens. [cité le 26 Juin 2019] <http://www.proximamobile.fr/article/capteurs-et-objets-connectes-pour-mesurer-la-pollution-de-l-air>
214. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin. Chem.* 2006; 52: 601–623.
215. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, *et al.* Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin. Interv. Aging* 2018; 13: 757–772.
216. Wu AC, Kiley JP, Noel PJ, Amur S, Burchard EG, *et al.* Current status and future opportunities in lung precision medicine research with a focus on biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198: E116–E136.
217. Lakey PSJ, Berkemeier T, Tong H, Arangio AM, Lucas K, *et al.* Chemical exposure-response relationship between air pollutants and reactive oxygen species in the human respiratory tract. *Sci. Rep.* 2016; 6: 32916.
218. Baeza A, Marano F. Pollution atmosphérique et maladies respiratoires. Un rôle central pour le stress oxydant. *Médecine/Sciences* 2007; 23: 497–501.
219. Madden MC, Richards JH, Dailey LA, Hatch GE, Ghio AJ. Effect of Ozone on Diesel Exhaust Particle Toxicity in Rat Lung. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2000; 168: 140–148.
220. Li M, Mallat L. SCOR Paper. Health impacts of air pollution. N° 42 2018. [cité le 26 Juin 2019] <https://www.scor.com/en/media/news-press-releases/health-impacts-air-pollution>
221. Jacquemin B, Lepeule J, Boudier A, Arnould C, Benmerad M, *et al.* Impact of Geocoding Methods on Associations between Long-term Exposure to Urban Air Pollution and Lung Function. *Environ. Health Perspect.* 2013; 121: 1054–1060.
222. Downs SH, Schindler C, Liu LS, Keidel D, Bayer-Oglesby L, Brutsche MH. Reduced Exposure to PM₁₀ and Attenuated Age-Related Decline in Lung Function. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2338–2347.
223. Langley SJ, Goldthorpe S, Craven M, Morris J, Woodcock A, Custovic A. Exposure and sensitization to indoor allergens: Association with lung function, bronchial reactivity, and exhaled nitric oxide measures in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 362–368.
224. Li N, Wang M, Bramble LA, Schmitz DA, Schauer JJ, *et al.* The adjuvant effect of ambient particulate matter is closely reflected by the particulate oxidant potential. *Environ. Health Perspect.* 2009; 117: 1116–1123.
225. Kotaki K, Senjyu H, Tanaka T, Yano Y, Miyamoto N, *et al.* Tobacco use among designated air pollution victims and its association with lung function and respiratory symptoms: A retrospective cross-sectional study. *BMJ Open* 2014; 4: e005393.

226. Bouallala S, Colosio J, Maitre A. ADEME. La qualité de l'air dans les agglomérations françaises. Bilan 2009 de l'indice ATMO. [cité le 26 Juin 2019] https://www.ademe.fr/sites/default/files/assets/documents/72620_6938-bilan2009_indiceatmo.pdf
227. Pénard-Morand C, Annesi-Maesano I. Air pollution: from sources of emissions to health effects. *Breathe* 2004; 1: 108–119.
228. Basagana X, Pedersen M, Barrera-go J, Basaga X, Gehring U, *et al.* Analysis of multicentre epidemiological studies: contrasting fixed or random effects modelling and meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2018; 47: 1343–1354.
229. Chen Y. Genetic epidemiology of pulmonary function. *Thorax* 1999; 54: 818–824.
230. Kauffmann F, Tager IB, Munoz A, Speizer FE. Familial factors related to lung function in children aged 6-10 years. *Am. J. Epidemiol.* 1989; 129: 1289–1299.
231. Hulo S, De Broucker V, Giovannelli J, Cherot-Kornobis N, Nève V, *et al.* Global lung function initiative reference equations better describe a middle-Aged, healthy French population than the european community for steel and coal values. *Eur. Respir. J.* 2016; 48: 1779–1781.
232. Temam S, Burte E, Adam M, Antó JM, Basagaña X, *et al.* Socioeconomic position and outdoor nitrogen dioxide (NO₂) exposure in Western Europe: A multi-city analysis. *Environ. Int.* 2017; 101: 117–124.
233. Luzak A, Karrasch S, Thorand B, Nowak D, Holle R, *et al.* Association of physical activity with lung function in lung-healthy German adults: Results from the KORA FF4 study. *BMC Pulm. Med.* 2017; 17: 215.
234. Hancox RJ, Rasmussen F. Does physical fitness enhance lung function in children and young adults? *Eur. Respir. J.* 2018; 51: 1701374.
235. Lepeule J, Litonjua AA, Gasparrini A, Koutrakis P, Sparrow D, *et al.* Lung function association with outdoor temperature and relative humidity and its interaction with air pollution in the elderly. *Environ. Res.* 2018; 165: 110–117.
236. Milanzi EB, Koppelman GH, Oldenwening M, Augustijn S, Aalders-De Ruijter *et al.* Considerations in the use of different spirometers in epidemiological studies. *Environ. Heal.* 2019; 18: 39.
237. Société Belge de Pneumologie. Normes de qualité, indications et standardisation des épreuves fonctionnelles respiratoires. Groupe de Travail “Fonction respiratoire”. [cité le 26 Juin 2019] <https://www.bvp-sbp.org/images/stories/bvp/guidelines/guidelinesFR/Guidelines.pdf>
238. Intégration d'un volet “Air” au plan Climat. Dunkerque Grand Littoral. EXPLICIT expertise énergies climat. 2015. [cité le 26 Juin 2019] https://www.communaute-urbaine-dunkerque.fr/fileadmin/documents/Plan_Climat_Air_Energie_Territorial/Plan_Climat_2015_2021/Etude_integration_volet_air_au_PACET.pdf

239. Beaugard C. ATMO Nord-Pas de Calais. Campagne d'évaluation de la qualité de l'air à Lille, Boulevard de la Liberté, du 19 septembre au 9 octobre 2007 par la station mobile. Novembre 2007. [cité le 26 Juin 2019] [http://www.atmo-hdf.fr/joomlatools-files/docman-files/Rapport et synthese etudes/Lille 2007.pdf](http://www.atmo-hdf.fr/joomlatools-files/docman-files/Rapport%20et%20synthese%20etudes/Lille%202007.pdf)
240. ATMO. Bilan territorial 2017 quelle qualité de l'air en 2017 ? Métropole Européenne de Lille. 2017. [cité le 26 Juin 2019] https://www.atmo-hdf.fr/joomlatools-files/docman-files/Bilans-territoriaux/MEL_BT2017-min.pdf
241. ATMO. Hauts-de-France. Territoire Littoral Mer du Nord. Description du territoire. [cité le 26 Juin 2019] <https://www.atmo-hdf.fr/component/content/article/22-etudes-air-climat-energie/87-territoire-littoral-mer-du-nord.html>
242. Airparif - Etat de l'air - Émissions : air et climat - Bilan des émissions en Île-de-France [cité le 26 Juin 2019] <https://www.airparif.asso.fr/etat-air/air-et-climat-bilan-emissions>
243. Association pour la Surveillance de la Qualité de l'Air de la Région de l'Etang de Berre et de l'Ouest des Bouches-du-Rhône. Evaluation de la qualité de l'air aux abords de l'aéroport de Marseille - Provence. Janvier 2004. [cité le 26 Juin 2019] <https://www.atmosud.org/publications/marignane-evaluation-de-la-qualite-de-lair-aux-abords-de-laeroport-marseille-provence>
244. COPARLY. Etude de la qualité de l'air à la périphérie ouest de Lyon. Rapport de synthèse des mesures réalisées en 2007-2008. [cité le 26 Juin 2019] [https://blogs.grandlyon.com/developpementdurable/files/2013/02/10 COPARLY Etu de qualit%C3%A9 air ouest lyonnais-2007 2008.pdf](https://blogs.grandlyon.com/developpementdurable/files/2013/02/10_COPARLY_Etu_de_qualit%C3%A9_air_ouest_lyonnais-2007_2008.pdf)
245. ATMO. Bilan de qualité de l'air en 2017. Nouveau Rhône / Métropole de Lyon. [cité le 26 Juin 2019] https://www.atmo-auvergnerhonealpes.fr/sites/ra/files/atoms/files/bilanqa2017_01-zoom69-rhone_vfinale_0.pdf
246. ATMO. Bilan de qualité de l'air en 2017. Isère / Métropole de Grenoble / Pays Viennois. 2018. [cité le 26 Juin 2019] https://www.atmo-auvergnerhonealpes.fr/sites/ra/files/atoms/files/bilanqa2017_03-zoom38-isere_vfinale_0.pdf
247. ATMO. Auvergne-Rhône-Alpes. Surveillance des émissions dans l'air ambiant autour de l'ancien site industriel de Brignoud. [cité le 26 Juin 2019] <https://www.atmo-auvergnerhonealpes.fr/actualite/surveillance-des-emissions-dans-lair-ambiant-autour-de-lancien-site-industriel-de-brignoud>
248. Airparif - Etat de l'air - Émissions : air et climat - Les émissions en quelques chiffres. [cité le 26 Juin 2019] <https://www.airparif.asso.fr/etat-air/air-et-climat-quelques-chiffres#sources>
249. Jayamurugan R, Kumaravel B, Palanivelraja S, Chockalingam MP. Influence of Temperature, Relative Humidity and Seasonal Variability on Ambient Air Quality in a Coastal Urban Area. *Int. J. Atmos. Sci.* 2013; 2013: 1–7.

250. Base Adresse Nationale (BAN) [cité le 26 Juin 2019] <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/base-adresse-nationale/>
251. Base Adresses Nationale Ouverte (BANO) — OpenStreetMap [cité le 26 Juin 2019] [https://wiki.openstreetmap.org/wiki/FR:WikiProject_France/WikiProject_Base_Adresses_Nationale_Ouverte_\(BANO\)#Mode_de_constitution_.28macro.29](https://wiki.openstreetmap.org/wiki/FR:WikiProject_France/WikiProject_Base_Adresses_Nationale_Ouverte_(BANO)#Mode_de_constitution_.28macro.29)
252. Imboden M, Bouzigon E, Curjuric I, Ramasamy A, Kumar A, *et al.* Genome-wide association study of lung function decline in adults with and without asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129: 1218–1228.
253. Mandard S. Pollution de l'air : Bruxelles poursuit la France en justice. Mai 2018 [cité le 26 Juin 2019] https://www.lemonde.fr/pollution/article/2018/05/17/pollution-de-l-air-bruxelles-renvoie-la-france-devant-la-cour-de-justice-de-l-union-europeenne_5300331_1652666.html
254. Libération avec AFP. Pollution de l'air en région parisienne : la justice reconnaît une «faute» de l'Etat. Juin 2019. [cité le 26 Juin 2019] https://www.liberation.fr/france/2019/06/25/pollution-de-l-air-en-region-parisienne-la-justice-reconnait-une-faute-de-l-etat_1736077
255. Nadif R, Febrissy M, Andrianjafimasy M, Moual N Le, Gormand F, *et al.* Adult asthma phenotypes identified by a cluster analysis on clinical and biological characteristics. *Eur. Respir. J.* 2018; 52: OA293.
256. Austin PC, Escobar M, Kopec JA. The use of the Tobit model for analyzing measures of health status. *Qual. Life Res.* 2000; 9: 901–910.
257. Ringeval D. Thèse de Doctorat. Rôle de l'exposition professionnelle dans la prévalence des troubles ventilatoires obstructifs dans une population générale du nord de la France (étude ELISABET). [cité le 26 Juin 2019] <https://pepите-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/f38fc882-93db-455f-8bc1-ea84505b742d>
258. Dumas O, Pin I, Kromhout H, Siroux V, Nadif R, *et al.* Do young adults with childhood asthma avoid occupational exposures at first hire? *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 1043–1049.
259. Matheson M, Benke G, Sin MR, Kromhout H, Vermeulen R, Johns DP. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 645–651.
260. Définition - IRIS | Insee. Octobre 2016. [cité le 26 Juin 2019] <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1523>
261. Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, *et al.* Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index : the French version. *J Epidemiol. Community Heal.* 2012; 66: 982–989.
262. Townsend P. Deprivation. *J. Soc. Policy* 1987; 16: 125–146.

263. Launay L, Guillaume E. Fiche technique de l'EDI. Plateforme ERISC. [cité le 26 Juin 2019]

[http://cancerspreventions.fr/wp-content/uploads/2016/07/fiche technique edi site.pdf](http://cancerspreventions.fr/wp-content/uploads/2016/07/fiche_technique_edi_site.pdf)

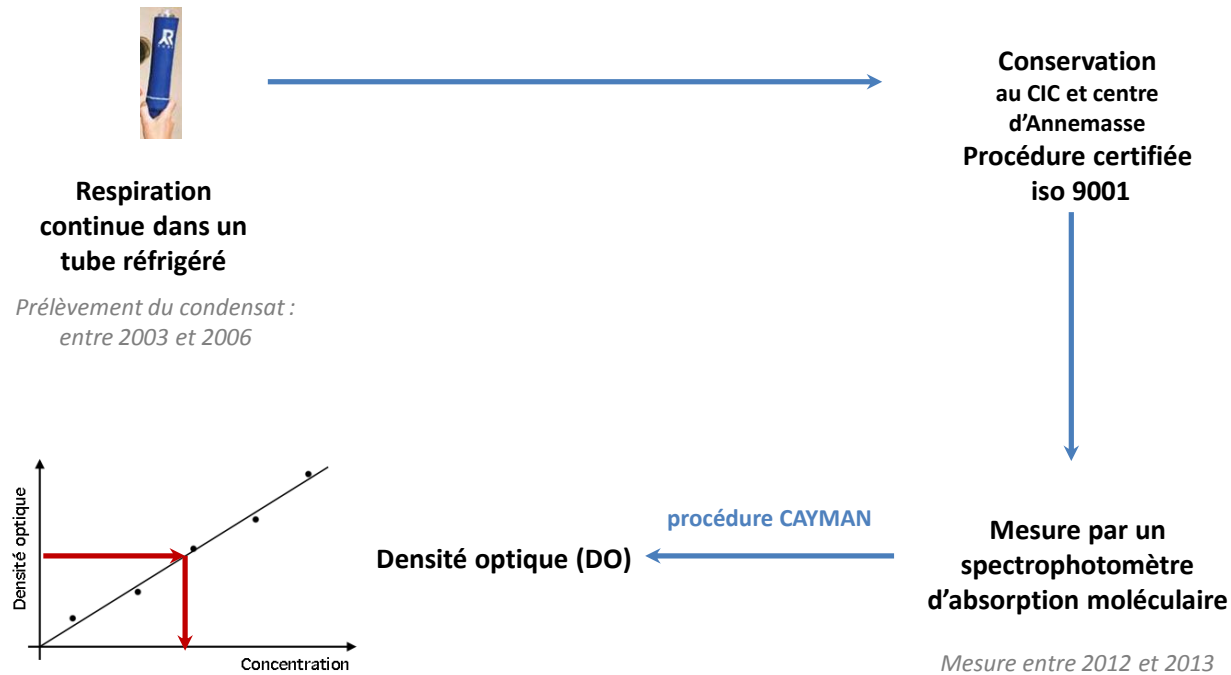
264. Guio Fusco, A., Marlier, E. A. A European Union Approach to Material Deprivation using EU-SILC and Eurobarometer data. IRISS Working Paper Series. 2009-19, IRISS at CEPS/INSTEAD. [cité le 26 Juin 2019]

<https://ideas.repec.org/p/irs/iriswp/2009-19.html>

265. SIGLES. Défaveur socio-économique des populations Indice Ecologique de Défaveur - Métropole Européenne de Lille. [cité le 26 Juin 2019] [http://www.sigles-sante-environnement.fr/wp-content/uploads/2016/08/Fiche MEL EDI IRIS.pdf](http://www.sigles-sante-environnement.fr/wp-content/uploads/2016/08/Fiche_MEL_EDI_IRIS.pdf)

Annexe 1. Schéma simplifié du dosage du 8-iso exhalé.	216
Annexe 2. Schéma simplifié du dosage des POFs plasmatiques	217
Annexe 3. Vérification de la normalité des niveaux des marqueurs biologiques.....	218
Annexe 4. Etude de la prise en compte des dosages en 8-isoprostane exhalé sous la limite de détection.....	219
Annexe 5. Analyse de médiation avec la procédure CAUSALMED.....	220
Annexe 6. Mesure de l'exposition aux poussières, fumées, gaz et vapeurs dans l'étude ELISABET.....	221
Annexe 7. Mesure de l'exposition aux poussières, fumées, gaz et vapeurs dans l'étude EGEA.....	222
Annexe 8. Comparaison des résultats entre l'étude ELISABET et l'étude EGEA.....	223
Annexe 9. Comparaison des résultats entre l'étude ELISABET, l'étude EGEA et les précédentes études.....	224
Annexe 10. Définition de l'IRIS et de l'EDI.....	227
Annexe 11. Caractéristiques des participants inclus et des participants non inclus dans les analyses.....	229
Annexe 12. Description des apports en vitamines C et E et des portions en fruits et légumes.....	230
Annexe 13. Description des participants en fonction de la limite de détection des dosages du 8-iso parmi les participants avec un asthme actuel.....	231
Annexe 14. Etude des associations entre consommation d'antioxydants et niveau de 8-iso, parmi les participants non asthmatiques.....	232
Annexe 15. Coefficients de corrélations des polluants de l'air extérieur.....	233
Annexe 16. Moyennes et écarts-types des niveaux de pollution de l'air extérieur selon la catégorie socioprofessionnelle.....	233
Annexe 17. Associations entre pollution de l'air extérieur et niveau de 8-iso après prise en compte de la consommation de vitamine C parmi les participants non asthmatiques.....	234
Annexe 18. Caractéristiques des participants inclus et des participants non inclus dans les analyses.....	235
Annexe 19. Description des apports en vitamines C et E et des portions en fruits et légumes.....	236
Annexe 20. Etude des associations entre consommation d'antioxydants et niveaux des POFs parmi l'ensemble des participants.....	236
Annexe 21. Coefficients de corrélations des polluants de l'air extérieur.....	237
Annexe 22. Moyennes et écarts-types des niveaux de pollution de l'air extérieur selon la catégorie socioprofessionnelle.....	237
Annexe 23. Description des participants inclus et non inclus dans les analyses dans l'étude ELISABET.....	238
Annexe 24. Coefficients de corrélations des polluants de l'air extérieur dans l'étude ELISABET.....	239
Annexe 25. Moyennes et écarts-types des niveaux de pollution en fonction du niveau d'éducation dans l'étude ELISABET.....	239
Annexe 26. Moyennes et écarts-types des paramètres de la fonction ventilatoire en fonction du niveau d'éducation dans l'étude ELISABET.....	239
Annexe 27. Description des participants inclus et non inclus dans les analyses dans l'étude EGEA.....	240
Annexe 28. Coefficients de corrélations des polluants de l'air extérieur dans l'étude EGEA.....	241
Annexe 29. Moyennes et écarts-types des niveaux de pollution selon le niveau d'éducation dans l'étude EGEA.....	242
Annexe 30. Moyennes et écarts-types des paramètres de la fonction ventilatoire selon le niveau d'éducation dans l'étude EGEA.....	242

Annexe 1. Schéma simplifié du dosage du 8-iso exhalé.



Concentrations (pg/ml) 8-iso sous la Limite de Détection (LD) = dosages proches de zéro

CIC : centre d'investigation clinique Lille DO : densité optique

Figure 1 Prélèvement du condensat de l'air exhalé et dosage immunoenzymatique du 8-isoprostane.

Annexe 2. Schéma simplifié du dosage des POFs plasmatiques.

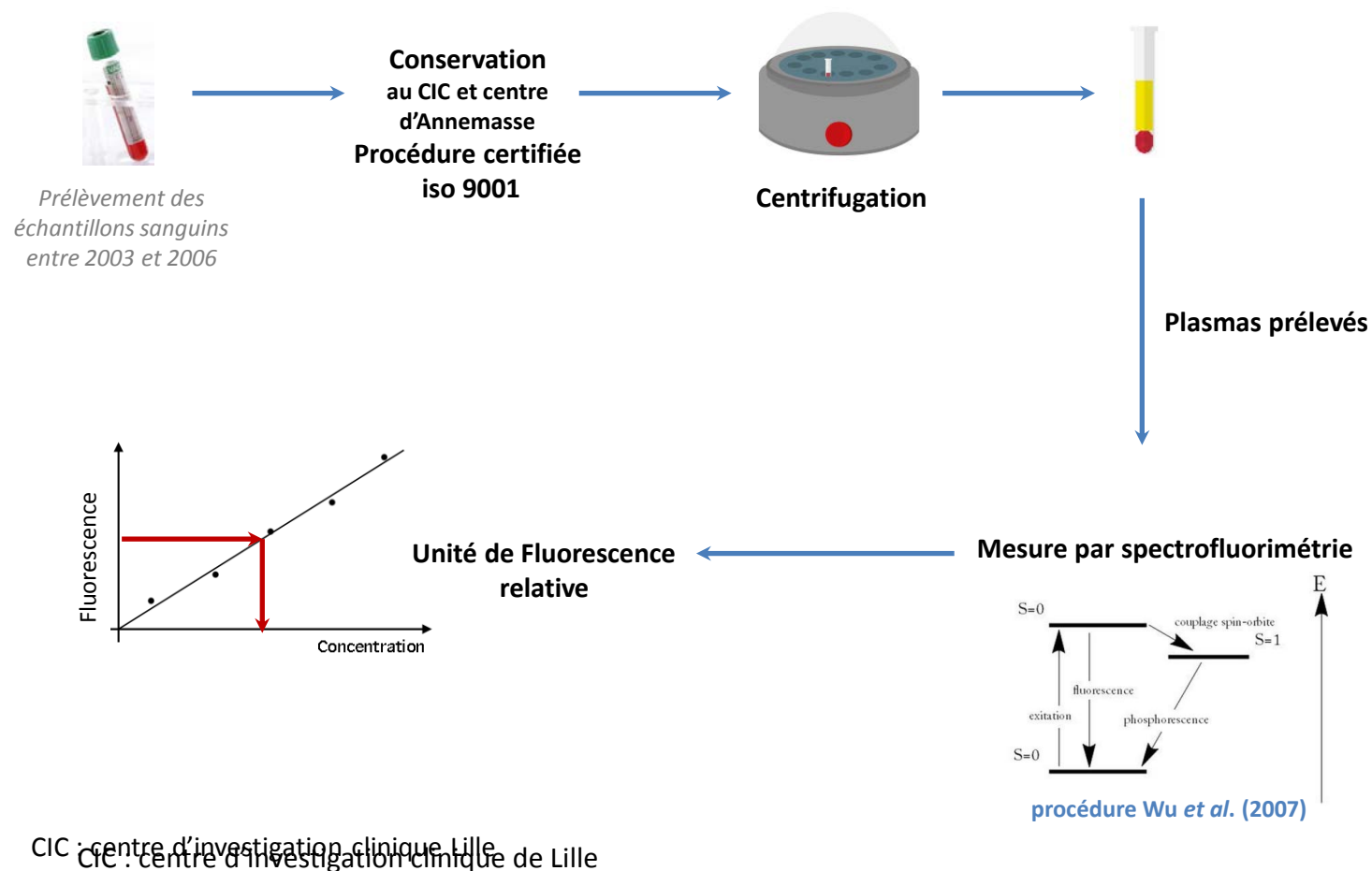


Figure 2. Prélèvement des plasmas et dosage par spectrofluorimétrie des POFs plasmatiques.

Annexe 3. Vérification de la normalité des niveaux des marqueurs biologiques.

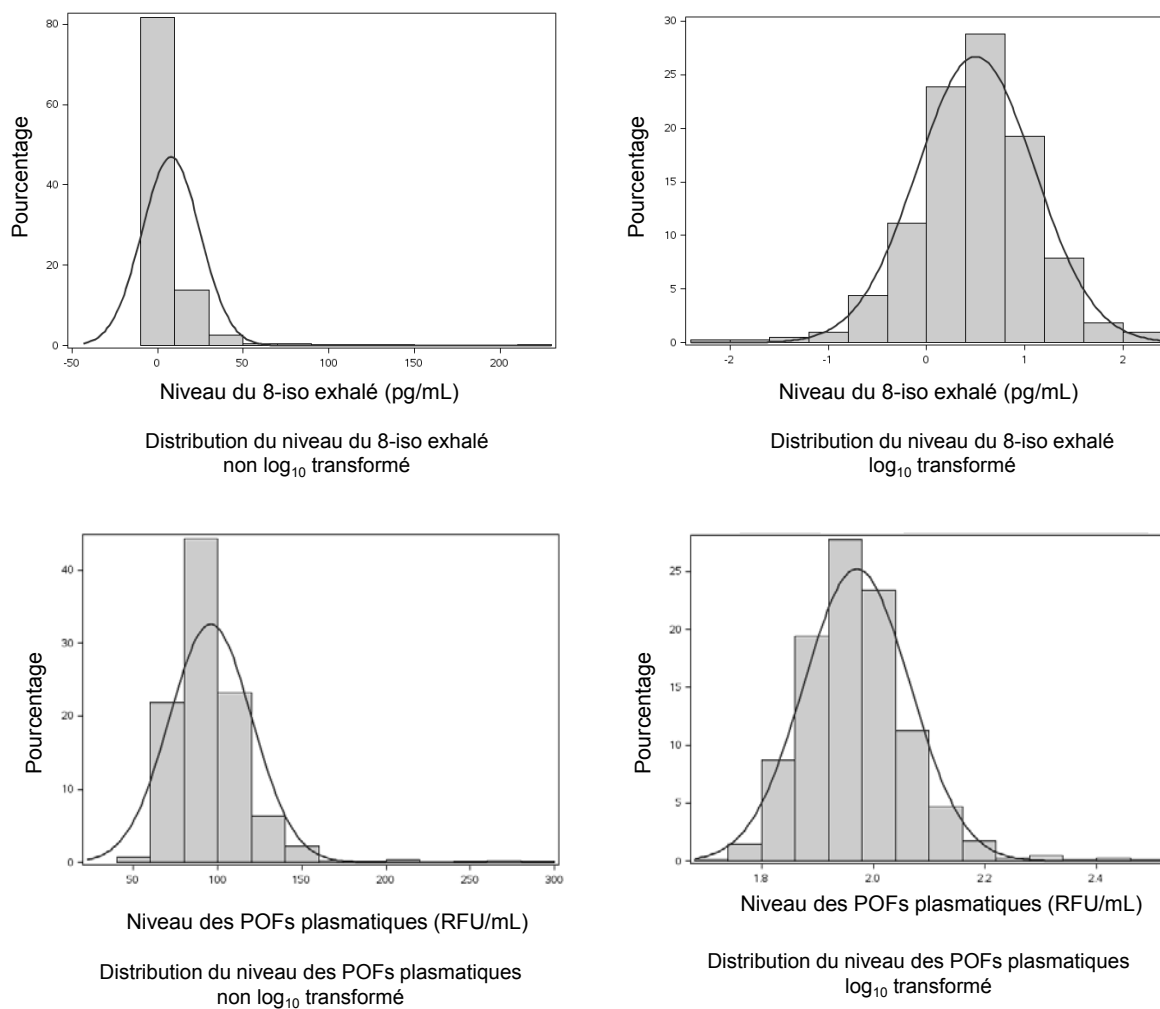


Figure 3. Transformation logarithmique des niveaux de marqueurs biologiques afin d'obtenir une distribution normale.

Annexe 4. Etude de la prise en compte des dosages en 8-isoprostane exhalé sous la limite de détection.

Plusieurs méthodes pour prendre en compte les dosages du 8-iso <LD ont été étudiées. L'imputation simple n'était pas adaptée car elle consiste à attribuer une seule valeur à l'ensemble des données manquantes, diminuant la variance et modifiant la forme de la distribution et les relations entre les variables. L'imputation multiple attribue des valeurs à partir des données existantes donc à partir des participants ayant des dosages en 8-iso ≥LD. Il n'aurait pas été correct d'attribuer des valeurs ≥LD à des participants dont je savais qu'ils avaient des valeurs <LD.

Le modèle de régression Tobit est un outil fréquemment utilisé pour modéliser les variables censurées dans la recherche économétrique. Dans les années 2000, ce modèle a fait ses preuves comme outil statistique dans l'analyse des mesures de l'état de santé [256]. Il est indiqué pour une variable continue et observable sur un certain intervalle, et nécessite une distribution normale de la variable censurée et une variance uniforme [256].

Dans ces travaux de thèse, ce modèle présentait l'intérêt de prendre en compte le seuil de la LD, et pouvait être réalisé dans le logiciel SAS® avec la procédure QLIM (figure 4). Cependant, les effets aléatoires sur la ville et la dépendance familiale ne pouvaient pas être intégrés dans ce type de modèle et les dosages <LD ont donc été pris en compte dans une classe à part.

```
data tobit; set ok;
if 8isoprostanes=. then 8isoprostanes_log= -2.1549020;
run;

proc qlim data = tobit ;
model 8isoprostanes_log = polluant_no2;
endogenous 8-isoprostanes_log ~ censored (*lb=-2.1549020);run ;
```

Figure 4. Sortie SAS de la procédure « proc qlim ».

Annexe 5. Analyse de médiation avec la procédure CAUSALMED.

La procédure CAUSALMED est une récente procédure développée dans le logiciel SAS® permettant de réaliser une analyse de médiation dans un cadre contrefactuel (figure 5). Cette procédure était adaptée pour une variable d'intérêt binaire comme l'asthme persistant. L'intégration du terme d'interaction $O_3 \times \text{POFs}$ dans le modèle est conseillée sans connaissance préalable de l'absence d'interaction entre l'exposition et le médiateur [197].

```
proc causalmed data= mediation;
class sexe statut_tabagique;
model asthme_persistant = O3 POFs O3*POFs;
mediator POFs= O3;
covar age sexe statut_tabagique; run;
```

Figure 5. Sortie SAS de la procédure « proc causalmed ».

Au-delà des effets direct et indirect, la décomposition à quatre voies permet de mieux comprendre le rôle de l'interaction et de l'interaction médiée dans les associations entre l' O_3 et les niveaux des POFs plasmatiques avec l'asthme persistant.

Description des principaux paramètres utilisés dans l'analyse de médiation.

Paramètre	Abréviation	Signification
Effet direct contrôlé	EDC	Association entre l' O_3 et l'asthme persistant sans prendre en compte les niveaux des POFs.
Interaction de référence	INT_{ref}	Les POFs sont présents même en absence d' O_3 , mais les POFs sont nécessaires pour que l' O_3 est un effet sur l'asthme persistant.
Interaction médiée	INT_{med}	Présence nécessaire des POFs pour que l' O_3 est un effet sur l'asthme persistant (partie interaction) <u>plus</u> effet de l' O_3 sur les niveaux des POFs (partie médiation).
Effet indirect pur	EIP	Effet des POFs sur l'asthme persistant en absence d' O_3 , même si l' O_3 a eu un effet sur les niveaux des POFs à un certain moment.
Effet direct naturel	EDN	$EDN = EDC + INT_{ref}$
Effet indirect naturel	EIN	$EIN = EIP + INT_{med}$
Effet total	ET	$ET = EDN + EIN = EDC + INT_{ref} + EIP + INT_{med}$
Pourcentage médié	PM	Pourcentage de l'ET médié par les niveaux des POFs plasmatiques.
Pourcentage du à l'interaction	PI	Pourcentage de l'ET dû à l'interaction entre l' O_3 et les niveaux de POFs plasmatiques.
Exposition : O_3 ; Médiateur : niveaux des POFs plasmatiques ; Variable d'intérêt : asthme persistant.		

Annexe 6. Mesure de l'exposition aux poussières, fumées, gaz et vapeurs dans l'étude ELISABET.

ELISABET

Une matrice emploi-exposition a été créée afin de pouvoir calculer un indice d'exposition cumulée aux fumées, poussières, gaz et vapeurs [257].

L'exposition maximale aux fumées, poussières, gaz et vapeurs a été codée pour chaque secteur d'activité (code NAF) comme suit : « pas d'exposition », « faible exposition » ou « forte exposition ». Elle a ensuite été pondérée par le métier associé à ce secteur d'activité (codes PCS). L'exposition aux fumées, poussières, gaz et vapeurs pour chaque code NAF et PCS a été estimée en fonction des spécificités de chaque emploi et avec les données fournies par l'INSEE. L'indice d'exposition cumulé (IEC) a été calculé pour l'ensemble de la carrière d'un sujet en additionnant les indices d'exposition obtenus pour chaque emploi (IE). L'IE a été calculé en multipliant la cote du code NAF par celle du code PCS puis par le nombre d'années pendant lequel le salarié a occupé cet emploi.

Annexe 7. Mesure de l'exposition aux poussières, fumées, gaz et vapeurs dans l'étude EGEA.

EGEA

Le niveau d'éducation a été décrit ainsi que chaque période de formation et chaque travail effectué (poste, nom de l'entreprise et tâches professionnelles). Ces données ont ensuite été codées selon le système de codage de la Classification internationale type des professions par un codeur expérimenté [258]. Cette classification comprenait 390 titres professionnels. Ces codes ont ensuite été utilisés pour établir l'exposition professionnelle aux fumées, poussières, gaz et vapeurs en utilisant une version mise à jour (H. Kromhout et R. Vermeulen, Université d'Utrecht, Utrecht, Pays-Bas) de la matrice d'exposition professionnelle ALOHA [258]. La matrice emploi-exposition a classé les sujets selon le code d'emploi en catégories d'exposition : élevée, faible ou nulle (2, 1 ou 0) [259]. Le nombre d'années travaillées avec une exposition et une intensité d'exposition données a été calculé pour chaque emploi puis additionné pour chaque individu. Il s'agissait d'une exposition cumulée en années, calculée pour chaque type d'exposition [259]. Pour tenir compte de la combinaison des groupes d'exposition élevée ou faible, les années d'exposition ont été pondérées par 4 pour l'exposition élevée ou par 1 pour l'exposition faible [259].

Annexe 8. Comparaison des résultats entre l'étude ELISABET et l'étude EGEA.

	ELISABET [¶]	EGEA [#]
VEMS (% prédit)		
NO ₂	-1,21 (-1,88, -0,55)	-0,12 (-0,65, 0,42)
PM ₁₀	-1,24 (-1,98, -0,50)	-0,80 (-1,63, 0,03)
SO ₂	-1,23 (-2,15, -0,30)	-0,27 (-1,37, 0,84)
CVF (% prédit)		
NO ₂	-0,75 (-1,36, -0,13)	-0,28 (-0,76, 0,19)
PM ₁₀	-0,74 (-1,42, -0,06)	-0,68 (-1,41, 0,04)
SO ₂	-0,68 (-1,53, 0,18)	-0,68 (-1,68, 0,32)
VEMS/CVF (% prédit)		
NO ₂	-0,54 (-0,91, -0,16)	0,14 (-0,17, 0,44)
PM ₁₀	-0,55 (-0,96, -0,13)	-0,15 (-0,65, 0,34)
SO ₂	-0,63 (-1,14, -0,13)	0,70 (0,09, 1,32)
DEM25-75 (% prédit)		
NO ₂	-2,41 (-3,93, -0,89)	0,51 (-0,55, 1,58)
PM ₁₀	-2,28 (-3,98, -0,59)	-1,71 (-3,40, -0,02)
SO ₂	-2,82 (-4,97, -0,67)	2,18 (0,37, 4,00)

VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; DEM : débit expiratoire maximal entre 25% et 75% de la CVF. Résultats exprimés en % prédit par la GLI-2012 (IC 95%) pour une augmentation de 5 µg/m³ de NO₂ et pour 2 µg/m³ de PM₁₀ et SO₂.

[¶]Ajustement sur : âge, sexe, taille, IMC, statut tabagique, enquêteur, centre, niveau d'éducation, exposition professionnelle aux fumées, poussières, gaz et vapeurs, et statut asthmatique.

[#]Ajustement sur : âge, sexe, taille, IMC, statut tabagique, niveau d'éducation, exposition professionnelle aux fumées, poussières, gaz et vapeurs, et statut asthmatique. Modèles avec effets aléatoires sur la dépendance familiale et la ville.

Annexe 9. Comparaison des résultats entre l'étude ELISABET, l'étude EGEA et les précédentes études.

Annexe 9 a). Comparaison des résultats entre l'étude ELISABET, l'étude EGEA et les précédentes études pour une augmentation de 5 µg/m³ de NO₂ et pour 2 µg/m³ de PM₁₀ et SO₂.

	ELISABET [†]	EGEA [#]	Adam <i>et al.</i> 2015 [83]	Rice <i>et al.</i> 2015 ^β [198]	Forbes <i>et al.</i> 2009 [127]	Shikowski <i>et al.</i> 2005 [126]
VEMS (mL)						
NO ₂	-38,4 (-60,4, -16,6)	-2,95 (-20,7, 14,8)	-6,99 (-12,91, -1,07)		-16,0 (-19,5, -12)	-31,08 (-48,61, -12,75)
PM ₁₀	-40,0 (-64,3, -15,7)	-26,1 (-54,4, 2,20)	-8,91 (-17,08, -0,75)	-19,29 (-38,-0,43)	-22,2 (-28,6, -16)	-34,25 (-61,2, -8,01)
SO ₂	-37,3 (-67,5, -7,00)	-0,24 (-37,5, -37,0)			-10,8 (-13,4, -8)	
CVF (mL)						
NO ₂	-27,7 (-53,0, -2,47)	-11,7 (-31,2, 7,84)	-7,47 (-14,36, -0,56)		-	-25,01 (-44,42, -6,76)
PM ₁₀	-28,9 (-56,9, -0,85)	-29,2 (-60,3, 2,01)	-11,79 (-22,5, -1,13)	-26,71 (-48,0, -5,43)		-30,02 (-52,07, -7,06)
SO ₂	-24,2 (-59,3, 11,0)	-24,7 (-66,5, 17,2)				
VEMS/CVF (%)						
NO ₂	-0,42 (-0,75, -0,10)	0,13 (-0,12, 0,38)	-		-0,10 (-0,15, -0,05)	-0,28 (-0,39, -0,18)
PM ₁₀	-0,42 (-0,72, -0,12)	-0,13 (-0,53, 0,27)		0,00 (-0,29, 0,29)	-0,10 (-0,22, 0,02)	-0,26 (-0,52, 0,00)
SO ₂	-0,50 (-0,90, -0,10)	0,59 (0,09, 1,09)			-0,10 (-0,14, -0,04)	

VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée.

Résultats exprimés pour une augmentation de 5 µg/m³ de NO₂ et pour 2 µg/m³ de PM₁₀ et SO₂.

[†]Ajustement sur : âge, sexe, taille, IMC, statut tabagique, enquêteur, communauté urbaine, niveau d'éducation, exposition professionnelle aux fumées, poussières, gaz et vapeurs, et statut asthmatique.

[#]Ajustement sur : âge, sexe, taille, IMC, statut tabagique, niveau d'éducation, exposition professionnelle aux fumées, poussières, gaz et vapeurs, et statut asthmatique. Modèles avec effets aléatoires sur la dépendance familiale et la ville.

^βNiveau de PM₁₀ estimé en appliquant un facteur de conversion de 1/0,7 au niveau de PM_{2.5}.

Annexe 9 b). Comparaison des résultats trouvés dans l'étude ELISABET avec ceux d'Ackermann-Liebrich *et al.*

	ELISABET	Ackermann-Liebrich <i>et al.</i> 1997 [84]
VEMS (% de variation)		
NO ₂	-1,58 (-2,34, -0,81)	-0,35 (-0,49, -0,20)
PM ₁₀	-1,51 (-2,34, -0,63)	-0,32 (-0,45, -0,19)
SO ₂	-1,51 (-2,54, -0,46)	-0,25 (-0,38, -0,14)
CVF (% de variation)		
NO ₂	-0,90 (-1,53, -0,28)	-0,61 (-0,76, -0,47)
PM ₁₀	-0,85 (-1,55, -0,15)	-0,69 (-0,81, -0,56)
SO ₂	-0,78 (-1,64, 0,10)	-0,65 (-0,78, -0,52)

VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée.

Les coefficients de régression ont été exprimés en pourcentage de variation (IC à 95 %) après transformation du coefficient $((e^{\beta}-1)*100)$, pour une augmentation de 5 µg/m³ de NO₂ et de 2 µg/m³ de PM₁₀ et de SO₂.

Annexe 9 c). Comparaison des résultats trouvés dans l'étude ELISABET avec ceux de Bowatte *et al.*

	ELISABET	Bowatte <i>et al.</i> 2017 [201]
VEMS (z-score)		
NO ₂	-0,10 (-0,15, -0,05)	-0,06 (-0,13, 0,01)
CVF (z-score)		
NO ₂	-0,06 (-0,11, -0,02)	-0,02 (-0,08, 0,04)
VEMS/CVF (z-score)		
NO ₂	-0,07 (-0,11, -0,03)	-0,05 (-0,12, 0,02)
DEM25-75 (z-score)		
NO ₂	-0,09 (-0,15, -0,04)	-0,06 (-0,12, 0,01)

VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; DEM25-75 : débit expiratoire maximal entre 25% et 75% de la CVF ; Les coefficients de régression ont été exprimés en z-score pour une augmentation de 5 µg/m³ de NO₂.

Annexe 9 d). Comparaison des résultats trouvés dans l'étude EGEA avec ceux de Rice *et al.*

	EGEA	Rice <i>et al.</i> 2015 [198]
VEMS (mL)		
PM _{2.5}	-21,1 (-76,9, 34,0)	-29,0 (-57,2, -0,64)
CVF (mL)		
PM _{2.5}	-32,8 (-93,8, 28,2)	-40,2 (-72,2, -8,17)
VEMS/CVF (%)		
PM _{2.5}	-0,007 (-0,78, 0,77)	0,00 (-0,43, 0,43)
VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; Résultats présentés pour une augmentation de 4,3 µg/m ³ de PM _{2.5} de.		

Annexe 9 e). Comparaison des résultats trouvés dans l'étude EGEA avec ceux de Forbes *et al.*

	EGEA	Forbes <i>et al.</i> 2009 [127]
VEMS (mL)		
O ₃	-8,50 (-76,5, 59,5)	1,18 (1,77, 23,6)
VEMS/CVF (%)		
O ₃	-0,50 (-2,26, 1,26)	0,00 (-0,24, 0,18)
VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; Résultats présentés pour une augmentation de 5,9 µg/m ³ d'O ₃ .		

Annexe 10. Définition de l'IRIS et de l'EDI.

Afin de préparer la diffusion du recensement de la population de 1999, l'INSEE avait mis en place un découpage du territoire en IRIS ou « Ilots Regroupés pour l'Information Statistique ». L'unité IRIS est la plus petite unité de recensement disponible en France. Aujourd'hui, environ 16 100 IRIS dont 650 dans les départements d'outre-mer ont été définis. L'INSEE distingue les IRIS d'habitat qui sont homogènes sur le type d'habitat et sont définis sur les grandes coupures du tissu urbain telles que les voies principales, les voies ferrées et les cours d'eau. Les IRIS d'habitat comprennent environ 1 800 à 5 000 habitants homogènes au niveau socioéconomique [260].

L'EDI a été développé par Pernet *et al.* (2012) et signifie en anglais « *European Deprivation Index* ». En France, ce score de déprivation sociale a été développé à l'échelle de l'IRIS [261]. La déprivation ou la défavorisation est définie par Townsend en 1987 comme « *un état de désavantage observable et démontrable relatif à la communauté locale ou plus largement à la société à laquelle appartient une personne, une famille ou un groupe* » [262]. La défavorisation est un concept large, multidimensionnel intégrant diverses conditions indépendantes, telles que le revenu, le logement ou le niveau d'éducation de la population [263]. Cependant, cet indice est spécifique au contexte culturel et social, et a été recalculé pour assurer la comparabilité entre pays européens à partir de l'enquête européenne « *Community Statistics on Income and Living Conditions* » [264].

A partir du recensement national de la population en 2009 par l'INSEE, l'indice EDI a été calculé au sein de chaque IRIS de la Métropole Européenne Lilloise [265]. L'indice EDI était composé de onze variables dont le taux de foyers n'ayant pas accès au chauffage central ou électrique, le taux de ménages non propriétaires, le taux de chômage, le taux de personnes ayant un faible niveau d'étude ou encore le taux de familles monoparentales. Les populations les plus défavorisées étaient dans les grandes villes telles que Lille, Roubaix, Tourcoing et Armentières tandis les populations les moins défavorisées étaient en périphérie de ces villes, dans les zones péri-urbaines et rurales (Figure 6 page 228).

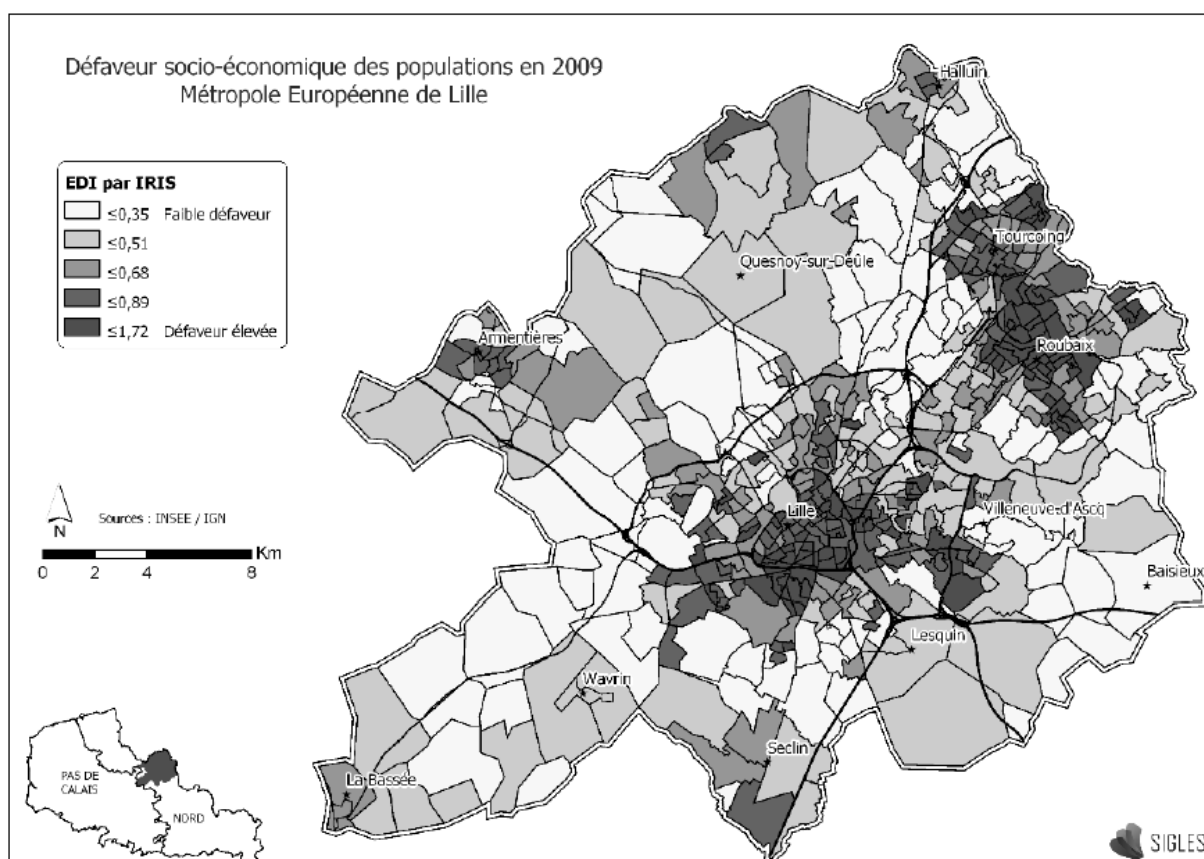


Figure 6. Défaveur socio-économique des populations en 2009 dans la Métropole Européenne de Lille [265].

Annexe 11. Caractéristiques des participants inclus et des participants non inclus dans les analyses.

Caractéristiques	Participants inclus n=608	Participants non inclus n=963	Valeur de P
Age (années), moyenne $\pm$ écart-type	42,5 $\pm$ 17,2	43,0 $\pm$ 16,1	0,57
Sexe , homme, n (%)	288 (47,4)	488 (50,7)	0,20
Statut tabagique , n (%)		n=955	
Non-fumeur	312 (51,3)	468 (49,0)	0,31
Ex-fumeur	168 (27,6)	254 (26,6)	
Fumeur actuel	128 (21,1)	233 (24,4)	
IMC (kg/m ²), n (%)		n=784	
<20	70 (11,5)	79 (10,1)	0,66
[20-25[	316 (52,0)	401 (51,1)	
[25-30[	165 (27,1)	218 (27,8)	
≥ 30	57 (9,4)	86 (11,0)	
Catégorie socioprofessionnelle , n (%)	n=605	n=955	
Sans emploi	72 (11,9)	86 (9,0)	0,13
Cadre	212 (35,0)	324 (33,9)	
Technicien	248 (41,0)	402 (42,1)	
Agriculteur/Ouvrier	73 (12,1)	143 (15,0)	
Asthme actuel , n (%)		n=838	
	240 (39,4)	318 (38,0)	0,56
Contrôle de l'asthme [¶] , n (%)			
Partiellement ou non contrôlé	(n=225) 105 (46,7)	(n=286) 138 (48,3)	0,72
Niveaux de pollution [§] , moyenne $\pm$ écart-type			
NO ₂	28,8 $\pm$ 12,1	(n=406) 28,9 $\pm$ 12,2	0,88
NO _x	50,1 $\pm$ 27,2	(n=406) 50,4 $\pm$ 27,1	0,89
PM ₁₀	(n=437) 25,2 $\pm$ 3,67	(n=268) 25,2 $\pm$ 3,59	0,81
PM _{2.5}	(n=437) 15,4 $\pm$ 1,97	(n=268) 15,3 $\pm$ 1,88	0,52
Charge du trafic routier	1656928 $\pm$ 3614759	(n=406) 1347480 $\pm$ 3613660	0,18
Intensité du trafic routier	6674 $\pm$ 10614	(n=406) 6936 $\pm$ 11782	0,71
O ₃	(n=603) 42,8 $\pm$ 4,38	(n=901) 49,6 $\pm$ 8,06	<0,001 [#]
O ₃ -estival	(n=603) 64,9 $\pm$ 6,32	(n=901) 68,4 $\pm$ 7,08	<0,001 [#]
MG du 8-iso en pg/mL (q1;q3)	(n=431) 3,15 (1,41;7,69)	(n=264) 2,54 (1,20;5,68)	0,04 [#]

IMC : indice de masse corporelle ; MG : moyenne géométrique ; 8-iso : 8-isoprostane ; q1 et q3 : 25^e et 75^e percentiles ;
[¶]Défini selon GINA 2015 ; [§]Niveaux de pollution exprimés en $\mu\text{g}/\text{m}^3$, charge du trafic exprimée en véhicules x mètres par jour et intensité du trafic exprimée en véhicules par jour. [#]Résultats significatifs à 5%.

Annexe 12. Description des apports en vitamines C et E et des portions en fruits et légumes.

	Chez tous les participants	Participants sans asthme	Participants avec un asthme actuel	Valeur de P [#]	Valeur de P [¶]
Vitamine C (mg/j),	N=586 275,4 ± 172,9	N=353 286,0 ± 186,6	N=233 259,1 ± 148,6	0,06	0,51
Vitamine E (mg/j)	N=586 17,6 ± 8,59	N=353 17,9 ± 9,25	N=233 17,2 ± 7,47	0,33	0,99
Portion de fruits par jour ⁺	N=524 3,73 ± 2,94	N=320 4,00 ± 2,94	N=204 3,30 ± 2,89	0,007 ^β	0,35
Portion de légumes par jour ⁺	N=524 3,95 ± 2,21	N=320 4,03 ± 2,19	N=204 3,83 ± 2,25	0,34	0,50

⁺Selon le score AHEI version 2010 ; [#]Modèles non ajustés ; [¶]Modèles ajustés sur l'âge, le sexe et le statut tabagique ; ^βRésultat significatif à 5 %.

Annexe 13. Description des participants en fonction de la limite de détection des dosages du 8-iso parmi les participants avec un asthme actuel.

	Participants avec un dosage en 8-iso ≥LD N=178	Participants avec un dosage en 8-iso <LD N=62	Valeur de p
Age , moyenne ± écart-type	37,2 ± 17,0	40,0 ± 18,8	0,26
Sexe , homme, n (%)	93 (52,3)	36 (56,6)	0,57
IMC (kg/m²), n (%)			
<20	27 (15,2)	5 (8,1)	0,27
[20-25[	89 (50,0)	34 (54,8)	
[25-30[	42 (23,6)	19 (30,7)	
≥30	20 (11,2)	4 (6,45)	
Statut tabagique , n (%)			
Non-fumeur	96 (53,9)	(43,6)	0,21
Ex-fumeur	36 (20,2)	(30,7)	
Fumeur actuel	46 (25,8)	(25,8)	
Catégorie socioprofessionnelle , n (%)			
Sans emploi	29 (16,4)	(22,6)	0,58
Cadre	55 (31,1)	(30,7)	
Technicien	77 (43,5)	(35,5)	
Agriculteur/Ouvrier	16 (9,0)	(11,3)	
Contrôle de l'asthme[¶] , n (%)	n=167	n=58	
Contrôlé	98 (58,7)	22 (37,9)	0,02 [#]
Partiellement contrôlé ou non contrôlé	69 (41,3)	36 (62,1)	
Score de symptômes de l'asthme[§] , n (%)	n=175		
0	18 (10,3)	4 (6,40)	0,37 [±]
1	38 (21,7)	10 (16,1)	
≥2	119 (68,00)	48 (77,4)	
Crise d'asthme dans les 12 derniers mois , n (%)	71 (39,9)	38 (61,2)	0,004 [#]
CSI , n (%)	n=176	n=60	
	87 (49,4)	32 (53,3)	0,60
Corticoïdes oraux , n (%)	n=177		
	24 (13,5)	12 (19,4)	0,32

LD : limite de détection ; IMC : indice de masse corporelle ; CSI : corticoïdes stéroïdiens inhalés ;

[¶]Défini selon GINA 2015 ; [§]Défini selon Sunyer *et al.* 2007 ; [#]Résultats significatifs à 5% ; [±]Test du Chi 2 non valide car l'effectif pour « Score de symptôme de l'asthme =0 et 8-iso<LD » était <5.

Annexe 14. Etude des associations entre consommation d'antioxydants et niveau de 8-iso, parmi les participants non asthmatiques.

N=353	Coefficient de régression linéaire	Valeur de P [#]	Valeur de P [¶]
Vitamine C (mg/j), n= 241	-0,15	0,02 ^β	0,02 ^β
Vitamine E (mg/j), n=241	-0,08	0,21	0,33
Portion de fruits par jour, n=217 ⁺	-0,10	0,14	0,39
Portion de légumes par jour, n=217 ⁺	-0,06	0,36	0,87
*Selon le score AHEI version 2010 ; [#] Modèles non ajustés ; [¶] Modèles ajustés sur l'âge, le sexe et le statut tabagique ; ^β Résultats significatifs à 5 %.			

Annexe 15. Coefficients de corrélations des polluants de l'air extérieur.

	n	NO ₂	NOx	PM ₁₀	PM _{2.5}	Charge du trafic	Intensité du trafic	O ₃	O _{3-estival}
NO ₂	608								
NOx	608	0,95							
PM ₁₀	437	0,61	0,60						
PM _{2.5}	437	0,61	0,56	0,75					
Charge du trafic	608	0,63	0,67	0,48	0,53				
Intensité du trafic	608	0,47	0,52	0,49	0,52				
O ₃	603	-0,50	-0,40	-0,29	-0,37	-0,25	-0,16		
O _{3-estival}	603	-0,38	-0,39	-0,15	-0,22	-0,22	-0,25		

Toutes les valeur de p <0,002.

Annexe 16. Moyennes et écarts-types des niveaux de pollution de l'air extérieur selon la catégorie socioprofessionnelle.

	n	Sans emploi	Cadre	Technicien	Agriculteur/Ouvrier	Valeur de P
NO ₂	605	27,7 (±11,8)	29,9 (±11,9)	29,1 (±13,1)	25,2 (±9.21)	0,04 [#]
NOx	605	49,5 (±24,1)	51,5 (±25,4)	51,5 (±3,07)	42,2 (±21.2)	0,06 [¶]
PM ₁₀	436	24,4 (±3,39)	25,1 (±3,44)	25,7 (±3,95)	24,8 (±3.46)	0,08 [¶]
PM _{2.5}	436	14,9 (±1,63)	15,3 (±1,77)	15,6 (±2,11)	15,4 (±2.35)	0,09 [¶]
Charge du trafic	605	1549771 (±2264807)	1539994 (±3209259)	1931217 (±4507137)	1238466 (±2150506)	0,44
Intensité du trafic	605	5588 (±5328)	6575 (±10136)	7079 (±11471)	6511 (±12823)	0,77
O ₃	600	42,6 (±4,28)	42,8 (±4,88)	42,7 (±4,14)	43,8 (±3,70)	0,23
O _{3-estival}	600	65,4 (±6,60)	65,0 (±6,75)	64,0 (±6,00)	67,2 (±5,30)	0,002 [#]

Moyennes des polluants exprimées en µg/m³ ; Charge du trafic routier exprimée en nombre de véhicules x mètres par jour ; Intensité du trafic routier exprimée en nombre de véhicules par jour ; [#]Résultats significatifs à 5% ; [¶]Résultats à la limite de la significativité (0,05<P<0,10).

Annexe 17. Associations entre pollution de l'air extérieur et niveau de 8-iso après prise en compte de la consommation de vitamine C parmi les participants non asthmatiques.

	β (IC 95%) Valeur de P
PM _{2.5} , n=174	0,28 (0,04;0,52) 0,02 [#]
O ₃ , n=238	-0,22 (-0,41 ; -0,03) 0,03 [#]
O ₃ -estival, n=238	-0,53 (-0,80 ; -0,26) 0,002 [#]
Modèles de régression linéaire avec effets aléatoires sur la dépendance familiale et la ville, ajustés sur : âge, sexe, statut tabagique, utilisation de produits de nettoyage et consommation de vitamine C ; [#] Résultats significatifs à 5%.	

Annexe 18. Caractéristiques des participants inclus et des participants non inclus dans les analyses.

Caractéristiques	Participants inclus n=745	Participants non inclus n=826	Valeur de P
Age (années), moyenne $\pm$ écart-type	43,8 $\pm$ 16,9	41,9 $\pm$ 16,1	0,02 [#]
Sexe , Homme, n (%)	351 (47,1)	425 (51,4)	0,09
Statut tabagique , n (%)			
Non-fumeur	383 (51,4)	397 (48,5)	0,19
Ex-fumeur	205 (27,5)	217 (26,5)	
Fumeur actuel	157 (21,1)	204 (24,9)	
IMC (kg/m ²), n (%)	n=740	n=652	0,009 [#]
<20	85 (11,5)	64 (9,8)	
[20-25[	381 (51,5)	336 (51,5)	
[25-30[	216 (29,2)	167 (25,6)	
$\geq$ 30	58 (7,8)	85 (13,0)	
Catégorie socioprofessionnelle , n (%)	n=743	n=817	0,58
Sans emploi	79 (5,1)	79 (5,0)	
Cadre	265 (17,0)	271 (17,4)	
Technicien	301 (19,3)	349 (22,4)	
Agriculteur/Ouvrier	98 (6,3)	118 (7,6)	
Asthme actuel , n (%)	255 (34,2)	(n=592) 194 (32,8)	0,58
Contrôle de l'asthme [¶] , n (%)	(n=238) 131 (55,0)	(n=175) 104 (59,4)	0,37
Partiellement ou non contrôlé			
Niveaux de pollution [§] , moyenne $\pm$ écart-type			
NO ₂	28,4 $\pm$ 11,9	(n=269) 29,9 $\pm$ 12,7	0,09
NO _x	49,2 $\pm$ 26,8	(n=269) 53,1 $\pm$ 27,8	0,05 [#]
PM ₁₀	(n=497) 25,2 $\pm$ 3,55	(n=208) 25,1 $\pm$ 3,86	0,78
PM _{2.5}	(n=497) 15,3 $\pm$ 1,92	(n=208) 15,4 $\pm$ 1,97	0,83
Charge du trafic routier	1512337 $\pm$ 3533049	(n=269) 1590325 $\pm$ 3841661	0,76
Intensité du trafic routier	6558 $\pm$ 10556	(n=269) 7390 $\pm$ 12457	0,29
O ₃	43,3 $\pm$ 6,24	(n=759) 50,4 $\pm$ 8,25	<0,0001 [#]
O ₃ -estival	65,4 $\pm$ 6,24	(n=759) 68,6 $\pm$ 7,35	<0,0001 [#]
MG des POFs en RFU/mL (q1-q3)	93,39 (81,39-105,8)	(n=582) 93,22 (78,85-105,8)	0,88

IMC : indice de masse corporelle ; MG : moyenne géométrique ; POFs : produits d'oxydation fluorescents ; q1 et q3 : 25^e et 75^e percentiles ; [¶]Défini selon GINA 2015 ; [§]Niveaux de pollution exprimés en $\mu\text{g}/\text{m}^3$, charge du trafic exprimée en véhicules x mètres par jour et intensité du trafic exprimée en véhicules par jour. [#]Résultats significatifs à 5%.

Annexe 19. Description des apports en vitamines C et E et des portions en fruits et légumes.

	Chez tous les participants	Participants sans asthme	Participants avec un asthme actuel	Valeur de P [#]	Valeur de P [¶]
Vitamine C (mg/j)	N=723 278,0 ± 178,8	N=468 280,8 ± 180,7	N=255 272,9 ± 175,4	0,57	0,66
Vitamine E (mg/j)	N=723 17,64 ± 8,44	N=468 17,7 ± 8,81	N=255 17,5 ± 7,70	0,72	0,63
Portion de fruits par jour [*]	N=641 3,76 ± 2,95	N=423 3,96 ± 2,91	N=218 3,40 ± 3,00	0,02 ^β	0,13
Portion de légumes par jour [*]	N=641 3,95 ± 2,21	N=423 3,97 ± 2,16	N=218 3,98 ± 2,70	0,97	0,48

^{*}Selon le score AHEI version 2010 ; [#]Modèles non ajustés ; [¶]Modèles ajustés sur l'âge, le sexe et le statut tabagique ; ^βRésultat significatif à 5%.

Annexe 20. Etude des associations entre consommation d'antioxydants et niveaux des POFs parmi l'ensemble des participants.

N=745	Coefficient de régression linéaire	Valeur de P [#]	Valeur de P [¶]
Vitamine C (mg/j), n= 718	0,05	0,19	0,96
Vitamine E (mg/j), n=718	0,02	0,66	0,44
Portion de fruits par jour, n=641 ⁺	0,12	0,002 ^β	0,30
Portion de légumes par jour, n=524 ⁺	0,13	0,0006 ^β	0,14

⁺Selon le score AHEI version 2010 ; [#]Modèles non ajustés ; [¶]Modèles ajustés sur l'âge, le sexe et le statut tabagique ; ^βRésultats significatifs à 5%.

Annexe 21. Coefficients de corrélations des polluants de l'air extérieur.

	n	NO ₂	NOx	PM ₁₀	PM _{2.5}	Charge du trafic	Intensité du trafic	O ₃	O ₃ -estival
NO ₂	745								
NOx	745	0,95							
PM ₁₀	497	0,89	0,59						
PM _{2.5}	497	0,59	0,54	0,74					
Charge du trafic	745	0,59	0,62	0,46	0,52				
Intensité du trafic	745	0,44	0,48	0,48	0,55				
O ₃	745	-0,48	-0,39	-0,29	-0,37	-0,26	-0,16		
O ₃ -estival	745	-0,38	-0,38	-0,16	-0,22	-0,23	-0,26		

Toutes les valeur de p <0,002.

Annexe 22. Moyennes et écarts-types des niveaux de pollution de l'air extérieur selon la catégorie socioprofessionnelle.

	n	Sans emploi	Cadre	Technicien	Agriculteur/Ouvrier	Valeur de P
NO ₂	745	28,7 (±11,4)	29,9 (±11,9)	28,7 (±12,5)	25,6 (±10,0)	0,10
NOx	745	51,4 (±22,7)	50,2 (±25,9)	50,0 (±29,6)	42,5 (±22,5)	0,06 [¶]
PM ₁₀	497	25,0 (±3,67)	25,0 (±3,22)	25,6 (±3,85)	25,1 (±3,36)	0,26
PM _{2.5}	497	15,1 (±1,79)	15,1 (±1,68)	15,5 (±2,06)	15,6 (±2,27)	0,10
Charge du trafic	745	1396975 (±2099453)	1353611 (±2600917)	1653510 (±4138115)	1631806 (±4541142)	0,75
Intensité du trafic	745	7506 (±10163)	6027 (±7868)	6620 (±10742)	7078 (±15630)	0,67
O ₃	745	42,6 (±4,21)	43,4 (±5,07)	43,2 (±4,42)	43,7 (±9,97)	0,39
O ₃ -estival	745	65,1 (±6,53)	65,7 (±6,66)	64,6 (±5,99)	67,2 (±5,21)	0,003 [#]

Moyennes des polluants exprimées en µg/m³ ; Charge du trafic routier exprimée en nombre de véhicules x mètres par jour ; Intensité du trafic routier exprimée en nombre de véhicules par jour ; [#]Résultat significatif à 5% ; [¶]Résultat à la limite de la significativité (0,05<P<0,10).

Annexe 23. Description des participants inclus et non inclus dans les analyses dans l'étude ELISABET.

Caractéristiques	Participants inclus n=2995	Participants non inclus n=280	Valeur de P
Age , moyenne $\pm$ écart-type	53,2 $\pm$ 7,22	53,9 $\pm$ 7,39	0,13
Sexe , homme, n (%)	1412 (47,1)	146 (52,1)	0,11
Statut tabagique , n (%)		N=278	
Non-fumeur	1505 (50,2)	152 (54,1)	0,10
Ex-fumeur	931 (31,1)	69 (24,6)	
Fumeur actuel	559 (18,7)	57 (20,3)	
IMC (kg/m ²), n (%)		N=279	
<25	1142 (38,1)	98 (35,1)	0,24
[25-30[	1150 (38,4)	103 (36,9)	
≥ 30	703 (23,5)	78 (28,0)	
Niveau d'éducation , n (%)			
Enseignement primaire seulement	302 (10,1)	45 (16,4)	0,0001 [#]
Enseignement secondaire seulement	1570 (52,4)	162 (57,7)	
2 à 4 ans d'enseignement supérieur	564 (18,8)	33 (11,7)	
5 ans ou plus d'enseignement supérieur	559 (18,7)	40 (14,2)	
Pollution (µg/m ³), moyenne $\pm$ écart-type			
NO ₂	23,1 $\pm$ 5,10	(n=273) 23,1 $\pm$ 4,75	0,89
PM ₁₀	26,8 $\pm$ 1,59	(n=273) 27,0 $\pm$ 1,47	0,08
SO ₂	(n=1452) 3,29 $\pm$ 1,65	(n=152) 3,53 $\pm$ 1,77	0,11

IMC : indice de masse corporelle ; [#]Résultat significatif à 5%.

Annexe 24. Coefficients de corrélations des polluants de l'air extérieur dans l'étude ELISABET.

	NO ₂	PM ₁₀	SO ₂
NO ₂		0,77	0,66
PM ₁₀			0,73
SO ₂			

Tous les P<0,0001.

Annexe 25. Moyennes et écarts-types des niveaux de pollution en fonction du niveau d'éducation dans l'étude ELISABET.

	NO ₂	PM ₁₀	SO ₂
Enseignement primaire seulement	23,1 ± 6,04	27,1 ± 1,76	3,67 ± 1,96
Enseignement secondaire seulement	22,3 ± 4,55	26,7 ± 1,52	3,40 ± 1,73
2 à 4 ans d'enseignement supérieur	23,4 ± 4,87	26,6 ± 1,62	3,03 ± 1,41
5 ans ou plus d'enseignement supérieur	24,9 ± 5,74	27,1 ± 1,61	2,74 ± 0,89

Niveaux de pollution en µg/m³ ; Tous les P<0,0001.

Annexe 26. Moyennes et écarts-types des paramètres de la fonction ventilatoire en fonction du niveau d'éducation dans l'étude ELISABET.

	VEMS (% prédit)	CVF (% prédit)	VEMS/CVF (% prédit)	DEM25-75 (% prédit)	DEM75 (% prédit)
Enseignement primaire seulement	91,9 ± 16,9	96,0 ± 15,4	95,3 ± 9,30	100,4 ± 37,8	126,7 ± 62,5
Enseignement secondaire seulement	96,2 ± 15,8	100,6 ± 14,2	95,3 ± 8,92	100,9 ± 36,1	122,9 ± 55,1
2 à 4 ans d'enseignement supérieur	98,9 ± 14,9	103,2 ± 13,9	95,5 ± 8,53	103,7 ± 34,8	125,0 ± 54,0
5 ans ou plus d'enseignement supérieur	99,3 ± 14,7	103,4 ± 13,4	98,8 ± 7,90	104,5 ± 32,6	126,6 ± 51,9

VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; DEMM : débit expiratoire maximal ; Tous les P <0,0001 sauf pour le rapport VEMS/CVF (p=0,65).

Annexe 27. Description des participants inclus et non inclus dans les analyses dans l'étude EGEA.

Caractéristiques	Participants inclus N=789	Participants non inclus N=782	Valeur de P
Age , moyenne ± écart-type	45,0 ± 16,3	40,5 ± 16,4	<0,0001
Sexe , homme, n (%)	378 (47,9)	398 (50,9)	0,24
Statut tabagique , n (%)		n=774	
Non-fumeur	393 (49,8)	387 (50,0)	0,20
Ex-fumeur	226 (28,6)	196 (25,3)	
Fumeur actuel	170 (21,6)	191 (24,7)	
IMC (kg/m²), n (%)		n=603	
<20	78 (9,9)	71 (11,8)	0,64
[20-25[	409 (51,8)	308 (51,1)	
[25-30[	223 (28,3)	160 (26,5)	
≥30	79 (10,0)	64 (10,6)	
Niveau d'éducation , n (%)		n=698	
CE, CAP	170 (21,6)	163 (23,3)	0,03 [#]
BEPS, BAC	226 (28,6)	214 (30,7)	
Université	393 (49,8)	321 (46,0)	
Fonction ventilatoire en % prédit par la GLI 2012, moyenne ± écart-type			
VEMS	97,2 ± 17,8	(n=598) 95,7 ± 15,3	0,09
CVF	101,4 ± 15,5	(n=598) 99,4 ± 13,5	0,01 [#]
VEMS/CVF	95,3 ± 10,5	(n=598) 95,8 ± 10,1	0,36
DEM25-75	99,7 ± 35,4	(n=598) 97,7 ± 32,7	0,28
Pollution[¶] , moyenne ± écart-type			
NO ₂	28,7 ± 12,1	(n=225) 29,0 ± 12,1	0,72
NO _x	49,7 ± 27,4	(n=225) 52,2 ± 26,2	0,24
PM ₁₀	(n=530) 25,3 ± 3,60	(n=175) 24,7 ± 3,69	0,054
PM _{2,5}	(n=530) 15,4 ± 1,95	(n=175) 15,0 ± 1,84	0,06
Charge du trafic routier	157677 ± 3580286	1379632 ± 3741439	0,47
Intensité du trafic routier	6960 ± 111401	6143 ± 9931	0,33
O ₃	43,1 ± 4,60	51,0 ± 8,07	<0,0001 [#]
O ₃ -estival	65,3 ± 6,32	68,9 ± 7,23	<0,0001 [#]
SO ₂	5,24 ± 2,71	3,27 ± 2,89	<0,0001 [#]

IMC : indice de masse corporelle ; GLI : *Global Lung Initiative* ; VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; DEM25-75 : débit expiratoire maximal entre 25% et 75% de la CVF ; [¶]Niveaux de pollution exprimés en $\mu\text{g}/\text{m}^3$; Charge du trafic routier exprimée en nombre de véhicules x mètres par jour et intensité du trafic routier exprimée en nombre de véhicules par jour.

[#]Résultats significatifs à 5%.

Annexe 28. Coefficients de corrélations des polluants de l'air extérieur dans l'étude EGEA.

	n	NO ₂	NOx	PM ₁₀	PM _{2,5}	Charge du trafic	Intensité du trafic	O ₃	O ₃ -estival	SO ₂
NO ₂	911									
NOx	911	0,95								
PM ₁₀	911	0,58	0,58							
PM _{2,5}	911	0,58	0,54	0,73						
Charge du trafic	629	0,61	0,64	0,44	0,51					
Intensité du trafic	629	0,45	0,50	0,47	0,52					
O ₃	911	-0,47	-0,38	-0,28	-0,36	-0,26	-0,14			
O ₃ -estival	911	-0,38	-0,38	-0,16	-0,23	-0,23	-0,26			
SO ₂	911	0,33	0,20	0,20	0,37	0,15	0,14	-0,45	-0,55	
Toutes les valeur de p <0,0001.										

Annexe 29. Moyennes et écarts-types des niveaux de pollution selon le niveau d'éducation dans l'étude EGEA.

	NO ₂	NO _x	PM ₁₀	PM _{2.5}	Charge du trafic routier	Intensité du trafic routier	O ₃	O _{3-estival}	SO ₂
Pas de diplôme/CE/CAP	26,0 ± 12,6	44,3 ± 30,6	25,5 ± 3,87	15,8 ± 2,20	1616344 ± 4917889	7922 ± 16014	43,5 ± 4,02	66,1 ± 5,44	5,34 ± 2,65
BEPC/Baccalauréat	29,0 ± 10,7	50,8 ± 23,5	25,4 ± 3,23	15,5 ± 2,10	1535864 ± 2566737	5711 ± 7071	43,4 ± 4,60	65,7 ± 6,21	5,06 ± 2,57
Université	30,0 ± 12,4	51,9 ± 27,0	25,3 ± 3,67	15,3 ± 1,77	1576622 ± 3181368	6983 ± 10205	42,9 ± 4,87	64,7 ± 6,73	5,28 ± 2,81
Valeur de P	0,0008	0,004	0,87	0,09	0,97	0,21	0,22	0,03	0,54

CE : certificat d'étude ; CAP : certificat d'aptitude professionnelle ; BEPC : brevet d'étude du premier cycle ; Niveaux de pollution exprimés en µg/m³ ; Charge du trafic routier exprimée en nombre de véhicules x mètres par jour et intensité du trafic routier exprimée en nombre de véhicules par jour.

Annexe 30. Moyennes et écarts-types des paramètres de la fonction ventilatoire selon le niveau d'éducation dans l'étude EGEA.

	VEMS (% prédit)	CVF (% prédit)	VEMS/CVF (% prédit)	DEM25-75 (% prédit)
Pas de diplôme/CE/CAP	94,9 ± 19,9	99,9 ± 17,2	94,4 ± 11,3	97,9 ± 38,3
BEPC/Baccalauréat	96,1 ± 18,6	99,7 ± 15,7	95,6 ± 10,3	98,6 ± 34,0
Université	99,0 ± 15,90	103,6 ± 14,4	95,6 ± 10,1	101,1 ± 34,5
Valeur de P	0,02	0,01	0,39	0,50

VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; DEM25-75 : débit expiratoire maximal entre 25% et 75% de la CVF ; CE : certificat d'étude ; CAP : certificat d'aptitude professionnelle ; BEPC : brevet d'étude du premier cycle.

Résumé : Bien qu'il soit reconnu que la pollution de l'air extérieur affecte la santé respiratoire, les mécanismes biologiques sous-jacents qui expliquent ces associations sont encore mal connus, et les associations entre l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur, qu'elle soit issue du trafic routier ou de l'industrie, et la fonction ventilatoire sont peu étudiées chez l'adulte.

L'objectif général de cette thèse était d'étudier l'impact de la pollution de l'air extérieur sur la santé respiratoire des adultes dans deux études épidémiologiques françaises : l'étude cas-témoins et familiale EGEA et l'étude en population générale ELISABET. L'association entre l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur et différents phénotypes d'asthme et le rôle de la voie biologique du stress oxydant dans ces associations ont été étudiés dans EGEA. Dans les analyses transversales, l'ozone (O_3) et le trafic routier étaient associés à l'asthme actuel. Le niveau du 8-isoprastane (8-iso), un biomarqueur de dommages mesuré dans le condensat de l'air exhalé, augmentait avec l'exposition aux particules d'un diamètre inférieur à $2.5 \mu m$ ($PM_{2.5}$) et diminuait avec l'exposition à l' O_3 et à l' $O_{3\text{-estival}}$. Les niveaux des produits d'oxydation fluorescents (POFs), des biomarqueurs de dommages mesurés dans le plasma, augmentaient avec l'exposition au dioxyde d'azote (NO_2), aux oxydes d'azote, aux PM_{10} et aux $PM_{2.5}$. Un niveau élevé de 8-iso était associé à l'asthme actuel et des niveaux élevés de POFs étaient associés au mauvais contrôle de l'asthme. Dans les analyses longitudinales, l'exposition à l' O_3 augmentait les niveaux des POFs, et les niveaux des POFs étaient associés à l'asthme persistant. L'étude du rôle des POFs comme médiateurs dans l'association entre l' O_3 et l'asthme persistant montrait que l' O_3 était associé à l'asthme persistant à travers un effet indirect médié par les POFs, représentant 41% de l'effet total.

L'association entre l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur et la fonction ventilatoire a été étudiée dans ELISABET et EGEA. Dans ELISABET, l'exposition au NO_2 et aux PM_{10} était associée à une baisse du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS), de la capacité vitale forcée (CVF), du rapport VEMS/CVF, du débit expiratoire maximal entre 25% et 75% de la CVF (DEM25-75), et du débit expiratoire à 75% de la CVF (DEM75). L'exposition au dioxyde de soufre (SO_2) était associée à une baisse du VEMS, du rapport VEMS/CVF, du DEM25-75 et du DEM75. Dans EGEA, le trafic routier était associé à une baisse du VEMS et du rapport VEMS/CVF, l' $O_{3\text{-estival}}$ à une baisse du rapport VEMS/CVF et du DEM25-75, et les PM_{10} à une baisse du DEM25-75 et à une baisse à la limite de la significativité du VEMS et de la CVF. L'exposition au SO_2 était associée à une augmentation du rapport VEMS/CVF et du DEM25-75.

En conclusion, ces travaux de thèse apportent de nouvelles preuves 1) d'un lien entre l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur et les phénotypes d'asthme et suggèrent que le stress oxydant au niveau pulmonaire et systémique peut jouer un rôle dans ces associations, et 2) d'un lien entre l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur et la fonction ventilatoire.

Abstract: Although it is recognized that outdoor air pollution affects respiratory health, the underlying biological mechanisms that explain these associations are still poorly understood, and the associations between long-term exposure to outdoor air pollution, whether from road traffic or industry, and lung function are poorly studied in adults.

The general aim of this thesis was to study the impact of outdoor air pollution on the respiratory health of adults in two French epidemiological studies: the EGEA case-control and family study and the ELISABET general population study. The association between long-term exposure to outdoor air pollution and different asthma phenotypes and the role of the biological pathway of oxidative stress in these associations were studied in EGEA. In the cross-sectional analyses, ozone (O_3) and road traffic were associated with current asthma. The level of 8-isoprostane (8-iso), a biomarker of damages measured in exhaled breath condensate, increased with exposure to particulates with a diameter of less than $2.5 \mu m$ ($PM_{2.5}$) and decreased with exposure to O_3 and $O_{3\text{-summer}}$. Levels of fluorescent oxidation products (FIOPs), biomarkers of damages measured in plasma, increased with exposure to nitrogen dioxide (NO_2), nitrogen oxides, PM_{10} and $PM_{2.5}$. A high level of 8-iso was associated with current asthma and high levels of FIOPs were associated with poor asthma control. In longitudinal analyses, exposure to O_3 increased FIOPs levels, and FIOPs levels were associated with persistent asthma. The study of the role of FIOPs as mediators in the association between O_3 and persistent asthma showed that O_3 was associated with persistent asthma through an indirect effect mediated by plasma FIOPs, representing 41% of the total effect.

The association between long-term exposure to outdoor air pollution and lung function was investigated in ELISABET and EGEA. In ELISABET, exposure to NO_2 and PM_{10} was associated with a decrease in forced expiratory volume in one second (FEV1), forced vital capacity (FVC), FEV1/FVC ratio, forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC (FEF25-75), and forced expiratory flow at 75% of FVC (FEF75). Exposure to sulphur dioxide (SO_2) was associated with a decrease in FEV1, FEV1/FVC ratio, FEF25-75 and FEF75. In EGEA, road traffic was associated with a decrease in FEV1 and FEV1/FVC ratio, $O_{3\text{-summer}}$ with a decrease in FEV1/FVC ratio and FEF25-75, and PM_{10} with a decrease in FEF25-75 and at the limit of significance with a decrease in FEV1 and FVC. Exposure to SO_2 was associated with an increase in the FEV1/FVC ratio and FEF25-75.

In conclusion, these thesis work provide new evidence 1) of a link between long-term exposure to outdoor air pollution and asthma phenotypes and suggests that oxidative stress at the lung and systemic level may play a role in these associations, and 2) of a link between long-term exposure to outdoor air pollution and lung function.